

**Заявление**  
**о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	<b>Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации</b>	Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	<b>Адрес места нахождения организации</b>	125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
3.	<b>Контактные телефоны и адреса организации</b>	8 499 193 96 45 8 495 942 52 00 info@med-rf.ru
4.	<b>Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации</b>	Оценка функциональных резервов печени при выполнении обширных резекций печени
5.	<b>Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации</b>	Всего 70 чел., в т.ч.: 2019 г. - 10 чел.; 2020 г. - 30 чел.; 2021 г. – 30 чел.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

**Руководитель организации:**

**Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор**

**И.Г. Никитин**



подпись

«18» февраля 2019 г.

Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Оценка функциональных резервов печени при выполнении обширных резекций печени» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор  
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный  
центр» Минздрава России  
д.м.н., профессор



И.Г.Никитин

«28» февраль 2019 года.

# Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № 2019-41-2

Дата \_\_\_\_\_

## I. Паспортная часть

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод):**

«Оценка функциональных резервов печени при выполнении обширных резекций печени»

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее — протокол клинической апробации):**

Федеральное государственное автономное учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

**3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации:**

Директор Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, д.м.н., Никитин Игорь Геннадиевич

Заведующий отделением онкологии хирургического профиля № 2 Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., Ананьев Дмитрий Павлович.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Обширные резекции печени - основной метод лечения больных первичным и метастатическим раком печени (С22.0-С22.9, С78.7), позволяющий добиться заметного продления жизни. Обширные резекции печени выполняются при необходимости удаления четырёх и более сегментов (Reddy, et al., 2011). Возможность объёмных резекций основана на уникальной способности органа к регенерации (Вишневский и др., 1993; Andreou, et al., 2011; Michalopoulos, 2010; Nagasue, et al., 1987), позволяющей в некоторых случаях удалить до 85% массы печени с последующим восстановлением объема и функции, близких к исходным. С другой стороны, такие вмешательства сопряжены с высоким риском возникновения массивных интраоперационных кровотечений и, что не менее важно, развития тяжёлой послеоперационной печеночной недостаточности, являющейся основной причиной летальности (18–80%) (Свиридова и др., 2010; Lin, et al., 1979).

Колоректальный рак (КРР) является третьей причиной смерти от онкологических заболеваний в мире. В 2011 году выявлено более 1,2 миллиона новых случаев заболевания (Jemal A., 2012). Заболеваемость КРР в России за последние годы увеличилась более чем на 30%. У 25% больных КРР выявляется в IV стадии (имеются синхронные метастазы), при этом у 50% пациентов в течение болезни развиваются метастазы в печень. Около 85% этих больных имеют первично нерезектабельные метастазы (Adam R. et al., 2011), но стратегия лечения этих пациентов должна быть направлена на достижение возможности выполнения резекции. Современные технологии лечения и прогнозирования вариантов течения заболевания помогают разграничить пациентов на тех, у кого есть шанс на излечение и тех, кому показана только паллиативная помощь.

Резекция печени является наиболее эффективным методом лечения у данной категории больных. В последнее время критерии резектабельности пересмотрены, включают большее количество пациентов, у которых все метастазы могут быть удалены с отрицательным краем резекции и у кого останется адекватный объем печеночной паренхимы. Показано, что выполнение резекции печени возможно при остаточном объеме 20% неизменной паренхимы органа или 30% с ее диффузными изменениями (гепатит, гепатоз). В настоящее время показания к резекции также расширены за счет возможностей увеличения печеночного объема до операции (эмболизация ветвей воротной вены). Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения достигает 35% - 58%. Учитывая, что только незначительному количеству пациентов с метастазами КРР в печень показана

первичная резекция печени были разработаны междисциплинарные подходы ведения больных с метастазами КРР в печень с использованием аблятивных технологий и неoadьювантной химиотерапии. Комбинация резекции печени с абляцией позволяет добиться радикального результата: выполняется резекция больших поражений в сочетании с абляцией более мелких метастазов (Ruers T.J. et al., 2009; Donadon M. et al., 2007; Adam R. et al., 2010; Taylor A. et al., 2010).

Гепатоцеллюлярная карцинома C22.0 (ГЦК) — самая распространенная первичная злокачественная опухоль печени и один из наиболее частых и наиболее агрессивных видов рака. По распространенности ГЦК занимает 5-е место у мужчин и 8-е — у женщин среди всех раковых опухолей. Заболеваемость ГЦК широко варьирует в различных регионах земного шара. Так, в США и странах Западной Европы она составляет 2–7 случаев на 100 тыс. населения, а в странах Африки, Японии, Китае — в несколько раз больше — 23–40 случаев на 100 тыс. населения. В странах Восточной Европы заболеваемость ГЦК составляет 4,9 у мужчин и 2,2 — у женщин на 100 тыс. населения. Пятилетняя выживаемость при ГЦК составляет лишь 5%, ежегодно более 1 млн людей умирают вследствие этого вида рака.

В большинстве случаев ГЦК возникает на фоне различных диффузных заболеваний печени, как правило, в их конечной стадии. Гепатиты В и С являются основными причинами развития цирроза печени и как следствие — основными этиологическими факторами ГЦК. Возбудитель гепатита В является ДНК-вирусом, внедряющим свои гены в ДНК гепатоцита, нарушая таким образом стабильность генетического аппарата клетки. В случае нарушения ДНК антионкогенов, к примеру p53, клетка становится способной к неконтролируемому размножению. Вирус гепатита С — РНК-содержащий, поэтому он не способен напрямую изменять геном клетки хозяина. Однако в конечной стадии заболевания, при формировании цирроза печени, на гепатоциты воздействует ряд неблагоприятных факторов, которые могут способствовать их малигнизации. При циррозе печени возникает резкий дефицит клеточной массы гепатоцитов, вследствие чего организм вырабатывает большое количество различных пролиферативных стимулов, способствующих развитию дисплазии и метаплазии. Находящиеся в условиях хронического воспалительного процесса, ишемии, дефицита питательных веществ гепатоциты накапливают различные мутации в своем геноме, которые рано или поздно затрагивают гены, отвечающие за стабильность генетического аппарата. В условиях цирроза печени гепатоциты находятся в регенеративных псевдодольках, окруженных соединительно-тканными фиброзными септами. Они нарушают нормальную микроциркуляцию крови вокруг гепатоцитов и таким образом мешают доступу элементов иммунной

системы, осуществляющих патрулирование и клиринг малигнизированных клеток. Так на фоне цирроза печени, особенно протекающего с активной воспалительной реакцией, создаются необходимые условия для потери стабильности генома гепатоцитов и их малигнизации. Помимо вирусных гепатитов В и С, другие причины, приводящие к развитию цирроза печени, такие как алкоголь, гемохроматоз, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина, способствуют появлению ГЦК.

Проведение дооперационной оценки функционального состояния печени перед выполнением резекций является необходимым условием, учитывая которое, опытный хирург будет иметь минимальные шансы получить у пациента в послеоперационном периоде тяжелые осложнения. Классификационная система Child-Pugh является легкой и часто используемой методикой количественной оценки степени печеночной недостаточности. Однако, эта методика является ориентировочной и позволяет отсеять из числа кандидатов на ОРП больных с запущенным циррозом (Liu, et al., 2006), хотя в некоторых ситуациях пациентам с Child-Pugh А может быть выполнена резекция печени (Festi, et al., 2005).

В ситуациях, когда злокачественное новообразование в печени занимает всю правую, или обе доли печени, или присутствует фоновое заболевание печени, необходимо произвести комплексную оценку функционального состояния печени. Эта оценка складывается из показателей волуметрии и функциональных тестов ферментативной активности печени.

Клиренс-тест с индоцианином зеленым (ICG, ИЦЗ) является крайне эффективным методом количественной оценки функциональных резервов печени, а также обладает высоким прогностическим потенциалом в определении послеоперационной печеночной недостаточности. Краситель, используемый в методике, выводится исключительно гепатоцитами, который играет роль в выведении лекарственных средств и циркуляции таких эндогенных компонентов печени, как желчные кислоты и билирубин, и NTCP (Häusler, et al., 2011), чем обуславливается высокая чувствительность и специфичность метода. Согласно последним исследованиям (Inal, et al., 2008), чувствительность метода составляет 85,7% (Inal, et al., 2008) – 94,1% (Sakaguchi, et al., 2010) специфичность – 71,6% (Hemming, et al., 1992) – 88,9% (Inal, et al., 2008) Большинство тестов ICG проводятся предоперационно. В основном препарат вводится через периферическую вену, причем объем препарата высчитывается по формуле  $0,5 \text{ мг/кг}$  массы тела. В течение первых 5–10 минут после введения концентрация ICG в крови мониторируется интервально с помощью пульсовой спектрофотометрии или измеряется с помощью денситометрии аппаратами типа LiMON. В ходе исследований определяют показатель скорости плазменной элиминации ICG, уровень

остаточной концентрации ICG в плазме через 15 минут после введения красителя (ICG R15, ОК15), а также, если используется спектрофотометрия – показатель объема KICG (постоянная уровня клиренса ICG). Критическим значением для выполнения обширных резекций печени являются:

а) скорость плазменной элиминации ICG не менее 13,1–16,0%/мин (Hemming, et al., 1992; Ren, et al., 2012; Wong, et al., 2013),

б) уровень остаточной концентрации ICG в плазме через 15 минут после введения красителя ICG R15 не более 22,0–32,84% (Gupta, et al., 2012; Wissler, 2011; Wong, et al., 2013),

с) показатель клиренса индоцианина зеленого, для пациентов, которым планируется проведение обширных резекций, должен быть не менее 1,0 мг/кг/мин.

Показатель объема KICG учитывается в расчете формулы прогноза развития ПРОПН, помимо показателей волюметрии. Таким образом, мы вправе считать ICG клиренс-тест одним из главных методов оценки функционального состояния печени до и после операции.

В контрольную группу включены пациенты, которым проведены КТ-волюметрия и клиренс индоцианина зеленого как факторов прогноза пострезекционной печеночной недостаточности по показаниям к предоперационной эмболизации воротной вены. Данная группа пролечена из других источников финансирования, не включенные в клинические апробации, в том числе выборка из архивных историй. Проанализировали результаты 179 резекций печени: 128 различных гемигепатэктомий и 51 секционэктомии. В 24 наблюдениях применяли предоперационную эмболизацию воротной вены. Для количественной оценки функции печени выполняли клиренс-тест с индоцианином зеленым. Определяли скорость плазменной элиминации и остаточную концентрацию на 15-й минуте. Для расчета планируемого пострезекционного объема печени использовали КТ-волюметрию. Степень тяжести пострезекционной печеночной недостаточности оценивали в соответствии с рекомендациями Международной исследовательской группы по хирургии печени (ISGLS) и с учетом критериев “50-50”. Результаты. Частота пострезекционной печеночной недостаточности при обширных резекциях составила 42,5%: степень А - 38,7%; степень В - 41,9%, степень С - 19,4%. Планируемый пострезекционный объем как предиктор послеоперационной печеночной недостаточности характеризовался умеренной прогностической силой (c-statistic = 0,71, p = 0,04) с чувствительностью и специфичностью 84,6 и 61% соответственно. Показатели элиминации индоцианина зеленого были достоверно хуже у больных хроническим заболеваниями печени или после повторных курсов полихимиотерапии: скорость плазменной элиминации индоцианина зеленого

составила 15,6%/мин по сравнению с 18,6%/мин ( $p = 0,004$ ), остаточная концентрация индоцианина зеленого на 15-й минуте - 19,6% по сравнению с 6,1% ( $p = 0,003$ ). Клиренс-тест с индоцианином зеленым характеризовался чувствительностью 92,3% и специфичностью 71,4% в определении функционального потенциала печени, а также превосходной прогностической силой ( $c$ -statistic = 0,82;  $p = 0,0001$ ) в предопределении пострезекционной печеночно-клеточной недостаточности. Факторами риска печеночной недостаточности после обширных резекций признаны планируемый пострезекционный объем  $<372 \text{ см}^3/\text{м}^2$  и скорость плазменной элиминации индоцианина зеленого  $<10\%/\text{мин}$ . Показанием к предоперационной эмболизации воротной вены является будущий фрагмент печени  $<372 \text{ см}^3/\text{м}^2$  при скорости элиминации индоцианина зеленого  $>15\%/мин$  или скорость плазменной элиминации индоцианина зеленого  $>10\%/мин$ , но менее  $15\%/мин$  при планируемом пострезекционном объеме  $<550 \text{ см}^3/\text{м}^2$ . Применение этих критериев позволило уменьшить частоту пострезекционной печеночной недостаточности (25,6%) и исключить развитие ее тяжелых форм. Планируемый пострезекционный объем печени по данным КТ-воллюметрии и параметры клиренс-теста с индоцианином зеленым являются высокочувствительными методами прогнозирования послеоперационной печеночно-клеточной недостаточности. Применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма с уточненными показаниями к предоперационной эмболизации воротной вены позволяет уменьшить частоту пострезекционной печеночной недостаточности.

В настоящем Протоколе клинической апробации планируется оценить эффективность и безопасность применения методики при оценке функциональных резервов печени при помощи КТ-воллюметрии и клиренс-теста с индоцианином зеленым при выполнении обширных резекций печени.

#### **5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.**

Первичные злокачественные новообразования и метастатическое поражения печени является актуальной проблемой для современного здравоохранения. Заболеваемость среди трудоспособного населения приводит к снижению продолжительности и качества жизни пациентов. Поиск новых методов эффективного лечения данной патологии – приоритетная задача современного врача. Предлагаемый метод оценки функциональных резервов печени позволяет не только увеличить количество операбельных пациентов и повысить эффективность лечения, но и уменьшает количество тяжелых послеоперационных осложнений. Увеличения качества и продолжительности жизни населения благоприятно влияет на экономическое состояние страны.

#### **6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных**



## методов:

ИЦЗ – водорастворимый инертный трикарбоцианин, который вводится в/в и связывается с альбумином плазмы. Затем он избирательно захватывается гепатоцитами за счет обладания высоким печеночным клиренсом с кинетикой 70–90%. Выводится ИЦЗ в неизменном виде через желчевыводящие пути АТФ-зависимой транспортной системой. Он не подвергается биотрансформации или внепеченочному метаболизму, также как и почечной экскреции и энтеропеченочной рециркуляции. Таким образом, экскреция ИЦЗ в желчь отражает печеночную экскреторную функцию и печеночный энергетический статус. Доказано, что редукция элиминации ИЦЗ при циррозе происходит главным образом вследствие уменьшения печеночного поглощения и в меньшей степени – в связи с увеличением вымывания красителя из печени в плазму, т.е. клиренс ИЦЗ более характеризует снижение печеночной функции, чем уменьшение печеночного кровотока. Благодаря этим отличительным способностям ИЦЗ-тест может успешно применяться для оценки функции печени у доноров и реципиентов печени, больных с хронической печеночной недостаточностью в качестве прогностического фактора у этой категории пациентов, мониторинга печеночной дисфункции или восстановления функции печени у тяжелобольных. В исследовании S. Maruyama и соавт. клиренс ИЦЗ коррелировал с уровнем эндотелина плазмы, который является маркером тяжести поражения печени. По мнению W.D. Figg и соавт., клиренс-тест с ИЦЗ обладает высокой чувствительностью, которая позволяет определить легкое нарушение функции печени так же эффективно, как умеренные и тяжелые. Авторы также признают высокую корреляцию показателей данного теста со шкалой степени тяжести цирроза по Чайлду – Пью – СТР ( $r=0,86$ ;  $p=0,001$ ). Сравнительное исследование M. Oellerich и соавт., оценивающее функциональные пробы печени с ИЦЗ, метаболитами лидокаина и системы Чайлда – Пью, показало, что прогностическая специфичность этих тестов колеблется от 75 до 90 и от 82 до 86% соответственно. Шкала Чайлда – Пью и альбумин демонстрировали более низкую специфичность (51–80%).

Тем не менее, в медицинской литературе представлены и противоположные точки зрения. Показано, что элиминация ИЦЗ ограничена в своей способности определять незначительную печеночную дисфункцию, не связана с повышением уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, клиническими критериями шкалы Чайлда – Пью и не обеспечивает дополнительной информации в сравнении с этой классификацией. В исследовании S. Mukherjee и соавт. [18] установлено, что клиренс-тест с ИЦЗ не является объективным аналитическим тестом, несмотря на то что корреляция между критериями Чайлда – Пью и элиминацией красителя была

достоверной ( $r=-0,52$ ,  $p=0,001$ ). Однако, в этой работе подавляющее большинство отобранных для анализа пациентов (80%) имели компенсированную стадию заболевания и, следовательно, полученные результаты не могут быть соотнесены с более тяжелым поражением печени.

В настоящий момент в текущей клинической практике применяется метод расчетов объема паренхимы печени после резекции.

**7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.**

Скорость плазменной элиминации ICG и уровень остаточной концентрации красителя в плазме крови через 15 минут после введения оцениваются как наиболее важные показатели при проведении оперативных вмешательств на печени, так как они позволяют наиболее точно определить параметры резекции. Hashimoto и Watanabe [4] количественно определяли паренхиматозный клеточный объем печени пациентов, направленных на резекцию печени после компьютерной томографии. Выяснилось, что получаемые результаты пропорциональны тем, которые получают при измерении Скорости плазменной элиминации ICG. Hanazaki и соавт. на протяжении 10 лет отслеживали уровень смертности и частоту повторного возникновения гепатоцеллюлярной карциномы у 386 пациентов после резекции печени, и выяснили, что высокий уровень остаточной концентрации ICG в плазме крови соотносится с наихудшим прогнозом течения болезни.

Nonami и соавт. наблюдали 316 пациентов после резекции печени на протяжении 11 лет, и в результате определили, что уровень кровопотери во время операции и Скорость плазменной элиминации ICG, измеренная после проведения хирургического вмешательства, являются независимыми друг от друга и одновременно наиболее яркими индикаторами выживаемости.

Lau и соавт. исследовали 127 пациентов, направленных на резекцию печени, в предоперационный период и выяснили, что определение уровня остаточной концентрации ICG в плазме крови является наиболее чувствительным маркером функционального резерва печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой перед проведением гепатоктомии. Hemming и соавт. заявили, что среди всех проведенных стандартных тестов на общие параметры состояния печени только тест на Клиренс ICG дает возможность определения результата резекции у пациентов с циррозом. Им даже удалось выявить и зарегистрировать уровень клиренса ICG, ниже которого проведение резекции не допускается.

**Основные риски, связанные с апробируемым методом лечения: клинически значимых осложнений применения данной методики не**

выявлено, имеются сообщения о возможной аллергической реакции перекрестной с препаратами йода. С осторожностью применение у пациентов, ежедневно применяющих бета-адреноблокаторы; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин) может применяться только после оценки польза/риск.

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):**

1. Hori T, Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Yamamoto C, Mizuno S, Yamagiwa K, Isaji S, Uemoto S. K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Apr;12(4):605-13.
2. Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg.* 2006 Jan-Feb;76(1-2):75-7
3. Jochum C, Beste M, Penndorf V, Farahani MS, Testa G, Nadalin S, Malago M, Broelsch CE, Gerken G. Quantitative liver function tests in donors and recipients of living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Apr;12(4):544-9.
4. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):16-22.
5. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):31-7.
6. Wakabayashi H, Ishimura K, Izuishi K, Karasawa Y, Maeta H. Evaluation of liver function for hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the liver with damaged parenchyma. *J Surg Res.* 2004 Feb;116(2):248-52.
7. von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G, Hering R, Allen SJ, Wood P, Hoeft A. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist.* 2002 May;51(5):359-66.
8. Tsubono T, Todo S, Jabbour N, Mizoe A, Warty V, Demetris AJ, Starzl TE. Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients. *Hepatology.* 1996 Nov;24(5):1165-71
9. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA, Williams R. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med.* 1997 Feb;25(2):236-42.
10. Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H, Ito Y, Kishimoto SI, Dono K, Nakamori S, Takeda T, Gotoh M, Wakasa K, Matsuura N, Monden M. Presence of

active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci.* 2000 Jul;45(7):1383-8.

11. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Mihara M, Shimada K, Hiraguri M, Koide N, Adachi W, Amano J. Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2000 Oct;191(4):381-8.

12. Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res.* 2000 Aug;92(2):222-7.

13. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg.* 1992 May;163(5):515-8.

14. Herold C, Heinz R, Radespiel-Tröger M, Schneider HT, Schuppan D, Hahn EG. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver.* 2001 Feb;21(1):26-30.

15. Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson ND, Hayes PC. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation.* 1994 Jul 27;58(2):196-200.

16. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, Dhainaut JF. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Dec;160(6):1983-6.

17. Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T. Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 1984 Feb;12(2):115-6.

18. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med.* 2001 Jun;29(6):1159-63.

19. Krenn CG, Schäfer B, Berlakovich GA, Steininger R, Steltzer H, Spiss CK. Detection of graft nonfunction after liver transplantation by assessment of indocyanine green kinetics. *Anesth Analg.* 1998 Jul;87(1):34-6.

20. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg.* 1997 Sep;84(9):1255-9.

21. Leevy CM, Leevy CB, Howard MM: Indocyanine green and the liver. In: Davidson CS (Ed.), *Problems in Liver Diseases*, Georg Thieme Publishers New York, 42-52, 1979.

22. Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox WJ. Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2000 Oct;26(10):1557-60.

23. Mandell MS, Wachs M, Niemann CU, Henthorn TK. Elimination of

indocyanine green in the perioperative evaluation of donor liver function. *Anesth Analg.* 2002 Nov;95(5):1182-4.

24. Malbrain ML, Viaene D, Kortgen A, De Laet I, Dits H, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Bauer M. Relationship between intra-abdominal pressure and indocyanine green plasma disappearance rate: hepatic perfusion may be impaired in critically ill patients with intra-abdominal hypertension. *Ann Intensive Care.* 2012 Dec 20;2 Suppl 1:S19.

25. Nonami T, Nakao A, Kurokawa T, Inagaki H, Matsushita Y, Sakamoto J, Takagi H. Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of post-hepatectomy liver failure. *Hepatogastroenterology.* 1999 May-Jun;46(27):1669-72.

26. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Rodeck B, Diewel J, Schulz M, Schmidt FW, Brodehl J, Pichlmayr R. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation.* 1991 Apr;51(4):801-6.

27. Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, Yamada Y, Chang K, Takayama T, Makuuchi M, Hanaoka K. Effects of amrinone on ischaemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *Br J Anaesth.* 2000 Sep;85(3):389-95.

28. Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T. Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg Gynecol Obstet.* 1979 Dec;149(6):852-4.

29. Sakka S.G., Meier-Hellmann A. (2001) Indocyanine Green for the Assessment of Liver Function in Critically Ill Patients. In: Vincent JL. (eds) *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001, vol 2001.* Springer, Berlin, Heidelberg.

30. Sakka SG, Meier-Hellmann A. Non-invasive liver function monitoring by indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Int J Intensive Care* 2002; 9 (2): 66-72.

31. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest.* 2002, Nov. 122(5):1715-20, 2002 (.pdf-file -148 KB)

32. Sharpe DA, Mitchel IM, Kay EA, McGoldrick JP, Munsch CM, Kay PH. Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine. *Perfusion.* 1999 Jan;14(1):29-36.

33. Tsukada K, Sakaguchi T, Aono T, Ishizuka D, Fujita N, Hatakeyama K. Indocyanine green disappearance enhanced by prostaglandin E1 in patients with hepatic resection. *J Surg Res.* 1996 Nov;66(1):64-8.

34. Wesslau C, Kruger R, May G: Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantation* 1994; 5(1): 7-9.

35. Gilmore DM, Khullar OV, Gioux S, Stockdale A, Frangioni JV, Colson YL, Russell SE. Effective low-dose escalation of indocyanine green for near-infrared

fluorescent sentinel lymph node mapping in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2357-63.

36. Hojo M, Arakawa Y, Funaki T, Yoshida K, Kikuchi T, Takagi Y, Araki Y, Ishii A, Kunieda T, Takahashi JC, Miyamoto S. Usefulness of tumor blood flow imaging by intraoperative indocyanine green videoangiography in hemangioblastoma surgery. *World Neurosurg*. 2014 Sep-Oct;82(3-4):e495-501.

37. Ishikawa K, Sasaki S, Furukawa H, Nagao M, Iwasaki D, Saito N, Yamamoto Y. Preliminary experience with intraoperative near-infrared fluorescence imaging in percutaneous sclerotherapy of soft-tissue venous malformations. *Dermatol Surg*. 2013 Jun;39(6):907-12.

38. Koh AH; Expert PCV Panel, Chen LJ, Chen SJ, Chen Y, Giridhar A, Iida T, Kim H, Yuk Yau Lai T, Lee WK, Li X, Han Lim T, Ruamviboonsuk P, Sharma T, Tang S, Yuzawa M. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina*. 2013 Apr;33(4):686-716

39. Mihara M, Hayashi Y, Hara H, Iida T, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, Murai N, Koshima I. High-accuracy diagnosis and regional classification of lymphedema using indocyanine green fluorescent lymphography after gynecologic cancer treatment. *Ann Plast Surg*. 2014 Feb;72(2):204-8.

40. Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, Ikeda T, Yoshimura K, Niimi M, Shimizu A, Toi M. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2213-8.

41. Vos JJ, Scheeren TW, Lukes DJ, de Boer MT, Hendriks HG, Wietasch JK. Intraoperative ICG plasma disappearance rate helps to predict absence of early postoperative complications after orthotopic liver transplantation. *J Clin Monit Comput*. 2013 Oct;27(5):591-8.

42. Zoller B, Spanaus K, Gerster R, Fasshauer M, Stehberger PA, Klinzing S, Vergopoulos A, von Eckardstein A, Béchir M. ICG-liver test versus new biomarkers as prognostic markers for prolonged length of stay in critically ill patients - a prospective study of accuracy for prediction of length of stay in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2014 Jul 8;4:19.

43. Sauer M, Altrichter J, Haubner C, Pertschy A, Wild T, Doß F, Mencke T, Thomsen M, Ehler J, Henschel J, Doß S, Koch S, Richter G, Nöldge-Schomburg G, Mitzner SR. Bioartificial Therapy of Sepsis: Changes of Norepinephrine-Dosage in Patients and Influence on Dynamic and Cell Based Liver Tests during Extracorporeal Treatments. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7056492.

#### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Нет.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

**Цель:** увеличения числа случаев хирургического лечения у пациентов с условно резектабельными первичным и метастатическим поражением печени и снижения ранних послеоперационных осложнений с оценкой функциональных резервов печени после проведения волюметрии и клиренс-теста при выполнении обширных резекций печени.

**Задачи:**

1. Оценить результаты применения методики функционального тестирования печени с использованием клиренса индоцианина зеленого у пациентов перед обширными резекциями печени.

2. Сравнить количества послеоперационных осложнений связанных с развитием печеночной недостаточности при применении методики функционального тестирования печени с использованием клиренса индоцианина зеленого у пациентов перед эмболизацией сосудов печени.

3. Оценить экономическую целесообразность апробируемого метода.

**Критерии безопасности:**

Комбинированная первичная конечная точка: возникновение любых периоперационных или отсроченных осложнений или смерти связанных с проведением методики.

**Критерии эффективности:**

Снижение ранних послеоперационных осложнений после обширных резекций печени.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

#### **11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности:**

В исследований японских ученых, основанном на 1429-ти выполненных резекциях печени, из которых 685 резекций было выполнено по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, рассматривалось использование трех переменных: наличие асцита, уровень общего билирубина сыворотки крови и уровень ретенции ИЦЗ на 15-й минуте. В структуре алгоритма принятия решений для определения размеров участка пораженной печени, который возможно удалить с минимальным риском для пациента, отмечена главенствующая роль исследования с ИЦЗ у пациентов без асцита и с нормальным уровнем билирубина. За 10 лет использования такого диагностического алгоритма в одной из японских клиник отмечен только один летальный исход. Для оценки функционального печеночного резерва

корейские исследователи определяющими параметрами считают результаты рутинных биохимических тестов, доплеровскую ультрасонографию, КТ-волюметрию и уровень ретенции ИЦЗ на 15-й минуте. На основании проведенного исследования сделаны выводы о возможности безопасной резекции 75 % паренхимы печени. Эта граница может быть на уровне 65 %, за исключением пациентов с уровнем ретенции ИЦЗ более чем 15 %, наличия выраженного стеатоза и возраста пациента более 70 лет. У пациентов с цирротически измененной печенью граница возможной резекции определена на уровне 40 % остаточной паренхимы при условии компенсированных показателей функциональных резервов [26].

В современных исследованиях показана корреляция скорости элиминации индоцианина с классами по Child, уровнем сывороточного альбумина, билирубина, индексом гистологической активности. Сравнительное исследование M. Oellerich et al. (1991), оценивающее функциональные пробы печени с индоцианином и метаболитами лидокаина и системы Child-Pugh, показало, что прогностическая специфичность этих тестов колеблется от 75 до 90 % и от 82 до 86 % соответственно. В то время как шкала Child-Pugh и альбумин демонстрировали более низкую специфичность 51–80 %. Тем не менее, в ряде работ представлены и противоположные точки зрения. В исследовании S. Mukherjee и соавт. установлено, что клиренс-тест с ИЦЗ не является объективным аналитическим тестом, несмотря на то что корреляция между критериями Чайлда-Пью и элиминацией красителя была достоверной ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,001$ ). Однако в этой работе подавляющее большинство отобранных для анализа пациентов (80 %) имели компенсированную стадию заболевания и, следовательно, полученные результаты не могут быть соотнесены с более тяжелым поражением печени.

Прогностическое значение количественных тестов гепатоцеллюлярной дисфункции однозначно не установлено, несмотря на то, что они демонстрируют значительную корреляцию с критериями Чайлда-Пью.

## **12. Описание дизайна клинической апробации**

**12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:**

**Основные исследуемые параметры:** оценить эффективность апробируемого метода лечения - увеличение количества хирургических вмешательств из числа пациентов с погранично курабельными первичными и метастатическими раками печени, оценить число осложнений в раннем послеоперационном периоде, связанные с применением апробируемой методики.



## 12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия проведения, иное)

Отбор пациентов для клинической апробации ведется из общего числа пациентов с установленным диагнозом с погранично курабельным первичным и метастатическим раком печени. Пациенты будут включены в исследование после подписания информированного согласия. Исследование включает в себя амбулаторный и стационарный этап (предоперационный и ранний послеоперационный периоды). Наблюдение за пациентами продолжается в течение 1 месяца, после этапа хирургического лечения в соответствии с общим алгоритмом наблюдения.

Предоперационное обследование включает: клиническое объективное обследование, стандартный лабораторный мониторинг, инструментальные исследования (КТ грудной клетки и брюшной полости, ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексное сканирование вен нижних конечностей), консультации смежных специалистов (по показаниям), стратификацию периоперационных хирургических и анестезиологических рисков с использованием шкал ECOG и ASA, уровня коморбидности с учетом индекса коморбидности Charlson, оценку нутритивной недостаточности по шкале NRS-2002 (Nutritional Risk Score).

Определение объема будущего остатка печени (FLV) по данным КТ-вольюметрии, определение функционального резерва паренхимы печени ICG-тест.

Стационарный этап – выполнение резекции печени с контрольным ICG-тестом на 5 сутки.

Наблюдение за пациентами продолжается 1 месяц после этапа хирургического лечения в соответствии с общим алгоритмом наблюдения.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой не включаются в финансовые расходы и вынесены за рамки данного протокола клинической апробации.

**\*Контрольная группа** вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводятся за счет существующих каналов финансирования. группы сравнения будут набраны за пределами программы клинической апробации на основании анализа имеющихся проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезни).

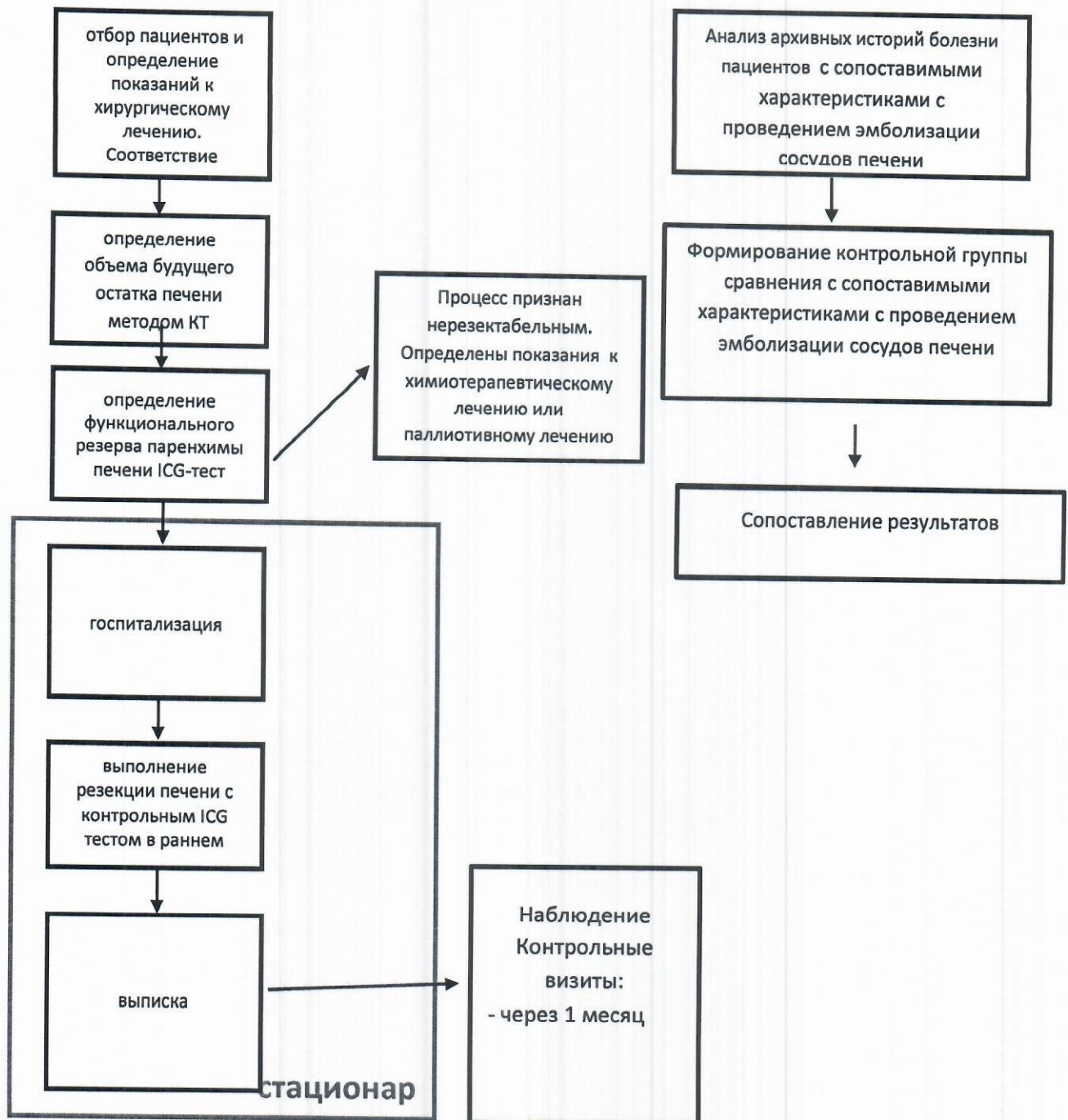


Рисунок 1. Графическая схема дизайна исследования.

**Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента.**

<b>Обследования*</b>	<b>Скрининг (дооперационный)</b>	<b>Хирургическое лечение</b>	<b>1-3 день</b>	<b>10 день</b>	<b>1 месяц</b>		
Визит в ЛПУ	X	госпитализация			X		
Информированное согласие		X					
КТ с в/в усилением ОГК, ОБП, КТ-волюметрия	X				X		
ЭКГ	X						
ICG-тест	X		X	X			
Общий анализ крови	X		X	X			
Развернутый биохимический анализ крови	X		X	X			
Коагулограмма	X		X	X			
Общий анализ мочи	X			X			
Контрольное КТ ОБП или лабораторные анализы		на любом этапе исследования при наличии показаний					

**\* ПРИМЕЧАНИЯ:**

1. Объем и кратность обследования могут быть изменены и дополнены в соответствии с клиническими показаниями.
2. Контрольные анализы крови и внеплановое КТ исследование органов брюшной полости может быть выполнено вне плана по показаниям и в соответствии с клиническим статусом пациента.

**12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.**

Процедуру выполняют до госпитализации на этапе скрининга пациентов и отбора на хирургическое лечение.

ICG-тест проводится в процедурном кабинете, пациенту в/в вводится индоцианин зеленый в дозе, зависящей от массы тела. Далее в течении 15 минут определяется клиренс выведения индоцианина зеленого из периферического русла с использованием аппарата типа LiMON или аналогичных аппаратов.

В случае признания теста положительным, проводится резекция печени. Процедуру выполняют повторно на 3-е и 10-е сутки послеоперационного периода.

В случае признания теста отрицательным, пациент выбывает из клинической апробации, проводится лекарственное противоопухолевое лечение.

**12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.**

Период проведения клинической апробации рассчитан на 36 месяцев. Начало клинической апробации – сентябрь 2019 года. Окончание – декабрь 2021 года.

Определение показаний к МСКТ проводят на этапе амбулаторного скрининга, включающего ряд диагностических исследований (см. таблицу 1), а также выявление основных факторов риска.

Критерий включения в исследование – наличие показаний к резекции печени, недостаточный объём предполагаемого остатка печени определенного методом КТ-вольтометрии.

Пациентов госпитализируют за 1-2 дня до предполагаемой даты вмешательства. При плановом течении послеоперационного периода пациентов выписывают из стационара на 10-е сутки, если не требуется иное.

После выписки пациентов обследуют и наблюдают амбулаторно в течении 1 месяца, после проведенного хирургического вмешательства, если их состояние не требует стационарного лечения.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

**12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т. е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.**

## Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода

<b>A</b>	<b>Информация о пациенте</b>	
1	Номер истории болезни	
2	Возраст	Лет
3	Пол	<input type="checkbox"/> М
		<input type="checkbox"/> Ж
4	Инфекционные гепатиты в анамнезе	
		<input type="checkbox"/> Нет
5	Цирроз печени/степень тяжести по Chid-Purh	<input type="checkbox"/> А
		<input type="checkbox"/> В
		<input type="checkbox"/> С
6	Размер селезенки	см
7	Тип опухолевого поражения печени	<input type="checkbox"/> Первичное
		<input type="checkbox"/> Метастатическое
8	Количество тромбоцитов до операции	
10	Проведение химиотерапии в анамнезе?	<input type="checkbox"/> Да
		<input type="checkbox"/> нет
11	Общий билирубин до операции	
12	ПТИ до операции	
13	Дата операции	
14	Длительность операции	минут
15	Уровень гемоглобина до операции	г/дл
16	Кровопотеря	мл
17	Интраоперационные осложнения или сложности и их описание	
18	Тип резекции печени	<input type="checkbox"/> Атипичная
		<input type="checkbox"/> Сегменториентированная
19	Количество резецированных сегментов печени	
<b>Б</b>	<b>Прослеженность</b>	
1	Нахождение пациента в палате реанимации?	<input type="checkbox"/> Да
		<input type="checkbox"/> Нет
2	Послеоперационная гемотрансфузия	<input type="checkbox"/> Да
		<input type="checkbox"/> Нет
3	Послеоперационный койко-день	дни
4	Общий билирубин на 5-е послеоперационные сутки	
5	ПТИ на 5-е послеоперационные сутки	
6	Тяжесть послеоперационных осложнений (по ClavienDindo)	<input type="checkbox"/>
7	Описание осложнений	

## **V. Отбор и включение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации**

### **13. Критерии включения пациентов**

Критерии включения пациентов в исследование соответствуют показаниям к выполнению резекции печени. Показания определяются хирургом-онкологом:

- наличие информированного согласия пациента на лечение в рамках протокола клинической апробации;
- возраст от 18 и более;
- наличие верифицированного диагноза – первичное и вторичное образование печени (C22.0- C22.9, C78.7);
- наличие показаний к резекции печени, пограничный объём предполагаемого остатка печени;
- отсутствие инвазии первичной опухоли в соседние органы;
- отсутствие отдаленных метастазов для первичных опухолей печени;
- невозможность локального контроля метастазов других локализаций для пациентов с метастатическим поражением печени.

### **14. Критерии невключения пациентов.**

- отказ пациента от подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации;
- пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие, лица, страдающие психическими расстройствами;
- местнораспространенные опухоли в печени с инвазией в соседние органы (T4) или операции требующие экстирпации внепеченочных желчных протоков с последующей реконструкцией.
- физический статус пациентов по шкале ECOG более 2-х баллов или степень операционно-анестезиологического риска по ASA более 3;
- противопоказания к применению индоцианина зеленого у пациентов с непереносимостью йода.

### **15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):**

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

- в ситуации, когда риск хирургического лечения, рассматриваемого в протоколе, превышает ожидаемую пользу от процедуры при оценке с позиций индивидуальных факторов риска, опыта и результатов выполняющего процедуру врача
- пациент больше не соответствует критериям включения;

- в интересах пациента выйти из исследования;
- пациент хочет выйти из исследования;
- у пациента обнаружено сопутствующее заболевание;
- пациент не следует указаниям исследователя;
- возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования.
- выявление каких-либо противопоказаний к процедуре на текущих этапах исследования

Перед включением в исследование пациенту (или законным представителям) будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине, и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента, будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:**

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации;  
Условия – стационарно и амбулаторно, форма — плановая.

### **17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):**

Перечень услуг в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Койко-дни: до 15. Нахождение в отделении реанимации: при наличии показаний. Период амбулаторного наблюдения. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания

<b>Медицинская помощь в расчете на 1 пациента</b>		
<b>Код</b>	<b>Наименование медицинской услуги</b>	<b>Количество</b>
<b>Лабораторные методы исследования</b>		
В03.016.002	Общий анализ крови	6

B03.016.006	Общий анализ мочи	2
B03.005.006	Коагулограмма	4
	Биохимический анализ крови	6
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
<b>Инструментальные методы исследования</b>		
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	2
A06.09.005.002	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	1
	ICG-тест для определения функции печени	3
<i>Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</i>		
A16.14.036	Гемигепатэктомия	
A16.14.034.005	Резекция сегмента печени S7, S8	
A16.14.034	Резекция сегмента (сегментов) печени	

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;**

<i>Наименование лекарственного препарата (МНН)</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Частота приема</i>	<i>Способ введения</i>	<i>Продолжительность приема</i>
--	------------------	-----------------------	------------------------	---------------------------------



Индоцианин  
зеленый

0,25 до 3  
0,5 мг/кг.

в/в

3

Допускается использование других необходимых пациенту препаратов, в том числе для лечения сопутствующей патологии в соответствии с общепринятыми дозировками и схемами приема.

**наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;**

<b>Наименование вида лечебного питания</b>	<b>Частота приема</b>
Основной вариант стандартной диеты	6

**перечень используемых биологических материалов;**

Настоящий Протокол не подразумевает применение каких-либо биологических материалов, их производных или компонентов.

**наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:**

<b>Код</b>	<b>Наименование вида медицинского изделия</b>	<b>Количество</b>
	Ножницы ультразвуковые для лапароскопических операций, одноразовые	1
	Аппарат эндоскопический артикуляционный сшивающе-режущий, одноразовый	1
	Сменные кассеты к аппарату эндоскопическому артикуляционному сшивающе-режущему со скобами из титанового сплава для плотной ткани	2
	Сменные кассеты к аппарату эндоскопическому артикуляционному сшивающе-режущему со скобами из титанового сплава для утолщенной ткани	2

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

Количество послеоперационных осложнений связанных с печеночной функцией. Свобода от каких-либо крупных нежелательных событий (смерть, гемобилия, кровотечение, гемоперитонеум и пр.) и иных хирургических

осложнений. Об эффективности лечения также свидетельствуют снижение частоты послеоперационных осложнений.

**20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

Нет.

**21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.**

Подлежащие анализу параметры и результаты обследования и лечения каждого пациента планируется вносить в индивидуальную регистрационную карту больного. Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности и безопасности. Анализ эффективности и безопасности будет проводиться интраоперационно, в раннем послеоперационном периоде.

Методы отсроченного наблюдения – плановые амбулаторные визиты, плановые госпитализации по показаниям.

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 1 месяц после проведенного этапа хирургического лечения.

Регистрация параметров осуществляется в контрольные точки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

## **VIII. Статистика**

**22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.**

Переменные будут выражаться как среднее  $\pm$  стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее  $p < 0,05$  будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95). Анализ будет

проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

**23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.**

Планируется включение 70 пациентов. Данная клиническая апробация проводится для оценки эффективности оценки функциональных резервов печени с использованием клиренса индоцианина зеленого перед обширными резекциями печени. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета, в каждую группу необходимо включить 70 пациентов для выявления запланированного размера эффекта (всего 140 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 20% в каждой из групп: 84 пациентов в каждой группе (всего 168 пациента).

Планируется включение 70 пациентов. Данная клиническая апробация проводится для оценки эффективности оценки функциональных резервов печени с использованием клиренса индоцианина зеленого перед обширными резекциями печени. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2019 году планируется провести процедуры у 10 пациентов, в 2020 – 30 пациентов и в 2021 – 30 пациентов с оценкой эффективности на госпитальном и амбулаторном этапах, в соответствии с графиком визитов.

## **IX. Объем финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.**

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13

августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

**25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.**

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 844,3 тыс. руб.

<b>Наименование расходов</b>	<b>Сумма (тыс. руб.)</b>
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	241,1
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного	430,1

движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	75,1
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	98,0
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	45,4
<b>ИТОГО:</b>	<b>844,3</b>

В протокол будет включено 70 пациентов.

Общая стоимость протокола за 2019-2021 г.г. – 59 101,0 тыс. руб.

2019 г. - 10 пациентов, стоимость – 8 443,0 тыс. руб.;

2020 г. - 30 пациентов, стоимость – 25 329,0 тыс. руб.;

2021 г. – 30 пациентов, стоимость - 25 329,0 тыс. руб.

**Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»  
Минздрава России, профессор,  
Д.М.Н.**



**И.Г. Никитин**

« 28 » февраля 2019 г.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках  
клинической апробации метода**

**Оценка функциональных резервов печени при выполнении обширных  
резекций печени**

<b>A</b>	<b>Информация о пациенте</b>	
1	Номер истории болезни	
2	Возраст	Лет
3	Пол	<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж
4	Инфекционные гепатиты в анамнезе	
5	Цирроз печени/степень тяжести по Chid-Purh	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> А <input type="checkbox"/> В <input type="checkbox"/> С
6	Размер селезенки	см
7	Тип опухолевого поражения печени	<input type="checkbox"/> Первичное <input type="checkbox"/> Метастатическое
8	Количество тромбоцитов до операции	
10	Проведение химиотерапии в анамнезе?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> нет
11	Общий билирубин до операции	
12	ПТИ до операции	
13	Дата операции	
14	Длительность операции	минут
15	Уровень гемоглобина до операции	г/дл
16	Кровопотеря	мл
17	Интраоперационные осложнения или сложности и их описание	
18	Тип резекции печени	<input type="checkbox"/> Атипичная <input type="checkbox"/> Сегменториентированная
19	Количество резецированных сегментов печени	
<b>Б</b>	<b>Прослеженность</b>	
1	Нахождение пациента в палате реанимации?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
2	Послеоперационная гемотрансфузия	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
3	Послеоперационный койко-день	дни
4	Общий билирубин на 5-е послеоперационные сутки	
5	ПТИ на 5-е послеоперационные сутки	
6	Тяжесть послеоперационных осложнений (по ClavienDindo)	<input type="checkbox"/>
7	Описание осложнений	