

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	123182, Москва, Щукинская улица, дом 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты исполнителей	Приемная директора: 8 (499) 196-18-03, infotranspl@rambler.ru Приемная заместителя директора: 8 (499) 190-38-77, transplant2009@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Клиническая апробация метода профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (класс МКБ-10: Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов по сравнению со стандартной противовирусной терапией».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	49 пациентов: в 2019 году – 16 пациентов, в 2020 – 16 пациентов, в 2021 – 17 пациентов.

Приложение: 1. Протокол клинической апробации 23 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети Интернет на 1 л.

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России



Б.Н. Морозов

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (класс МКБ-10: Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов по сравнению со стандартной противовирусной терапией.

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

федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 123182, г. Москва, Щукинская ул., д.1.

3. Должностные лица, уполномоченные подписывать протокол оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации

Заместитель директора по медицинской помощи, Б.Н. Морозов

Заведующая отделом координации и мониторинга научных программ,
Е.А. Стаханова

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Название предполагаемого к проведению клинической апробации Метода: метод профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов.

Цель клинической апробации: улучшение клинических результатов оказания медицинской помощи реципиентам почки и/или печени детского возраста путем профилактики цитомегаловирусной инфекции.

Заболевание/состояние (в соответствии с МКБ-10) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен Метод:

- Z94.0 Наличие трансплантированной почки
- Z94.4 Наличие трансплантированной печени

Половозрастная характеристика пациентов: мужчины и женщины; возраст – пациенты моложе 18 лет.

Краткое описание предлагаемого Метода: использование препарата ганцикловир после трансплантации почки и/или печени для профилактики и лечения ЦМВИ; контроль вирусемии осуществляется методом полимеразной цепной реакции.

Название метода, предложенного для сравнительного анализа: стандартная трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, состоящая из ингибиторов кальциневрина, глюкокортикоидов, препаратов микофеноловой кислоты у мужчин и женщин старше 50 лет с низким иммунологическим риском после трансплантации почки и/или печени.

Форма оказания медицинской помощи: плановая

Вид медицинской помощи: клиническая апробация метода оказания медицинской помощи.

условия оказания медицинской помощи: непосредственно после трансплантации – стационарно, далее амбулаторно.

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

Частота трансплантации почки в РФ 8,0 трансплантаций на 1млн населения. За 2017г. в РФ выполнено 1175 трансплантаций почки, из них 184 (15,66%) выполнены в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова МЗ РФ.

Частота трансплантации печени в РФ 3,0 трансплантаций на 1млн населения. За 2017г. в РФ выполнено 438 трансплантаций печени, из них 141 (32,19%) выполнены в ФГБУ НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова МЗ РФ.

Недостатки текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с рассматриваемым заболеванием:

- вероятность развития вирусной инфекции в посттрансплантационном периоде.

Существующие методы (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП (код, наименование, краткое описание): лечение анти-ЦМВ глобулином, однако из-за высокой цены данный вид лечения применяется редко.

Основные преимущества метода по сравнению с существующими методами:

Назначение ганцикловира у детей после трансплантации почки и/или печени позволяет снизить частоту развития эпизодов ЦМВИ с клиническими проявлениями, способствует снижению тяжести течения ЦМВИ, вероятности развития вторичных осложнений, включая отторжение трансплантата почки и/или печени.

Данные о клинической эффективности метода: метод признан эффективным среди пациентов в возрасте младше 18 лет после перенесённой трансплантации почки и/или печени, в связи с низкой нефротоксичностью, онкогенностью и заболеваемостью вирусными инфекциями в посттрансплантационном периоде.

Основные недостатки метода по сравнению с существующими методами: возможна индивидуальная непереносимость препарата

Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода, в том числе организационные, клинические, экономические аспекты: внедрение метода в широкую клиническую практику будет способствовать повышению качества лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью и тяжелыми необратимыми заболеваниями печени, повышению выживаемости реципиента и трансплантата.

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

Название предлагаемого Метода: метод профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов.

Страна-разработчик метода: Российская Федерация.

История создания Метода (кратко): Цитомегаловирус (ЦМВ) – повсеместно распространенный вирус, принадлежащий к группе вирусов герпеса человека. В США серологические признаки перенесенной инфекции ЦМВ наблюдаются у 60% популяции. Все представители семейства Herpesviridae длительно сохраняются в организме человека и способны к реактивации в условиях снижения иммунитета. Развитие этой инфекции после трансплантации солидных органов возможно также вследствие первичного заражения через трансплантируемые органы. Инфекция ЦМВ продолжает оставаться серьезной проблемой в трансплантологии и может приводить к потере трансплантата и смерти реципиента. Наиболее опасен ЦМВ для детей.

Широта использования Метода на сегодняшний день (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику): Метод введён в клиническую практику у взрослых реципиентов после трансплантации почки и/или печени.

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

Осложнение	Описание	Частота встречаемости	Сроки оценки	Метод контроля	Расценивается как серьезное
Лейкопения	Снижение уровня лейкоцитов до $4,0 \cdot 10^9$ ед/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	Снижение уровня лейкоцитов до $1,0 \cdot 10^9$ ед/л
Тромбоцитопения	снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9$ ед/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	снижение уровня тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9$ ед/л
Анемия	Снижение уровня гемоглобина ниже 90г/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	Снижение уровня гемоглобина ниже 70г/л

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. Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е. Цитомегаловирусная инфекция и ее роль в трансплантации солидных органов // Инфекции в трансплантологии /под ред. С.В. Готье. 2009. С. 223-246.
2. Åsberg A, Rollag H, Hartmann A. Valganciclovir for the prevention and treatment of CMV in solid organ transplant recipients. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(7):1159-66. doi: 10.1517/14656561003742954. (ИФ=3,894)
3. Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, et al. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. Lancet. 1997;350(9093):1729-1733. doi:10.1016/S0140-6736(97)05535-9. (ИФ=47,831)
4. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl. 2013;19(8):798-825. doi:10.1002/lt.23697. (ИФ=3,910)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода – нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: улучшение клинических результатов оказания медицинской помощи детям путем профилактики цитомегаловирусной инфекции при трансплантации почки и/или печени.

Задачи:

1. Улучшить непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки и/или печени у детей
2. Повышение эффективности профилактики и лечения ЦМВИ у детей после трансплантации почки и/или печени.
3. Снижение частоты рецидивов ЦМВИ у детей после трансплантации почки и/или печени.
4. Снижение частоты развития ЦМВ-заболевания с поражением внутренних органов у детей при трансплантации почки и/или печени.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В раннем периоде после трансплантации почки и/или печени наиболее важными показателями являются: частота манифестации инфекции, частота рецидивирования ЦМВИ, частота развития клинических проявлений с развитием ЦМВ-заболевания. При достаточном уровне медикаментозной противовирусной профилактики частота встречаемости ЦМВИ после трансплантации почки и/или печени варьирует от 12% до 25%. Наименьшие показатели рецидивирования достигаются в центрах, которые придерживаются трех основных принципов: первый – интенсивность профилактики должна быть тем выше, чем выше степень медикаментозной иммуносупрессии, второе – профилактика должна быть начата до реактивации цитомегаловируса, третье – с целью предотвращения возобновления инфекции, профилактика должна продолжаться не менее трех месяцев после завершения терапии активного эпизода ЦМВИ.

До начала применения профилактики ЦМВИ данная инфекция была ассоциирована с повышенным риском потери трансплантата и смерти после трансплантации почки и/или печени препараты для профилактики ЦМВИ. Без применения профилактических противовирусных препаратов примерно в 20-45% случаев развивается ЦМВИ в течение первого года после трансплантации почки и/или печени, а в случае назначения курса профилактической терапии - заболеваемость снижается до 12-25%. Назначение профилактической терапии приводит к снижению частоты

непрямых эффектов ЦМВИ: отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, улучшает показатели выживания пациентов после трансплантации. Преимущества профилактики включают в себя подавление виремии и предотвращение прямых и косвенных последствий инфицирования ЦМВ.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя

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

Основной клинический параметр:

Критерий эффективности терапии (комбинированная [композиционная] конечная точка) – отсутствие признаков ЦМВ-инфекции или расчетная СКФ > 50 мл/мин/1,73 м².

Дополнительные клинические параметры:

- Выживаемость пациентов.
- Частота ЦМВИ-ассоциированного отторжения трансплантата почки и/или печени.
- Частота первичной ЦМВИ.
- Частота рецидивов ЦМВИ.
- Динамика уровня вирусной нагрузки при назначении лечебного протокола при выявлении активной ЦМВИ.
- Скорость клубочковой фильтрации.
- Частота развития нежелательных явлений от назначенной противовирусной терапии.
- Частота выявления устойчивой к терапии ЦМВИ.
- Наличие/отсутствие дисфункции трансплантата почки и/или печени после операции.

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

Предполагается проведение контрольных обследований пациента с занесением результатов в индивидуальные регистрационные карты наблюдения.

Результаты скрининга и контрольных обследований пациентов вносятся в регистрационную карту по следующей схеме (таблица 1).

Таблица 1. Перечень контрольных обследований

Контрольное обследование	Сроки выполнения	Оцениваемые параметры
<p>1 – Первичное обращение (скрининговое обследование до трансплантации почки).</p>	<p>1-3 день.</p>	<p>Соответствие критериям включения/исключения</p>
<p>2 - Госпитальный (предоперационная подготовка).</p>	<p>3-7 день.</p>	<p>Частота ЦМВИ. Соответствие критериям исключения.</p>
<p>3 – Госпитальный (периоперационный и ранний послеоперационный периоды).</p>	<p>7-21 день.</p>	<p>Мониторинг адекватности профилактической противовирусной терапии. Летальность. Частота ранних утрат трансплантатов. Частота и виды ЦМВ - ассоциированных иммунологических осложнений. Мониторинг функции пересаженного органа Частота ЦМВИ. Частота ЦМВ-заболевания.</p>
<p>4 –Амбулаторный (ранний амбулаторный).</p>	<p>21-35 день.</p>	<p>Частота выявления ЦМВИ. Частота ЦМВ-заболевания. Мониторинг адекватности профилактической противовирусной терапии. Летальность. Частота ранних утрат трансплантатов. Частота и виды иммунологических осложнений. Мониторинг функции пересаженного органа.</p>
<p>5 Амбулаторный (поздний амбулаторный).</p>	<p>– 6-12 недель</p>	<p>Частота выявления ЦМВИ. Частота ЦМВ-заболевания. Мониторинг адекватности профилактической противовирусной терапии. Летальность. Частота ранних утрат трансплантатов. Частота и виды иммунологических осложнений. Мониторинг функции пересаженного органа.</p>

Ниже представлен график визитов и перечень необходимых исследований (таблица 2).

Таблица 2. График визитов и перечень необходимых исследований

Исследование	1	2	3	4	5
Сбор анамнеза	+	-	-	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Анализ архивной медицинской документации	+	-	-	+	+
Определение уровня общего билирубина и его фракций в плазме крови	+	+	+	+	+
Определения уровня общего белка в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня глюкозы в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня холестерина в плазме крови	+	-	-	-	+
Определение уровня креатинина в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня мочевины в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня активности щелочной фосфатазы в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня ГГТ в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АСТ в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АЛТ в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня кальция в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня фосфора в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня железа в плазме крови	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+
Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови	+	+	+	+	+
Определение уровня такролимуса в плазме крови	-	-	+	+	+
Определение уровня циклоспорина А в плазме	-	-	+	+	+

крови					
Определение группы крови и резус-фактора	+	-	-	-	-
Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С)	+	-	-	-	+
Вирусологические исследования (маркеры ВИЧ)	+	-	-	-	-
Количественное определение ДНК цитомегаловируса в плазме крови методом ПЦР	+	+	+	+	+
ПЦР ДНК вируса Эпштейна-Барр в плазме крови	-	-	+	+	+
Реакция Вассермана	+	-	-	-	-
Посев крови, кала, мочи, мазка из зева на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам	-	+	+	-	-
HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным родственным донором	+	-	-	-	-
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	+	+	+	+	+
Титр анти А/В антител	+	-	-	-	-
УЗИ органов брюшной полости	+	+	+	+	+
УЗИ трансплантата	-	-	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	-	+	-	-
Эзофагогастродуоденоскопия	+	-	-	-	-
Эхо-КГ, ЭКГ	+	-	-	-	-
МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ органов грудной полости	+	-	-	-	-
Осмотр невролога	+	-	-	-	-
Осмотр анестезиолога	-	+	-	-	-

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Перед выполнением трансплантации и потенциальные реципиенты, и потенциальные доноры проходят стандартное обследование по общепринятым алгоритмам и правилам, которые соответствуют Национальным клиническим рекомендациям «Прижизненное донорство почки», «Трансплантация почки», «Прижизненное донорство фрагментов печени», «Трансплантация печени».

Определение наличия ЦМВИ у реципиентов производится методом полимеразной цепной реакции (чувствительность 100 копий/мл), при котором определяется наличие ДНК цитомегаловируса в плазме крови или количество копий ДНК цитомегаловируса в плазме крови.

Исследование ПЦР ЦМВ производится:

- при обследовании на амбулаторном этапе;
- перед началом предоперационной подготовки;
- за сутки до трансплантации;
- в 1 сутки после трансплантации;
- 1 раз в неделю на госпитальном этапе,
- 1 раз в месяц при последующем амбулаторном наблюдении.

Показания к внеплановому определению ЦМВ в плазме крови методом ПЦР

- при выявлении клинических или лабораторных признаков, ассоциированных с течением ЦМВИ;
- перед началом пульс-терапии по поводу отторжения трансплантата почки/печени, а также ежедневно в период проведения пульс-терапии;
- при развитии дисфункции трансплантата почки и/или печени.

В течение предоперационной подготовки основной целью профилактических мероприятий является поддержание стойкой ремиссии ЦМВИ.

Протокол предоперационной подготовки при выявлении активной ЦМВИ

Противовирусная терапия Ганцикловир 10 мг/кг/день внутривенно

Оценка эффективности проводимой терапии Купирование эпизода активной ЦМВИ: получение последовательно двух отрицательных результатов ПЦР ЦМВ с интервалом 7 дней

При развитии рецидива ЦМВИ Ганцикловир 10 мг/кг/день внутривенно, с последующим переходом к профилактической дозировке 5 мг/кг

Целевая характеристика на дотрансплантационном этапе – стойкая ремиссия активной ЦМВИ

Протокол профилактики ЦМВИ после трансплантации почки и/или печени

Вне зависимости от анамнестических данных наличия ЦМВИ во всех случаях профилактически назначается ганцикловир в дозировке 5 мг/кг/сутки, внутривенно с первых суток после трансплантации на срок 21 день (Госпитальный этап). В случае выявления выраженной цитопении (лейкоцитопения и/или тромбоцитопения) профилактическое назначение

ганцикловира откладывается на срок до улучшения лабораторной картины (снижение степени цитопении) или до момента выявления активной ЦМВИ. Период проведения ЦМВИ профилактики сохраняется на весь срок клинической апробации. В случае выявления рецидива ЦМВИ после прекращения профилактики, проводится терапия ЦМВИ с последующим переходом на профилактический прием на срок не менее 3 месяцев.

Индукция иммуносупрессии, поддерживающая иммуносупрессивная терапия, а также обязательное сопутствующее медикаментозное лечение назначается и корректируется на основе Национальных клинических рекомендаций «Прижизненное донорство почки», «Трансплантация почки», «Прижизненное донорство фрагментов печени», «Трансплантация печени».

Мониторинг адекватности иммуносупрессивной терапии проводится на основании Национальных клинических рекомендаций «Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом».

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

Таблица 3. Периоды клинической апробации

Период	Продолжительность
Первичное обращение (скрининговое обследование до трансплантации почки и/или печени)	1-3 день
Госпитальный (предоперационная подготовка)	3-7 день
Госпитальный (периоперационный и ранний послеоперационный периоды)	7-21 день
Амбулаторный (ранний амбулаторный)	21-35 день
Амбулаторный (поздний амбулаторный)	6-12 недель

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

Все клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований фиксируются в медицинской документации

пациента (история болезни, амбулаторная карта), а также фиксируются в индивидуальной регистрационной карте (Приложение).

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- согласие на участие в КА;
- способность участвовать в процедурах Протокола;
- пол – мужской и женский;
- возрастной диапазон дети до 18 лет;
- диагноз в соответствии с МКБ-10: Z94.0 Наличие трансплантированной почки, Z94.4 Наличие трансплантированной печени
- наличие/отсутствие осложнения основного заболевания, сопутствующих заболеваний – вне зависимости от наличия осложнений или сопутствующих заболеваний;

14. Критерии невключения пациентов

Приводятся категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации.

Осложнение	Описание	частота встречаемости	сроки оценки	метод контроля	Расценивается как серьезное
Лейкопения	Снижение уровня лейкоцитов до $4,0 \cdot 10^9$ ед/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	Снижение уровня лейкоцитов до $1,0 \cdot 10^9$ ед/л
Тромбоцитопения	снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9$ ед/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	снижение уровня тромбоцитов ниже $50 \cdot 10^9$ ед/л
Анемия	Снижение уровня гемоглобина ниже 90г/л	1 на 10-100 случаев	1 раз в месяц	ОАК	Снижение уровня гемоглобина ниже 70г/л

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода)

- Тяжелые аллергические реакции или индивидуальная непереносимость любого из компонентов лечения, выявленные в течение исследования.
- Наличие осложнений, делающих невозможным выполнение трансплантации почки/печени.
- Летальный исход.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид медицинской помощи: клиническая апробация метода оказания медицинской помощи.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно в зависимости от этапа клинической апробации.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

1	Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста	60 осмотров
2	Сестринский уход	70 процедур
3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	35 анализов
4	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	35 анализов
5	Анализ крови КЩС	200 анализов
6	Анализ мочи общий	20 анализов
7	Биохимический анализ крови	35 анализов
8	Исследование уровня лекарственных препаратов в крови	20 анализов
9	Коагулограмма развернутая	18 анализов
10	Иммуноморфологическое, гистологическое исследования тканей почки	2 анализов
11	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	2 анализов
12	Проведение полимеразной цепной реакции для выявления герпесвирусов в цельной крови	15 анализов
13	МРТ/КТ головы, органов грудной, брюшной полостей	3 исследования
14	Дренирование брюшной полости и забрюшинного	2 исследования

пространства под контролем ультразвукового исследования

15	Катетеризация центральных вен и артерий	4 процедуры
16	Рентгенография легких	10 исследований
17	Комплексное УЗИ органов брюшной полости	30 исследований
18	Комплексное УЗИ почек и органов малого таза	5 исследований
19	Регистрация электрокардиограммы	1 исследование
20	Эхокардиография	1 исследование
21	Эзофагогастродуоденоскопия	2 исследования
22	Экстракорпоральные методы лечения	8 процедур
23	Трансплантация почки/печени	1 операция
24	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	3 пособия
25	Суточное наблюдение реанимационного больного (I категория)	5 суток
26	Катетеризация периферических вен	5 процедур
27	Перевязка при полостных операциях на органах брюшной полости	14 процедур
28	Пункция плевральной полости	1 операция
29	Подкожное введение лекарственных средств	15 процедур
30	Внутривенное введение лекарственных средств	300 процедур
31	Взятие крови из периферической вены	15 процедур
32	Определение группы крови по АВО и Rh	1 анализ
33	Исследование крови на ВИЧ	1 анализ
34	Типирование HLA класса 1 серологическим методом	1 анализ
35	Типирование HLA класса 2 молекулярно-генетическим методом	1 анализ
36	Перекрестная лимфоцитотаксическая проба на совместимость донора и реципиента	2 анализа
37	Бактериологическое исследование крови	10 анализов

- 38 Бактериологическое исследование мочи 5 анализов
- 39 Бактериологическое исследование внутрисосудистых катетеров, дренажей 5 анализов
- 40 Бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника 1 анализ

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

Код	Анатомо-терапевтическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота применения	Продолжительность приёма, сут	Средне-курсовая доза	Ед. измерения	Обоснование назначения
L04A D02	Иммунодепрессанты	Такролимус	перорально	9	1	28	252	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
L04A A06	Иммунодепрессанты	Микофеноловая кислота	перорально	1440	0,8	28	40320	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
L04A A06	Иммунодепрессанты	Микофенолата мофетил	перорально	2000	0,2	28	56000	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
A02B A	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Фамотидин	перорально и внутривенно	40	1	28	1120	мг	профилактика ЯБЖ
A02B C	Ингибиторы протонного насоса	Омепразол	перорально и внутривенно	40	0,7	28	1120	мг	профилактика ЯБЖ
A02B C05	Ингибиторы протонного насоса	Эзомепразол	перорально и внутривенно	40	0,3	28	1120	мг	профилактика ЯБЖ
A02A B03	Антациды	Алюминия фосфат	перорально	20	0,4	28	560	мг	профилактика ЯБЖ
B03X A	Другие антианемические препараты	Эпоэтин бета	Подкожно	1000	0,3	28	28000	МЕ	Профилактика анемии

C09A A	Ингибиторы АПФ	Эналаприл	пероральн о	5	0,3	28	140	мг	Лечение артериальной гипертензии
A03A D	Папаверин и его производны е	Дротаверин	пероральн о и внутривен но	7,5	0,7	28	214	мг	спазмолитик
A07A A	Антибиотик и	Нистатин	пероральн о	75000 0	0,8	28	21000 000	ЕД	антибактериа льная терапия
A07F A	Противодиа рейные микроorgan измы	Бифидобакт ерии бифидум+К ишечные палочки	пероральн о	4000	0,9	21	84000	млн. КОЕ	профилактика и лечение дизбактериоз а
B01A B	Группа гепарина	Гепарин натрия	Подкожно	10000 0	0,6	28	28000 00	ЕД	профилактика и лечение тромбозов
B01A B06	Антикоагул янт прямого действия	Надропарин кальция	Подкожно	1400	0,8	28	38000	МЕ	профилактика и лечение тромбозов
B02A A	Аминокисло ты	Транексамо вая кислота	внутривен но	1250	0,3	10	12500	мг	профилактика и лечение кровотечений
B02B D01	Факторы свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации	Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [протромби новый комплекс]	внутривен но	300	0,2	10	3000	Ед	профилактика и лечение кровотечений
C03C A	Сульфонами ды	Фуросемид	пероральн о и внутривен но	200	1	28	5600	мг	стимуляция диуреза
C04A D	Производны е пурина	Пентоксифи ллин	пероральн о	200	0,9	28	5600	мг	профилактика тромбозов
C01E A01	Простагланд ины	Алпростади л	внутривен но	120	0,5	5	600	мкг	коррекция микроциркул яции
C08C A	Производны е дигидропир идина	Нифедипин	пероральн о	20	0,6	28	560	мг	профилактика ЯБЖ
D06B B	Противовир усные препараты	Ацикловир	пероральн о	1000	0,1	5	5000	мг	профилактика и лечение вирусной инфекции
D06B X	Другие противомик робные препараты	Метронидаз ол	внутривен но	500	0,7	10	5000	мг	профилактика и лечение инфекции

H02A B	Глюкокорти коиды	Преднизоло н	внутривен но	500	0,1	3	1500	мг	лечение отторжения
		Метилпредн изолон	пероральн о	16	1	28	448	мг	поддерживаю щая иммуносупр ессивная терапия
J01CR	Комбинации пенициллин ов, включая комбинации с ингибитора ми бета- лактамаз	Амоксицилл ин+ [Клавуланов ая кислота]	пероральн о	2000	0,3	7	14000	мг	антибактериа льная терапия
		Пиперацилл ин + Тазобактам	внутривен но	4500	0,4	10	45000	мг	антибактериа льная терапия
J01DD	Цефалоспор ины 3-го поколения	Цефоперазо н+[Сульбакт ам]	внутривен но	2000	0,6	10	20000	мг	антибактериа льная терапия
J01DD	Цефалоспор ины 3-го поколения	Цефотаксим	внутривен но	2000	0,3	10	20000	мг	антибактериа льная терапия
J01DD	Цефалоспор ины 3-го поколения	Цефтриаксо н	внутривен но	2000	0,3	10	20000	мг	антибактериа льная терапия
J01DD	Цефалоспор ины 3-го поколения	Цефиксим	внутривен но	2000	0,1	10	20000	мг	антибактериа льная терапия
J01DE	Цефалоспор ины 4-го поколения	Цефепим	внутривен но	2000	0,7	10	20000	мг	антибактериа льная терапия
J01EE	препараты сульфанила мидов и триметопри ма, включая производны е	Ко- тримоксазол	пероральн о	480	1	28	13440	мг	профилактика мочевой инфекции
J01DH	Карбапенем ы	Имипенем+[Циластатин]	внутривен но	500	0,1	10	5000	мг	антибактериа льная терапия
J01DH	Карбапенем ы	Меропенем	внутривен но	1000	0,5	14	14000	мг	антибактериа льная терапия
J01DH	Карбапенем ы	Эртапенем	внутривен но	1000	0,3	28	28000	мг	антибактериа льная терапия
J01GB	Другие аминоглико зиды	Амикацин	внутривен но	100	0,8	10	1000	мг	антибактериа льная терапия

		Гентамицин	внутривенно	240	0,8	10	2400	мг	антибактериальная терапия
J01AA12	Тетрациклины	Тигециклин	внутривенно	100	0,3	14	1400	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Левифлоксацин	перорально	400	0,1	10	4000	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Офлоксацин	перорально	500	0,3	10	5000	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	перорально	1000	0,6	10	10000	мг	антибактериальная терапия
J01MA	Фторхинолоны	Моксифлоксацин	перорально	400	0,3	10	4000	мг	антибактериальная терапия
J01XA	Антибиотик и гликопептидной структуры	Ванкомицин	внутривенно	500	0,5	10	5000	мг	антибактериальная терапия
J01XX	Прочие антибактериальные препараты	Линезолид	внутривенно	600	0,9	10	6000	мг	антибактериальная терапия
J01FA	Макролиды	Кларитромицин	внутривенно	500	0,2	10	5000	мг	антибактериальная терапия
		Азитромицин	внутривенно	250	0,2	5	1250	мг	антибактериальная терапия
J02AC	Производные триазола	Вориконазол	перорально	200	0,1	10	2000	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	перорально и внутривенно	200	0,9	7	1400	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J02AX	Другие противогрибковые препараты системного действия	Микафунгин	внутривенно	100	0,1	10	1000	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J02AA01		Амфотерицин В	внутривенно	100	0,1	7	700	мг	профилактика и лечение грибковой инфекции
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы	Ганцикловир	внутривенно	125	1	28	3500	мг	профилактика и лечение CMV

L04A A	Селективные иммунодепрессанты	Эверолимус	перорально	4	0,2	28	114	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
L04A D	Ингибиторы кальциевых каналов	Циклоспорин	перорально	250	0,1	28	7000	мг	поддерживающая иммуносупрессивная терапия
L03A A02	Колониестимулирующие факторы	Филграстим	Подкожно	30	0,6	3	90	млн Ед	Лечение лейкопении
A05A A	Препараты желчных кислот	Урсодезоксихолевая кислота	перорально	1250	0,5	28	35000	мг	профилактика и лечение холестаза
A09A A	Ферментные препараты	Панкреатин	перорально	35000	0,3	28	980000	ЕД	Профилактика диспепсии
C03D A	Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	перорально	100	0,4	28	2800	мг	стимуляция диуреза
A05B A	Препараты для лечения заболеваний печени. Гипоазотемическое средство	Орнитин	перорально	15	0,1	28	420	г	гепатопротекция
B02B X01	Коагулянты (в т.ч. факторы свертывания крови), гемрстатики	Этамзилат	внутривенно	500	0,4	10	5000	мг	лечение коагулопатии
B02B A02	Коагулянты (в т.ч. факторы свертывания крови), гемостатики	Менадиона натрия бисульфит	внутривенно	30	0,5	8	240	мг	лечение коагулопатии
R06A A04	H1-антигистаминные средства	Клемастин	внутривенно	3	0,4	28	84	мг	противоаллергическое
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтазидим	внутривенно	6000	0,4	7	42000	мг	антибактериальная терапия
J01XB 02	Полимиксин В	Полимиксин В	внутривенно	175	0,2	4	700	мг	антибактериальная терапия

Лечебное питание

- 1 Основной вариант стандартной диеты 40-60 дней
- 2 Лечебное питание для детей 0-7 лет – 40-60 дней
- 3 Щелочное питье – 20-30 дней

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

1.	Зонд гастродуоденальный	3	штук
2.	Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	5	штук
3.	Шприц медицинский инъекционный однократного применения 2 мл, 5 мл, 10 мл и 20 мл	160	штук
4.	Шприц для перфузора 50 мл	150	штук
5.	Шприц инсулиновый однократного применения	30	штук
6.	Перчатки одноразовые стерильные	240	пара
7.	Перчатки одноразовые нестерильные	20	пара
8.	Бинт марлевый	40	штук
9.	Салфетка стерильная	40	штук
10.	Асептический раствор 1	7	штук
11.	Система для капельного введения растворов (через инфузомат)	90	штук
12.	Переходник для системы для инфузоматов/перфузоров	15	штук
13.	Система для капельного введения растворов (через перфузор)	120	штук
14.	Стерильная наклейка для центральных и периферических катетеров	25	штук
15.	Лейкопластырь	5	штук
16.	Катетер для катетеризации центральных вен	4	штук
17.	Переходники для нескольких инфузионных систем (тройник)	25	штук
18.	Удлинитель для инфузионных систем до 2 метров	5	штук
19.	Катетеры для катетеризации периферических вен (венфлоны)	8	штук
20.	Одноразовые медицинские халаты	15	штук
21.	Одноразовые медицинские шапочки	25	штук
22.	Одноразовые маски	40	штук

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

– *Частота ЦМВ-заболеваний.*

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- *Выживаемость пациентов.*
- *Частота ЦМВИ-ассоциированного отторжения трансплантата почки и/или печени.*
- *Частота первичной ЦМВИ.*
- *Частота рецидивов ЦМВИ.*
- *Динамика уровня вирусной нагрузки при назначении лечебного протокола при выявлении активной ЦМВИ.*
- *Скорость клубочковой фильтрации.*

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности

Показатели эффективности будут регистрироваться на каждом периоде клинической апробации. Анализ эффективности будет проведен в два этапа:

1 этап – анализ эффективности предоперационной подготовки (доля пациентов, которым потребовалось назначение противовирусной терапии до трансплантации, эффективность противовирусной терапии)

2 этап – анализ непосредственных результатов профилактики ЦМВИ, профилактики ЦМВ-заболевания, профилактики вторичных ЦМВ-ассоциированных отторжений трансплантата почки/печени и сравнение с результатами в мировой практике при использовании других подходов профилактики ЦМВИ.

VIII. Статистика

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

Для описания количественных признаков будут использованы показатели медианы, значения нижнего и верхнего квартилей. Для определения статистической значимости различий средних величин будет использован t-критерий Стьюдента.

Качественные номинальные признаки будут сравниваться точным двусторонним критерием Фишера.

Выживаемость трансплантатов и пациентов будет оцениваться по методу Kaplan-Meier. Различия будут признаны статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

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

На основании опубликованных разведочных данных ожидаемая разница между значениями указанного выше критерия эффективности в экспериментальной и контрольной группах составляет около 15% (55% против 40%).

Исходя из указанных данных, был рассчитан объем выборки = 49.

При этом, если нижний лимит двустороннего 90% доверительного интервала данной разницы будет выше установленного нижнего предела разницы клинической эффективности (10% в пользу контрольной группы), то с вероятностью 80% можно будет подтвердить гипотезу о не меньшей эффективности (non-inferiority) экспериментальной терапии.

Планируется включить 49 пациентов: в 2019 году 16 пациентов, в 2020 году – 16 пациентов, в 2021 году – 17 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, в соответствии с актуальным прейскурантом Учреждения, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов Учреждения также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в т.ч. Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 1 781,00 тыс. рублей. Планируемое количество случаев апробации – 49, общая стоимость апробации составит 87 269,00 тыс. рублей. В 2019 году 16 пациентов на сумму 28 496,00 тыс. рублей, в 2020 году 16 пациентов на сумму 28 496,00 тыс. рублей, в 2021 году 17 пациентов на сумму 30 277,00 тыс. рублей.

Расчет метода профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (класс МКБ-10: Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов по сравнению со стандартной противовирусной терапией	
Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	658,00
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 движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	823,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	50,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	250,00
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	164,00
Итого:	1 781,00

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России

Б.Н. Морозов

МП

«28» 02 2019 г.



Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациентов при апробации метода профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (класс МКБ-10: Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов по сравнению со стандартной противовирусной терапией

Исследование	1	2	3	4	5
Сбор анамнеза	+	-	-	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Анализ архивной медицинской документации	+	-	-	+	+
Определение уровня общего билирубина и его фракций в плазме крови	+	+	+	+	+
Определения уровня общего белка в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня глюкозы в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня холестерина в плазме крови	+	-	-	-	+
Определение уровня креатинина в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня мочевины в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня активности щелочной фосфатазы в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня ГГТ в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АСТ в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АЛТ в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня кальция в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня фосфора в плазме крови	+	+	+	+	+
Определение уровня железа в плазме крови	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)	+	+	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+
Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови	+	+	+	+	+
Определение уровня такролимуса в плазме крови	-	-	+	+	+
Определение уровня циклоспорина А в плазме	-	-	+	+	+

крови					
Определение группы крови и резус-фактора	+	-	-	-	-
Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С)	+	-	-	-	+
Вирусологические исследования (маркеры ВИЧ)	+	-	-	-	-
Количественное определение ДНК цитомегаловируса в плазме крови методом ПЦР	+	+	+	+	+
ПЦР ДНК вируса Эпштейна-Барр в плазме крови	-	-	+	+	+
Реакция Вассермана	+	-	-	-	-
Посев крови, кала, мочи, мазка из зева на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам	-	+	+	-	-
HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным родственным донором	+	-	-	-	-
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	+	+	+	+	+
Титр анти А/В антител	+	-	-	-	-
УЗИ органов брюшной полости	+	+	+	+	+
УЗИ трансплантата	-	-	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	-	+	-	-
Эзофагогастродуоденоскопия	+	-	-	-	-
Эхо-КГ, ЭКГ	+	-	-	-	-
МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ головного мозга с внутривенным контрастированием	+	-	-	-	-
МСКТ органов грудной полости	+	-	-	-	-
Осмотр невролога	+	-	-	-	-
Осмотр анестезиолога	-	+	-	-	-

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

Настоящим ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России дает согласие на публикацию протокола «Клиническая апробация метода профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов детского возраста после трансплантации почки и/или печени (класс МКБ-10: Z94.0, Z94.4) путем назначения ганцикловира для улучшения результатов трансплантации солидных органов по сравнению со стандартной противовирусной терапией» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Ио директора ФГБУ "НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России



Б.Н. Морозов