

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

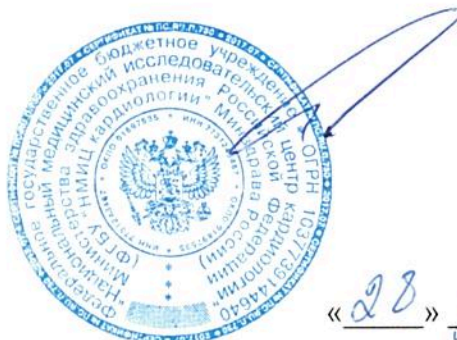
1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	Москва, ул. 3-я Черепковская 15А, 121552
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 495-414-62-18, naukaorgotdel@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод терапевтического афереза для профилактики окклюзий шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	60 больных

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 37 листах
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 листе

Руководитель организации:

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
академик РАН.



Бойцов С.А.

Дата:

« 28 » февраля 2020 г.

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).

«Метод терапевтического афереза для профилактики окклюзий шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий»

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 кардиологии» Минздрава России (121552, город Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15А).

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

Бойцов С.А.

Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России, академик РАН

Палеев Ф.Н.

Первый заместитель генерального директора,
заместитель генерального директора по научной
работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава
России, член-корр. РАН

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Операция реваскуляризации миокарда путем коронарного шунтирования (КШ) является методом выбора для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с тяжелой стенокардией и многососудистым поражением коронарного русла. Состояние коронарных артерий (КА) играет важную роль в решении вопроса о выборе стратегии лечения ИБС. При сегментарном поражении, когда в процесс вовлекаются проксимальные и средние участки КА, может быть выполнено стентирование. Однако в последнее десятилетие отмечено возрастающее число больных с диффузным и протяженным поражением КА среди кандидатов на КШ. Диффузным считается поражение КА в случае: гемодинамически значимого стенозирования длиной более 20 мм, множественные значимые стенозы (сужение $\geq 70\%$) в одной и той же артерии, разделенные нормальными сегментами; значительные стенозы по всей длине магистральной коронарной артерии [Di Sciascio G, et al 2000]. Малый диаметр шунтируемого сосуда (менее 1,5 мм), протяженное (включая дистальные участки) атеросклеротическое поражение значительно повышает риск окклюзий шунтов и, как следствие, коронарных событий в раннем послеоперационном периоде. Использование микрохирургической техники, мультиартериального шунтирования, эндартерэктомии из коронарных артерий, продленного дистального анастомоза позволяет оперировать больных с диффузным типом поражения. Использование в ходе операции сосудистых флуометров для оценки кровотока по шунту к артерии малого диаметра позволяет оценить проходимость канюлита на завершающем этапе операции. Однако, риск окклюзий шунтов и коронарных событий в течение первых месяцев после операции у этих пациентов значительно выше, чем у больных с непораженным дистальным руслом. [Панков А.Н., 2016, Shiono Y. et. al. 2016].

Но не только анатомия коронарного русла, но и патогенетические механизмы атеротромбоза являются причиной ранних окклюзий шунтов у этой

группы пациентов. В ряде исследований, как зарубежных, так и отечественных, показана связь между диффузным типом поражения коронарных артерий и концентрацией липопротеида(а) [Лп(а)] [Pina L. et al, 2019], маркерами воспаления (Интерлейкин – 6 (ИЛ-6), Интерлейкин – 8 (ИЛ-8), С-реактивный белок (СРБ)), фибриногеном [Hedman A, et al. 2007; Moor E, et al 1994]. Ранний послеоперационный период сопровождается выраженным воспалением, вследствие хирургической травмы и искусственного кровообращения [Parolagi A. 2016].

В рутинной клинической практике используется медикаментозная терапия: статины для снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ацетилсалициловая кислота и клопидогрел для снижения рисков тромбоза шунтов. Однако, как показывает практика, этих мер недостаточно, чтобы защитить коронарные шунты от ранних окклюзий у пациентов с диффузным поражением.

Применение терапевтического афереза в небольшом исследовании улучшало проходимость венозных шунтов и снижало риск сердечно-сосудистых осложнений после КШ у лиц с многососудистым, но не диффузным поражением [Ezhov MV, et al 2017].

Каскадная плазмофильтрация (КПФ) – это селективный метод терапевтического афереза, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану за счет градиента давления плазмы и растворенных в ней молекул, обеспечивающий эффективное удаление после первичного разделения клеток и плазмы крови посредством центрифужного или мембранного плазмафереза высокомолекулярных глобулярных компонентов плазмы, размер которых больше диаметра поры фильтра и молекулы альбумина. Таким образом эффективно удаляются такие высокомолекулярные компоненты плазмы крови человека как: иммуноглобулины класса М (IgM), атерогенные апоВ100 содержащие липопротеиды (ЛНП и Лп(а)), циркулирующие иммунные

комплексы (ЦИК), криоглобулины, вирусы и другие крупные молекулы и надмолекулярные комплексы [Соколов А.А. 2013; А.А. Соколов и соавт. 2017]. В настоящее время метод используется в нашей стране для лечения наследственных нарушений липидного обмена и аутоиммунных заболеваний.

Использование метода КПФ за счет снижения концентрации атерогенных липопротеидов (включая атеротромбогенный Лп(а)), различных факторов воспаления у пациентов с диффузным и дистальным типом поражения и высоким риском окклюзии шунтов после операции КШ может улучшить годовичную проходимость шунтов. Проведение процедур КПФ в течение первых 3-3,5 месяцев после операции, когда происходит активная перестройка интимы венозных шунтов с их артериализацией и высок риск тромбоза кондуитов, оправдано [Ward AO, et al. 2017].

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

В структуре смертности в РФ на первом месте находится ИБС. Пациенты с диффузным поражением коронарного русла представляют собой группу больных ИБС с тяжелой стенокардией, часто рефрактерной к медикаментозной терапии; вопрос хирургического лечения в этой группе является наиболее актуальным. С другой стороны, диаметр целевой для шунтирования коронарной артерии менее 1,5 мм является прогностически неблагоприятным признаком, и подчас, пациенты с такими поражениями признаются неоперабельными [Bourassa M.G. 1985]. Среди пациентов с диффузным поражением КА немалую долю составляют люди работоспособного возраста (28% моложе 60 лет) [Pina L. et al, 2019]. Диффузное поражение КА является независимым предиктором высокой госпитальной смертности и осложненного течения в различные сроки после КШ [McNeil M. et al. 2007; Акчурин Р.С. и соавт 2017]. Так в работе Панкова А.Н. и соавт., проходимость маммарных шунтов к целевой артерии с диффузным типом поражения и диаметром менее 1,5 мм через год после

операции составила всего 54,2%. Тогда как, согласно результатам анализа 30-летнего опыта хирургических вмешательств при ИБС, проходимость венозных шунтов спустя год после КШ у пациентов с сегментарным типом поражения составляет 78% [Sabik J.F. et al 2006]. При этом не подлежит сомнению тот факт, что проходимость маммарных шунтов значительно выше, чем аутовенозных на всех этапах наблюдения.

Опираясь на опыт отечественных и зарубежных авторов, можно утверждать, что, проведение регулярных процедур КДФ в течение первых месяцев после операции у больных с диффузным поражением КА позволит существенно снизить риск окклюзий шунтов, уменьшить затраты на повторные вмешательства и улучшить отдаленный прогноз этой сложной категории больных. Тем самым, снижается частота повторных госпитализаций вследствие рецидива стенокардии, риск повторной реваскуляризации миокарда, а, значит, и бремя на бюджет здравоохранения. Проведение нескольких процедур КДФ у больных с высоким риском поражения коронарных шунтов в раннем послеоперационном периоде, когда отмечается крайне высокий уровень маркеров воспаления, позволит предотвратить новые сердечно-сосудистые события и обеспечить экономию расходов бюджета на оказание таким больным повторных вмешательств по реваскуляризации миокарда.

6. Новизна метода и отличие его от известных аналогичных методов.

Медикаментозная терапия (статины, антиагреганты) используется почти в 100% случаев ведения больных с ИБС после операции КШ, за редким исключением, когда речь идет о непереносимости препаратов. Однако, для пациентов с диффузным типом поражения рутинной медикаментозной терапии недостаточно, чтобы обеспечить проходимость шунтов и клинические исходы в течение первого года после операции, сопоставимые с таковыми в группе пациентов с сегментарным типом поражения и диаметром целевой артерии более 1,5 мм.

Метод КДФ более 30 лет используется в клинической практике преимущественно для лечения семейных форм гиперлипидемии, аутоиммунных заболеваний, интоксикаций различного генеза, полиорганной недостаточности [Higashihara T et al 2017, Higgins R, et al 2010, Li M 2016, Zhang YY et al 2014, Kim JY et al 2013, Liu JF et al 2010, Munemoto M et al 2011, Weiss N et al 2012, Ramunni A et al 2012].

В 2005-2007 гг. было выполнено пилотное сравнительное исследование проходимости шунтов через 1 год после операции КШ у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией, получающих комбинированную терапию статинами в комбинации с плазмаферезом (ДФ) или КДФ и терапию статинами. Сеансы ДФ и КДФ проводились регулярно в течение всего первого года после операции с интервалом в 2 недели, терапия статинами – постоянно. В обеих группах (по 9 и 10 человек соответственно). В группе пациентов, получающих статины, было окклюзировано 13,8% аутовенозных шунтов, в группе статины в сочетании с ДФ через 1 год после операции все шунты были проходимы. При этом у пациентов обеих групп были сопоставимые показатели липидного спектра и факторы риска атеросклероза. ДФ показал себя как метод, способный быстро снизить уровень провоспалительных агентов, а также улучшить реологические свойства крови и функцию эндотелия. [Ильина Л.Н. и соавт, 2009]. В другое проспективное 12-месячное исследование было включено 50 мужчин (средний возраст $56,9 \pm 6,9$ лет) после успешной операции КШ с исходным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) $>2,6$ ммоль/л на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В группе афереза 25 больных проходили процедуры КДФ на фоне терапии аторвастатином, 25 пациентов группы контроля получали монотерапию аторвастатином. Непосредственно после каждой процедуры афереза отмечено снижение концентрации ХС ЛНП на $59 \pm 14\%$, Лп(а) на $49 \pm 15\%$; эти изменения были значимыми по сравнению с исходными значениями и данными контрольной группы. Однако динамика

факторов воспаления после процедур КДФ в данном исследовании не оценивалась [Ezhov M.V. et al 2013; Аджиев Р.Н. и соавт 2014]. Применение же иммуносорбции атерогенных липопротеидов не будет оказывать столь выраженного влияния на воспаление после КШ, возникшего в результате хирургической травмы, и более оправдано в поздние сроки после операции у пациентов с недостижением целевого уровня ХС ЛНП, несмотря на максимальную липид-снижающую терапию, включая максимальные дозы аторвастатина или розувастатина в сочетании с эзетимибом и ингибитором пропротеин-конвертазы субтилизин-кексин 9 типа, т.е. у больных с ИБС и тяжелыми наследственными нарушениями липидного обмена.

Так как процессы острого и подострого воспаления доминируют в первые месяцы после КШ, в данной клинической апробации планируется оценить клиническую эффективность КДФ, проводимую коротким курсом из 9 процедур в течение 3,5 месяцев после операции КШ у пациентов с диффузным поражением КА, на проходимость коронарных шунтов через 6 месяцев после операции в связи с динамикой показателей сывороточных маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, фибриноген, Иммуноглобулины класса М (IgM), Иммуноглобулины класса G (IgG)) и атерогенных липопротеидов (ЛНП, Лп(а)). При положительных результатах апробации метод КДФ, проводимой в дополнение к стандартной медикаментозной терапии в течение первых месяцев после операции КШ, можно будет рекомендовать для предотвращения окклюзии шунтов у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий и, таким образом, улучшения их отдаленного прогноза за счет снижения риска и количества рецидивов стенокардии и операций реваскуляризации миокарда.

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

Во время процедуры КДФ возможно развитие слабости, артериальной гипотонии. В целом, частота возникновения побочных эффектов по данным

Международного регистра афереза при КПФ и ее вариантах (липидной фильтрации и реоферезе) была одной из самых низких среди всех экстракорпоральных процедур – от 1 до 5% [Stegmayr В., et al. 2008, Mortzell Henriksson М et al 2016]. Причем, большая часть побочных эффектов (парестезии, покраснение лица, незначительное снижение артериального давления, проблемы с сосудистым доступом) относилась к категории легких и проходящих самостоятельно без использования лекарственных средств.

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. Blaha M, Andrys C, Langrova H, et al. Changes of the complement system and rheological indicators after therapy with rheohemapheresis. *Atheroscler Suppl.* 2015; 18:140–145. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.009 (импакт-фактор WoS 2.350)
2. Bourassa M.G., Fisher LD, Campeau L, et al. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation.* 1985; 72(6 Pt 2):V71-8. (импакт-фактор WoS.8.79)
3. Di Sciascio G, Patti G, Nasso G, et al. Early and longterm results of stenting of diffuse coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:1166–70 (импакт-фактор WoS 2.843)
4. Ezhov M.V., Il'ina L.N., Safarova M.S., et al. Cascade plasma filtration during the first year after CABG in patients with hyperlipidemia refractory to statins. *Atherosclerosis, Supplements.* 2013. Т. 14. № 1. С. 101-105. (импакт-фактор WoS 2.35)
5. Ezhov MV, Afanasieva OI, Il'ina LN, Sent al. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of

lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:187-192 (импакт-фактор WoS 2.350)

6. Hardersen R, Enebakk T, Christiansen D, et al. Comparison of cytokine changes in three different lipoprotein apheresis systems in an ex vivo whole blood model. *J Clin Apher.* 2019 Nov 29. doi: 10.1002/jca.21765. (импакт-фактор WoS. 5.165)

7. Hedman A, Larsson PT, Alam M, et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol.* 2007;120(1):108-14. (импакт-фактор WoS 3.471)

8. Higashihara T, Kawase M, Kobayashi M, et al. Evaluating the Efficacy of Double-Filtration Plasmapheresis in Treating Five Patients With Drug-Resistant Pemphigus. *Ther Apher Dial.* 2017;21(3):243–247. doi:10.1111/1744-9987.12557 (IF WoS 1.25)

9. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation. *Ther Apher Dial.* 2010;14(4):392–399. doi:10.1111/j.1744-9987.2010.00821.x (импакт-фактор WoS 1.24)

10. Илина Л., Власова Е., Курбанов С., et al. Lipoprotein (a) in patients with diffuse coronary artery atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2019. Т. 287. С. e229-e230(импакт-фактор WoS 2.35)

11. Kim JY, Park JS, Park JC, et al. Double-filtration plasmapheresis for the treatment of patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Ther Apher Dial.* 2013;17(6):631–637. doi:10.1111/1744-9987.12047 (импакт-фактор WoS 1.532)

12. Korsten P, Müller GA, Rademacher JG, et al. Rheopheresis for Digital Ulcers and Raynaud's Phenomenon in Systemic Sclerosis Refractory to Conventional Treatments. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:208. Published 2019 Sep 18. doi:10.3389/fmed.2019.00208 (импакт-фактор WoS 1.847)

13. Kostal M, Drsata J, Bláha M, et al. Rheopheresis in treatment of idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;46(1):50. Published 2017 Jun 29. doi:10.1186/s40463-017-0228-9 (импакт-фактор WoS 1.39)
14. Li M, Wang Y, Qiu Q, et al. Therapeutic effect of double-filtration plasmapheresis combined with methylprednisolone to treat diffuse proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 2016;31(4):375–380. doi:10.1002/jca.21408 (импакт-фактор WoS 1.835)
15. Liu JF, Wang WX, Xue J, et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial.* 2010;14(2):153–160. doi:10.1111/j.1744-9987.2009.00751.x (импакт-фактор WoS 1.098)
16. McNeil M., Buth K, Brydie A, et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007. Vol. 31. P. 827-833. (импакт-фактор WoS 2.674)
17. Melinda V, Ágnes D, Norbert N, et al. Rheopheresis in vascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):977–987. doi:10.3233/CH-168004 (импакт-фактор WoS 1.679)
18. Moor E, Hamsten A, Blombäck M, et al. Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost.* 1994 Sep; 72(3):335-42. (импакт-фактор WoS 4.733)
19. Mortzell Henriksson M., Newman E., Witt V. et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data // *Transfusion and Apheresis Science.* – 2016, 54 (1), 2-15. DOI:10.1016/j.transci.2016.01.003. (импакт-фактор WoS 1.300)
20. Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, et al. Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple

sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2011;18(4):478–480. doi:10.1016/j.jocn.2010.07.141 (импакт-фактор WoS 1.691)

21. Parolari A, Poggio P, Myasoedova V, et al. Biomarkers in Coronary Artery Bypass Surgery: Ready for Prime Time and Outcome Prediction?. *Front Cardiovasc Med.* 2016;2:39. Published 2016 Jan 5. doi:10.3389/fcvm.2015.00039 (импакт-фактор WoS 1.129)

22. Ramunni A, Brescia P, De Fino G, et al. Therapeutic apheresis in peripheral and retinal circulatory disorders. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012;7(Suppl 1):41–44. doi:10.1007/s11789-012-0045-7 (импакт-фактор WoS 2.82)

23. Ramunni A, Petrarulo F, Grasso C, et al. Acute and chronic effects of therapeutic apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):83–87. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.018 (импакт-фактор WoS 2.350)

24. Sabik J.F. 3rd, Blackstone E.H., Gillinov A.M., et al. Occurrence and risk factors for reintervention after coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2006; 114: I454-60. (импакт-фактор WoS 23.054)

25. Shiono Y, Kubo T, Honda K, et al. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency. *Int J Cardiol.* 2016; 222:16-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.052 (импакт-фактор WoS 3.471)

26. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P., et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention.* 2005. Vol. 1. - P. 219-227 (импакт-фактор WoS 4.018.)

27. Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, et al. World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfus Apher Sci.* 2008 Dec;39(3):247-54. doi: 10.1016/j.transci.2008.09.003. Epub 2008 Oct 31. (импакт-фактор WoS 1.412)

28. Straube R, Voit-Bak K, Gor A, et al. Lipid Profiles in Lyme Borreliosis: A Potential Role for Apheresis? [published correction appears in *Horm Metab Res.* 2019 Aug;51(8):554]. *Horm Metab Res.* 2019;51(5):326–329. doi:10.1055/a-0885-7169 (импакт-фактор WoS 2.56)

29. Tishko VV, Sokolov AA, Belskih AN, et al. Impact of double filtration plasmapheresis on adhesion molecules levels in patients with stable coronary heart disease after coronary stenting. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:92–98. doi:10.1016/j.atherosclerosisissup.2017.05.024 (импакт-фактор WoS 2.350)
30. Ward AO, Caputo M, Angelini GD, et al. Activation and inflammation of the venous endothelium in vein graft disease. *Atherosclerosis.* 2017;265:266-274. (импакт-фактор WoS 4.255)
31. Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial.* 2012;25(2):220–227. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.01036.x (импакт-фактор WoS 1.81)
32. Zhang YY, Tang Z, Chen DM, et al. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol.* 2014;15:128. Published 2014 Aug 3. doi:10.1186/1471-2369-15-128 (импакт-фактор WoS 2.461)
33. Аджиев Р.Н., Ежов М.В., Ильина Л.Н., и соавт. Влияние афереза липопротеидов в течение первого года после операции коронарного шунтирования на течение атеросклероза в аутовенозных шунтах и нативных коронарных артериях у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к медикаментозной терапии. *Кардиологический вестник.* 2014;9(3): 70-75 (импакт-фактор РИНЦ 0,873)
34. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Петрович В.П., и др. Современные тенденции в коронарной хирургии // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017. Т. 21. № 3S. С. 34-44.(импакт-фактор РИНЦ: 0,397)
35. Ильина Л.Н., Елисеев А.О., Власова Э.Е. и соавт, Плазмаферез как способ профилактики окклюзий аутовенозных шунтов в течение первого года после операции коронарного шунтирования. *Атеротромбоз.* 2009. № 1. С. 95-98 (импакт-фактор РИНЦ 0,345)

36. Панков А.Н. Влияние анатомо-топографического состояния коронарных артерий на функцию маммарных шунтов после операции прямой реваскуляризации миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.

37. Соколов А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмофильтрация. – СПб. – 2013. – 60с.

38. Соколов А.А., Попов А.В. Каскадная плазмофильтрация: характеристика метода, выбор оборудования. Тверской медицинский журнал. 2017 год. Выпуск №5. – С 46-58.

39. Тишко В.В. Эфферентная терапия в профилактике и лечении рестеноза коронарных артерий: Дис. д-ра мед.наук. – Санкт-Петербург., 2015 г

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: Оценка клинической, экономической эффективности и безопасности метода КПФ для профилактики окклюзий шунтов у больных с диффузным поражением коронарных артерий после операции КШ в раннем послеоперационном периоде по сравнению со стандартной консервативной терапией.

Задачи:

- определить проходимость шунтов у больных с диффузным поражением коронарных артерий после проведения короткого курса (3 месяца) процедур КПФ начиная с раннего послеоперационного периода в дополнение к стандартной медикаментозной терапии по сравнению со стандартной консервативной терапией.
- оценить безопасность и переносимость метода КПФ у пациентов после КШ, начиная со 2-ой послеоперационной недели по сравнению со стандартной консервативной терапией.

- оценить клиническую эффективность (частоту повторной реваскуляризации миокарда, рецидива стенокардии) проведения короткого курса (3 месяца) процедур КПФ, начиная с раннего послеоперационного периода в дополнение к стандартной терапии у больных с диффузным поражением коронарных артерий по сравнению со стандартной консервативной терапией.

IV. Дизайн клинической апробации

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

КПФ с использованием фракционаторов плазмы с размером пор 30 нм с неуниформизованными (т.е. имеющими широкий диапазон распределения размера пор) порами позволяет воздействовать на основные факторы патогенеза (атерогенные, тромбогенные, воспалительные) окклюзий шунтов после операции КШ [Тишко В.В. 2015 г., Tishko V.V. et al 2017]

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

Включение пациентов, отвечающих критериям включения, с подписанием информированного согласия планируется через 7-9 суток после операции КШ. На момент включения будет проводиться анализ исходной коронарной ангиографии с оценкой диффузности поражения КА; биохимический анализ крови (Общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛНП, Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), Лп(а), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинкиназа (КК), СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8; IgG, IgM, общий белок, креатинин, общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты, моноциты), коагулограмма (МНО, фибриноген). В дальнейшем вышеперечисленные лабораторные показатели будут исследоваться до и после каждой последующей процедуры КПФ, а также через 6 мес. после операции при проведении контрольной

мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ангиографии для оценки состояния шунтов.

Основным оцениваемым параметром будет являться количество проходимых шунтов через 6 месяцев после операции КШ.

В период наблюдения за больным в течение 6 месяцев будут регистрироваться эпизоды: повторной реваскуляризации миокарда, рецидива стенокардии, инфаркта или инсульта, смерть от ССЗ. В случае развития сердечно-сосудистых осложнений, больной будет госпитализирован в соответствии с медицинскими стандартами оказания помощи. Вся информация о неблагоприятных событиях будет собираться врачами-исследователями.

При проведении процедур будут регистрироваться любые побочные эффекты, связанные с проведением процедур с оценкой степени тяжести.

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

Описание дизайна клинической апробации с графической схемой, а также сроки и условия их проведения приведены на рисунке 1 и в таблице 1.

Скрининг больных для включения в клиническую апробацию будет основан на анализе исходной предоперационной КАГ с отбором пациентов с диффузным типом поражения 2-3 коронарных бассейнов (Передняя нисходящая артерия (ПНА)+ Огибающая артерия (ОА), ПНА+ Правая коронарная артерия (ПКА), ОА+ПКА, ПНА+ОА+ПКА), а также с учетом успешного результата КШ. После подписания информированного согласия пациент госпитализируется. На этапе госпитализации в течение 10 дней будут проведены 3 процедуры КПФ, после чего больные будут выписаны. Последующие 6 процедур КПФ будут проводиться амбулаторно один раз в две недели в течение 12 недель. Итого больному будет проведено 9 процедур КПФ. На заключительном визите через

24 недели после проведения операции будет проводиться исследование МСКТ-ангиография для оценки проходимости шунтов.

В метод сравнения войдут 30 больных, получающих только оптимальную медикаментозную терапию. Анализируемое количество дистальных анастомозов будет сопоставимо с методом клинической апробации в соотношении 1:2.



Рисунок 1. Схема дизайна клинической апробации

Таблица 1. Описание визитов

Манипуляция/тест	Госпитализация 10 дней Визит 1 (3 процедуры)	Визиты 2-7 амбулаторно (6 процедур КПФ с шагом 1 раз в 2 недели)	Визит 8 (6 месяцев после КШ)
Анализ исходной предоперационной КАГ	X		
Осмотр кардиолога	3	X	X
Клинический анализ крови (с тромбоцитами и лейкоцитарной формулой), МНО (протромбиновый индекс)	3	X2	X
Биохимические анализы (общий белок, вчСРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, IgG, IgM, фибриноген, креатинин, ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, Лп(а), АСТ, АЛТ, КК	6	X2	X
Процедуры КПФ	3	X	
МСКТ ангиография для оценки проходимости шунтов			X

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

При КПФ плазма крови, получаемая в ходе плазмафереза, непрерывно поступает во фракционатор плазмы. Мембрана фракционатора плазмы задерживает крупные молекулы и пропускает мелкие молекулы и воду, которые непрерывно возвращаются пациенту. Избирательность разделения определяется различиями размера удаляемых молекул и диаметра пор мембраны.

Инструкция:

- 1) Включение аппарата для плазмафереза или аппарата для экстракорпоральной гемокоррекции с опцией каскадная плазмофильтрация.
- 2) Запуск тестирования, его оценка при прохождении.
- 3) Выбор процедуры: плазмофильтрация каскадная.
- 4) Снаряжение аппарата расходными материалами для проведения плазмофильтрации каскадной, включающими: систему для плазмафереза, фракционатор плазмы, магистрали, дренажный мешок.
- 5) Промывка системы кровопроводящих магистралей, делительной камеры (плазмофилтра), фракционатора плазмы.
- 6) Подключение пациента к аппарату с использованием центрального или периферического венозного катетера или фистульных игл, забор проб крови для лабораторных исследований и проведение процедуры.
- 7) Объем перфузии плазмы через фракционатор 1 объем циркулирующей плазмы
- 8) Мониторинг состояния пациента в течение процедуры, при необходимости изменение программы лечения.
- 9) Забор проб крови для лабораторных исследований, отключение пациента и утилизация расходных материалов.

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

Проведение апробации рассчитано на 3 года 2020-2022 гг

Набор пациентов и проведение процедур будет производиться в течение 2 лет (2020-2021 г).

Наблюдение за пациентами 2021-2022 в течение 6 месяцев (24 нед)

Завершение апробации - 2022 г

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.

- состояние (наличие, проходимость, уровень окклюзии) коронарных шунтов (маммарных и аутовенозных) по данным шунтографии с помощью МСКТ-ангиографии через 6 месяцев после КШ.
- проведение повторной реваскуляризации миокарда (стентирование нативных коронарных артерий и/или шунта)
- эпизоды рецидивов стенокардии в течение 6 месяцев после КШ, верифицированных нагрузочной пробой
 - случаи инфарктов миокарда или инсультов в течение 6 мес. после КШ
 - регистрация смертельных случаев за период наблюдения
- количество побочных эффектов при проведении процедур КДФ с оценкой степени тяжести.
- качество жизни пациентов по итогам 6 месяцев наблюдения (толерантность к физическим нагрузкам, удовлетворенность лечением)
- лабораторные показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, АСТ, АЛТ, КК, СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, IgM, IgG; общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы), коагулограмма (МНО (протромбиновый индекс), фибриноген), будет рассчитан процент изменения по каждому из определяемых показателей.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Мужчины и женщины с диффузным характером поражения не менее 2 магистральных коронарных артерий, которым выполнена неосложненная операция КШ с искусственным кровообращением, использованием микроскопа с наложением 3 и более дистальных анастомозов и интраоперационной оценкой проходимости шунтов методом сосудистой флуометрии,
 - подписанное информированное согласие,
 - наличие у пациента кубитальных (локтевых) вен, пригодных для сосудистого доступа при КПФ.

14. Критерии невключения пациентов:

- декомпенсированный сахарный диабет (предоперационный уровень HbA1c >10%),
- сниженная фракция выброса левого желудочка (менее 40%) и/или застойная сердечная недостаточность,
- уровень ТГ более 4,5 ммоль/л.
- нефротический синдром/почечная недостаточность (креатинин более 2,0 мг/дл);
- тромбоциты <100 000/мм³;
- онкологическое заболевание в анамнезе в последние 5 лет, кроме больных с базальноклеточным или плоскоклеточным раком кожи;
- постоянная форма мерцания-трепетания предсердий;
- жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца;
- иммунодефицитные состояния, ВИЧ;
- гепатит В или С;
- значимое клиническое или психологическое состояние, в том числе злоупотребление алкоголем, которое, по мнению исследователя, может компрометировать безопасность пациента или возможность его успешного участия в данном исследовании:

- дети, женщины в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
- военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
- лица, страдающие психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
- лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

- Отказ от участия.
- Плохая переносимость процедур КПФ.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма – плановая – медицинская помощь

Условия – стационарно, амбулаторно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№ п/п	Название	Кому необходимо (кол-во больных)	Кратность на одного больного
1	Госпитализация 10 койко-дней	60	1
2	Осмотр врача	60	10
3	Процедура каскадной плазмофильтрации	60	9
4	МСКТ - ангиография	60	1
5.	Лабораторные методы исследования:		
5.1	общий белок	60	19
5.2	С-реактивный белок (высокочувствительный)	60	19
5.3	Интерлейкин 6	60	19
5.4	Интерлейкин 8	60	19
5.5	Фибриноген	60	19
5.6	Креатинин	60	19
5.7	АСТ	60	10
5.8	АЛТ	60	10
5.9	КК	60	10
5.10	Иммуноглобулины класса G (IgG)	60	19
5.11	Иммуноглобулины класса M (IgM)	60	19

5.12	Общий холестерин	60	19
5.13	Триглицериды	60	19
5.14	Холестерин липопротеидов высокой плотности	60	19
5.15	Липопротеид(а)	60	19
5.16	Клинический анализ крови (с тромбоцитами и лейкоцитарной формулой)	60	10
5.17	МНО (протромбиновый индекс)	60	10

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
2	Гепарин натрия,	в/в	25 тыс. Ед.	1	9	фл	Стабилизация крови и промывка экстракорпорального контура на процедуре КПФ
3	Хлорид натрия, 0,9%	в/в	1 л	5	45	контейнер	промывка экстракорпорального

							контура на процедуре КПФ
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет;

перечень используемых биологических материалов - нет;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, и иное:

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество на одного больного	Цель применения
1	Фракционатор (сепаратор компонентов) плазмы	9	Удаление из плазмы целевых молекул
2	Плазмофильтр капиллярный	9	Получение плазмы
3	Набор магистралей для проведения каскадной плазмофильтрации	9	Обеспечение работы аппарата
4	Система магистралей для нагревателя крови	9	Обеспечение перфузии плазмы через неагрегатор
5	Контейнер с раствором антикоагулянта АСД	9	Обеспечение стабилизации крови
6	Игла фистульная артериальная	9	Обеспечение сосудистого доступа
7	Игла фистульная венозная	9	Обеспечение сосудистого доступа
8	Катетер периферический венозный	18	Обеспечение сосудистого доступа
9	Шприц трехкомпонентный, 50 мл, гепариновый	9	Обеспечение и сопровождение

			экстракорпоральной процедуры
10	Шприц стерильный 20,0 мл	18	Обеспечение и сопровождение экстракорпоральной процедуры
11	Шприц стерильный 10,0 мл	18	Обеспечение и сопровождение экстракорпоральной процедуры
12	Шприц стерильный 5,0 мл	27	Обеспечение и сопровождение экстракорпоральной процедуры
13	Шприц стерильный 2,0 мл	18	Обеспечение и сопровождение экстракорпоральной процедуры
14	Инфузионная система однократного применения	18	Обеспечение и сопровождение экстракорпоральной процедуры
15	Система для переливания крови	18	Обеспечение и сопровождение экстракорпоральной процедуры
16	Пакет для медицинских отходов класса «А»	9	Утилизация медицинских отходов

17	Пакет для медицинских отходов Класса «В»	9	Утилизация медицинских отходов
18	Перчатки стерильные	36	Обеспечение безопасности пациента и персонала
19	Тампоны из марли (стерильные)	72	Остановка кровотечения из мест пункции
20	Бинт стерильный 5x10	18	Остановка кровотечения из мест пункции
21	Бинт стерильный 7x14	9	Остановка кровотечения из мест пункции
22	Пробирки одноразовые	54	Забор проб крови

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Первичные конечные точки:

- состояние (наличие окклюзии) коронарных шунтов (маммарных и аутовенозных) по данным шунтографии с помощью МСКТ-ангиографии через 6 мес после КШ. Будет проводиться анализ из расчета 3-4 дистальных анастомоза на одного больного (всего примерно 200). *Ожидаемый результат* – снижение частоты окклюдизирующего поражения коронарных шунтов оцениваемый по результатам проведения МСКТ-ангиографии в группе активного лечения по сравнению с группой стандартной послеоперационной терапии у больных с диффузным поражением КА.

Вторичные конечные точки:

-Снижение концентрации СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, IgM, IgG, фибриногена, ХС ЛНП, Лп(а) по окончании каждой процедуры КПФ не менее чем на 30%

Дополнительные конечные точки:

- качество жизни пациентов по итогам 6 месяцев наблюдения (толерантность к физическим нагрузкам, удовлетворенность лечением).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- общая частота повторных реваскуляризаций миокарда (коронарное стентирование) в течение 6 месяцев после КШ,
- частота рецидивов стенокардии в течение 6 месяцев после КШ,
- количество инфарктов миокарда в течение 6 месяцев после КШ.

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

-- оценка клинического состояния пациента за время наблюдения (рецидив стенокардии, верифицированная нагрузочной пробой ишемия миокарда, перенесенный инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, повторная операция КШ, смерть);

- проходимость шунтов по данным МСКТ-ангиографии:

-- процент проходимых аутоартериальных (маммарных) и аутовенозных шунтов:

-- процент пациентов, успешно прошедших 9 процедур КПФ в течение 3-4 месяцев в ранний послеоперационный период.

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.

Полученные результаты исследования будут обработаны методами параметрической и непараметрической статистики в зависимости от

нормальности распределения исследуемых параметров с помощью программы Microsoft Excel и пакета статистических программ MedCalc. Для непрерывных количественных данных, имеющих нормальное распределение будут рассчитаны средние арифметические величины показателей (M) и среднеквадратичное отклонение (σ). Для данных не имеющих нормального распределения будут рассчитаны медиана, 95% доверительный интервал для медианы и интерквартильный разброс (25% и 75% перцентили распределения). Для оценки изменений показателей в процессе проведения апробации (зависимые выборки) будет проводиться попарное сравнение с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для показателей с нормальным распределением и непараметрического критерия Вилкоксона для ранговых показателей и показателей не имеющих нормального распределения. Отличия считаются значимыми при $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода.

Планируется включить 60 пациентов с общим количеством дистальных анастомозов, равным 200. На фоне медикаментозной гиполипидемической до 30% шунтов в течение года окклюзируется (сравнение с ранним собственным исследованием). Ожидается, что на фоне афереза 6-месячная проходимость шунтов будет около 90-95%. Общее количество анализируемых анастомозов будет достаточно для получения статистически значимых отличий в пользу метода терапевтического афереза ($p < 0,05$).

IX. Объем финансовых затрат

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу

клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту определяется по формуле: $N_{п} = N_{св} + N_{общ}$, где:

$N_{п}$ – финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу

$N_{св}$ – финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА

$N_{общ}$ – финансовые затраты на общехозяйственные нужды, непосредственно связанным с оказанием мед помощи одному пациенту в рамках КА и затратам на содержание имущества

Финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА ($N_{св}$) включают в себя:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;
- иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу КА одному пациенту.

Финансовые затраты на общехозяйственные нужды, непосредственно связанным с оказанием мед помощи одному пациенту в рамках КА и затратам на содержание имущества ($N_{общ}$) включают в себя:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества и затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества;

- затраты на приобретение услуг связи и транспортных услуг;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу;
- прочие затраты на общехозяйственные нужды.

Затраты:	Сумма, тыс.руб.
Нсв	167,75
	520,77
Нобщ	67,10
Нп	775,62

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№ п/п	Название	Цена	Кратность предоставления услуги 1 пациенту	Стоимость, руб. (произведение последних двух столбцов)	Источник сведений о стоимости
1.	Госпитализация в течении 1ого койко-дня	3 000,00	10	30 000,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
2	Осмотр врача	2 000,00	10	20 000,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ

3	Процедура каскадной плазмофильтрации	13 300,00	9	175 500,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
4	МСКТ - ангиография	14 500,00	1	14 500,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
	Лабораторные методы исследования:			0,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
5	Общий белок	167,00	19	3 173,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
6	С-реактивный белок (высокочувствительный)	333,00	19	6 327,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
7	Интерлейкин 6	1 700,00	19	32 300,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ

8	Интерлейкин 8	1 700,00	19	32 300,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
9	Фибриноген	292,00	19	5 548,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
10	Креатинин	417,00	19	7 923,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
11	АСТ	250,00	10	2 500,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
12	АЛТ	250,00	10	2 500,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
13	КК	250,00	10	2 500,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ

14	Иммуноглобулины класса G (IgG)	333,00	19	6 327,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
15	Иммуноглобулины класса M (IgM)	333,00	19	6 327,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
16	Общий холестерин	208,00	19	3 952,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
17	Триглицериды	300,00	19	5 700,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
18	Холестерин липопротеидов высокой плотности	208,00	19	3 952,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
19	Липопротеид(а)	1 200,00	19	22 800,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ

20	Клинический анализ крови (с тромбоцитами и лейкоцитарной формулой)	417,00	10	4 170,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ
21	МНО (протромбиновый индекс)	300,00	10	3 000,00	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологи» МЗ РФ

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Цена одного курса лечения препаратом, руб. (произведение последних 2 столбцов)	Количество пациентов, получающих препарат, чел.
п/п					
2	Гепарин натрия	5,00	9	45,00	60
3	Хлорид натрия, 0,9%	35,00	18	630,00	60

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке и иное;

№ п/п	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Цена 1 изделия	Количество на одного больного	Стоимость, руб. (произведение последних двух столбцов)	Источник сведений о стоимости

1	Фракционатор (сепаратор компонентов) плазмы	24000,00	9	216000,00	Средневзвешенные рыночные цены
2	Набор магистралей, плазмофильтр	22000,00	9	198000,00	Средневзвешенные рыночные цены
3	Система магистралей для нагревателя крови	200	9	1800,00	Средневзвешенные рыночные цены
4	Контейнер с раствором антикоагулянта АСД	300,00	9	2 700,00	Средневзвешенные рыночные цены
5	Игла фистульная артериальная	40,00	9	360,00	Средневзвешенные рыночные цены
6	Игла фистульная венозная	40,00	9	360,00	Средневзвешенные рыночные цены
7	Катетер периферический венозный	160,00	18	2 880,00	Средневзвешенные рыночные цены
8	Шприц трехкомпонентный, 50 мл, гепариновый	250,00	9	2 250,00	Средневзвешенные рыночные цены
9	Шприц стерильный 20,0 мл	8,00	18	144,00	Средневзвешенные рыночные цены
10	Шприц стерильный 10,0 мл	7,00	18	126,00	Средневзвешенные рыночные цены
11	Шприц стерильный 5,0 мл	6,00	27	162,00	Средневзвешенные рыночные цены
12	Шприц стерильный 2,0 мл	5,00	18	90,00	Средневзвешенные рыночные цены
13	Инфузионная система однократного применения	20,00	18	360,00	Средневзвешенные рыночные цены
14	Система для переливания крови	20,00	18	360,00	Средневзвешенные рыночные цены
15	Пакет для медицинских отходов класса «А»	9,00	9	81,00	Средневзвешенные рыночные цены
16	Пакет для медицинских отходов Класса «В»	9,00	9	81,00	Средневзвешенные рыночные цены
17	Перчатки стерильные	17,00	36	612,00	Средневзвешенные рыночные цены
18	Тампоны из марли (стерильные)	20,00	72	1 440,00	Средневзвешенные рыночные цены
19	Бинт стерильный 5x10	20,00	18	360,00	Средневзвешенные рыночные цены
20	Бинт стерильный 7x14	30,00	9	270,00	Средневзвешенные рыночные цены

21	Пробирки одноразовые	24,00	54	1 296,00	Средневзвешенные рыночные цены
----	-------------------------	-------	----	----------	-----------------------------------

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); нет

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; нет

Иное

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	167,75
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)	520,77
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
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	67,10
	37,10

участия в реализации протокола клинической апробации) - из них на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	
ИТОГО:	755,62

Предварительный объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации в одном случае составляет 755,62 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 60.

Общая стоимость клинической апробации составит 45 337,20 тыс. руб., в том числе

в 2020 году 10 пациентов на сумму 7556,20 тыс. руб.,

2021 году - 40 пациентов на сумму 30224,80 тыс. руб.,

2022 году - 10 пациентов на сумму 7556,20 тыс. руб.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
академик РАН



С.А. Бойцов

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА
НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА
В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ МЕТОДА**

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

«Метод терапевтического афереза для профилактики окклюзий шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий»

Уникальный номер пациента _____

Наименование центра _____

ФИО _____

Телефон пациента:

Телефон доверенного лица пациента:

Полных лет: _____

Пол: Муж Жен

Диагноз основной:

Дата постановки основного диагноза: « ____ » _____ г.

Диагноз сопутствующий:

Наличие артериальной гипертензии Да Нет

Курение Да Нет

Сахарный диабет Да Нет

Критерии включения/исключения подтверждены: Да Нет

Коронароангиография: _____

Дата включения в протокол клинической апробации: « ____ » _____ г.

Дата начала лечения с использованием методов афереза: « ____ » _____ г.

Получаемая терапия _____

Препарат	Доза

Данные осмотра врача (перед процедурой)

Побочные реакции и осложнения, имевшие место (дата, описание)

№ процедур	1		2		3		4		5		6		7		8		9		
	д	п	д	п	д	п	д	п	д	п	д	п	д	п	д	п	д	п	
Показатель \ Дата																			
КПФ																			
V перфузии плазмы, мл																			
ОХС, ммоль/л																			
ТГ, ммоль/л																			
ХС-ЛНП, ммоль/л																			
ХС-ЛОНП, ммоль/л																			
ХС-ЛВП, ммоль/л																			
Лп(а), мг/дл*																			
Интерлейкин 6																			
Интерлейкин 8																			
Фибриноген																			
Креатинин																			
АСТ																			
АЛТ																			
КК																			
IgG																			
IgM																			

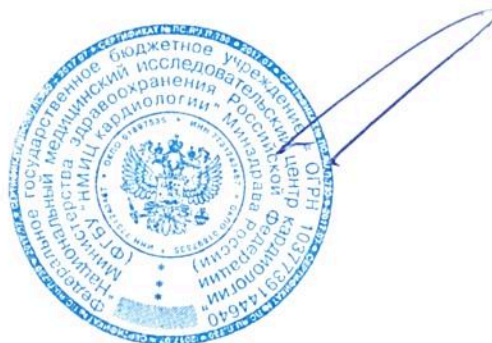
Примечание: д – до афереза, п – после афереза,

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном
сайте Минздрава России

работы: «Метод терапевтического афереза для профилактики окклюзий
шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с
диффузным поражением коронарных артерий»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
академик РАН



С.А. Бойцов