

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 автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России)
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, 3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 (499) 193-40-50 SBedritskij@med-rf.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Ультразвуковая диагностика функционального состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярному хирургическому лечению.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	305

Приложение:

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

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»  
Минздрава России



И.Г.Никитин

ПОДПИСЬ

« 28 » февраля 2020 года.

Протокол клинической апробации метода профилактики,  
диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный N \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

## I. Паспортная часть

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

Ультразвуковая диагностика функционального состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярному хирургическому лечению.

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России), 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3

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

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, профессор, д.м.н. Никитин Игорь Геннадиевич;

заведующий отделением функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России Бедрицкий Станислав Александрович.

## II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

**4. Аннотация метода:**

Метод ультразвуковой диагностики функционального состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий (МКБ-10 I65.0-I65.9) с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярному хирургическому лечению основан на оценке степени нестабильности атеросклеротической бляшки. Метод может выполняться у пациентов с выявленными при рутинном дуплексном сканировании атеросклеротическими бляшками, подозрительными на нестабильность, без признаков критических стенозов. Также метод может выполняться у пациентов с неудовлетворительной визуализацией поверхностей бляшек при рутинном дуплексном сканировании. Технически выполнение метода достигается за счет проведения дуплексного сканирования сосудов с использованием контрастного агента что значительно улучшает качество

визуализации и позволяет получить дополнительную диагностическую информацию. Ожидается, что применение данного метода может способствовать улучшению оценки поверхности атеросклеротической бляшки, в частности, ее изъязвления и надрыва покрышки, оценки неоваскуляризации в атеросклеротической бляшке. Таким образом, осуществляется более точная диагностика признаков нестабильности атеросклеротической бляшки и, как следствие, высокого риска нарушения мозгового кровообращения, и определение показаний к эндоваскулярному хирургическому вмешательству.

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

Ультразвуковая оценка нестабильности атеросклеротической бляшки, ее неоваскуляризация чрезвычайно перспективна для оценки риска развития острого нарушения мозгового кровообращения у больных с асимптомным течением стенозов брахиоцефальных артерий. Контраст – усиленное исследование может позволить дифференцировать нестабильную атеросклеротическую бляшку от стабильной, тем самым улучшая отбор пациентов, которые получают пользу от хирургического лечения. Чувствительность и специфичность метода приближается к компьютерной томографии с преимуществами в виде отсутствия излучения и относительно низкой стоимостью.

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

В настоящее время функциональная значимость атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий достигается дуплексным сканированием сосудов, а также компьютерной томографией. Метод дуплексного сканирования имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, широкая доступность, мобильность приборов, относительно невысокая стоимость оборудования и обследования, возможность многократного исследования пациента без риска для здоровья. В тоже время, метод дуплексного сканирования не лишен недостатков – нередко неудовлетворительная визуализация зоны интереса, зависимость от квалификации оператора. В свою очередь, компьютерная томография при высокой диагностической ценности имеет существенный недостаток в связи с использованием источника ионизирующего излучения.

К сожалению, оба метода не дают данных о кровоснабжении в бляшке. Предполагаемый метод позволяет расширить диагностические возможности дуплексного сканирования сосудов в оценке степени стабильности атеросклеротических бляшек и повысить эффективность этой оценки за счет выявления признаков неоваскуляризации бляшек. В настоящее время отсутствуют неинвазивные методы оценки васкуляризации атеросклеротических бляшек.

Помимо этого, предполагаемый метод позволяет провести дифференцировку между субтотальным стенозом и окклюзией сосуда даже на фоне медленной скорости и малого объема крови, а также улучшает

изображение при диссекции сонных и позвоночных артерий, улучшает визуализацию интракраниальных сосудов при неудовлетворительных ультразвуковых окнах.

К преимуществам предполагаемого метода относятся также: высокая безопасность и низкая частота побочных эффектов, отсутствие нефротоксического эффекта в отличие от применения рентгенконтрастных препаратов, отсутствие влияния контрастных препаратов на функцию щитовидной железы, в отличие от йодсодержащих препаратов, отсутствие ионизирующего излучения, низкий уровень общих затрат, недорогое оборудование, а также доступность исследования.

#### **7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений:**

Уровень потенциальный рисков и побочных эффектов значительно ниже по сравнению с другими контрастными препаратами, используемыми для визуализации сосудов. Нежелательные реакции, связанные с применением микропузырьков с SF<sub>6</sub>, в целом были легкие, кратковременные и проходили спонтанно, безо всяких нежелательных последствий.

В ходе 58 клинических испытаний, в которых участвовали 4653 взрослых пациента, сообщалось о головных болях (2,3%), ограниченных кожных реакциях в месте инъекции, включая кровоподтеки, чувство жжения, парестезии (1,7%) и локальные болезненные ощущения (1,4%).

Были зарегистрированы изменения ЭКГ, АД и некоторых лабораторных параметров, но их нельзя считать клинически значимыми.

Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы среди 1788 взрослых пациентов при клинических исследованиях, представлены ниже. Частоту этих реакций классифицировали следующим образом: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100).

Со стороны обмена веществ: нечасто — гипергликемия.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль; нечасто — парестезии, головокружение, бессонница, изменение вкусовых ощущений.

Со стороны органа зрения: нечасто — нечеткость зрения.

Со стороны ССС: нечасто — вазодилатация.

Со стороны системы дыхания: нечасто — фарингит, боли в области придаточных пазух носа.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота; нечасто — боли в животе.

Со стороны кожных покровов: нечасто — зуд, эритематозная сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной системы: нечасто — боли в области спины.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: часто — раздражение в месте введения, кровоподтеки, чувство жжения, локальные парестезии.

Имеются сообщения о том, что после введения микропузырьков с SF<sub>6</sub> возникали редкие случаи гиперчувствительности, которые включали кожную эритему, брадикардию, артериальную гипотензию или анафилактический

шок. В некоторых из них у пациентов с уже имеющейся ИБС брадикардия и артериальная гипотензия сопровождались ишемией миокарда или инфарктом.

В очень редких случаях сообщалось о смертельных исходах, совпадающих по времени с применением микропузырьков с SF<sub>6</sub>. Все эти пациенты входили в группу высокого риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые могли привести к смертельному исходу.

**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. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренок Г.Ю. и др. Национальная рекомендация по ведению пациентов с заболеваниями брахецефальных артерий. Россий согласительный документ. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013; 2 (приложение 19): 1-70
2. Новиков Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности. *Russian Electr. J. Radiol.* 2012; 2 (1): 20-28;
3. Alonso A.; Artemis D.; Hennerici M. Molecular imaging of carotid plaque vulnerability. *Cerebrovasc Dis.* 2015. 39: 5-12;
4. Gronholdt M., Nordestgaard B., Schroeder T. et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001; 104: 68-73;
5. Hoogi A., Adam D., Hoffman A., et al. Contrast-enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques. *J. Clin. Ultrasound* 2008; 36: 346-351;
6. Greis Ch: Tehnology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur radiol* 2004; 14 (Supp18): P11-P15;
7. EFSUMB Study:  
Group The EFSUMB Guidelans and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on nonhepatlc applicatons. *Ultraschall Med.* 2012; 33 (1): 33-59;
8. Huang P., Huang F., Zou C. Et al. Contrast-enhanced sonographic characteristics of neovascularization in carotid atherosclerotic plaques. *J. Clin. Ultrasound* 2008; 36: 346-351;
9. Martegani A, Aiani C Borghi C: «the use of contrast enhanced ultrasound in large vessels». *Eur. Radiol.* 2004; 14 Suppl 8:73-86;
10. Staub D., Partovi S, Schinkel A, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US. *Radiology* 2011; 258: 618-626;
11. Staub D., Partovi S, imfeld S. Et al. Novel applications of contrast-enhanced ultrasound imaging in vascular medicine. *Vasa* 2013; 42: 17-31;
12. Staub D., Patel M.B, Tibrewala A. et al. vasa vasorum and plaque neovascularization on contrast-enhanced carotid ultrasound imaging

- correlates with cardiovascular disease and past cardiovascular events. Stroke 2010; 41: 41-47;
13. Ten Kate G., van Dijk A., van den Oord S. Et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. Am.J.Cardiol.2013; 112: 292-298;
  14. Topakian R., King A., Kwon S., et al. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. Neurology 2011; 77: 751-758;
  15. Vicenzini E., Giannoni M., Puccinelli F., et al. Detection of carotid adventitial vasa vasorum and plaque vascularization with ultrasound cadence contrast pulse sequencing technique and echo-contrast agent. Stroke 2007; 38: 2841-2843;
  16. Xiong L., Deng Y., Zhu Y., et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced US with clinical symptoms. Radiology 2009; 251: 583-589;
  17. Bredahl KK, Taudorf M, Lönn L, Vogt KC, Sillesen H, Eiberg JP. Contrast Enhanced Ultrasound can Replace Computed Tomography Angiography for Surveillance After Endovascular Aortic Aneurysm Repair. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Dec;52(6):729-734. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.07.007. Epub 2016 Oct 17.

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Приказ Минздрава России от 26.12.2016 № 997н «Об утверждении Правил проведения функциональных исследований».

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

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

Цель:

Оценить клинико-экономическую эффективность диагностики нестабильности атеросклеротических бляшек методом дуплексного сканирования сосудов с использованием контрастного агента для достоверной характеристики поверхности бляшек и определения признаков неоваскуляризации бляшек.

Задачи:

- Демонстрация клинической и экономической эффективности диагностики нестабильности атеросклеротической бляшки при дуплексном сканировании брахиоцефальных сосудов с применением контрастного агента.
- Демонстрация улучшения качества выполнения внутрисосудистых вмешательств у пациентов с пограничными стенозами

- брахиоцефальных артерий (снижение частоты необоснованных вмешательств, своевременность проведения ангиопластики).
- Сравнение методики диагностики нестабильности атеросклеротических бляшек методом дуплексного сканирования сосудов с использованием контрастного агента с методами диагностики, связанных с использованием ионизирующего излучения.

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

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

На сегодняшний день, помимо наличия или отсутствия неврологической симптоматики, степень стеноза остается главным показателем на основании которого оценивается риск развития острого нарушения кровообращения и определяется дальнейшая тактика лечения атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. Стандартным методом визуализации при УЗИ в оценке проходимости сосудов является цветное или энергетическое доплеровское картирование. Однако, пределом возможностей является медленная скорость и малый объем крови. Поскольку введение контраста позволяет значительно усилить доплеровский сигнал, появилась реальная возможность визуализации даже при низкой скорости кровотока. Кроме того, контраст-усиленное исследование не является углом-зависимым методом, в отличие от режима цветного доплеровского картирования. Помимо степени стеноза, во внимание принимаются и другие характеристики атеросклеротических бляшек, выявляемые при доплеровском сканировании, которые также определяют риск развития ишемии головного мозга и могут повлиять на тактику лечения пациента. К ним относятся структура бляшки, состояние ее поверхности, неоваскуляризация. В ряде работ было доказано, что дуплексное сканирование является недостаточно надежным методом в выявлении изъязвленной бляшки с чувствительностью лишь от 41% до 77%. Введение контрастного агента при ультразвуковом исследовании достоверно повышает чувствительность и диагностическую точность метода в выявлении изъязвленной бляшек.

Наличие новообразованных кровеносных сосудов в атеросклеротической бляшке является новым маркером и наиболее важным прогностическим фактором ее уязвимости, который может быть связан с развитием симптомов ОНМК. В целом ряде исследований было получено гистологическое подтверждение этим находкам. Показано, что большое количество контрастного усиления внутри атеросклеротической бляшки при дуплексном сканировании коррелирует с повышенной плотностью микрососудов в гистологическом материале, взятом после проведения эндартерэктомии.

В зарубежной литературе представлен материал, касающийся оценки клинического значения неоваскуляризации, выявленной при УЗИ с контрастом. У больных с транзиторными ишемическими атаками или

инсультом контрастное усиление от новообразованных сосудов внутри атеросклеротической бляшки наблюдали значительно чаще и оно было более интенсивным по сравнению с асимптомными пациентами, несмотря на аналогичную степень стеноза. Таким образом, обнаружение неоваскуляризации при контрастном УЗИ может указывать на повышенный риск развития нестабильности атеросклеротической бляшки.

Предполагается, что ультразвуковая оценка неоваскуляризации чрезвычайно перспективна для оценки риска ОМНК у больных с асимптомным течением стеноза в брахиоцефальных артерий. Контраст-усиленное исследование может позволить дифференцировать стабильную атеросклеротическую бляшку от нестабильной, тем самым улучшая отбор пациентов, которым показано хирургическое лечение.

Согласно результатам доклинических и клинических исследований, методика является безопасной.

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

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

Основной исследуемый параметр:

- Признаки неоваскуляризации атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях (усиление изображения бляшки контрастом).

Дополнительные исследуемые параметры:

- Характер поверхности бляшки;
- Признаки изъязвлений бляшки;
- Наличие кровоизлияний в бляшку;
- Степень стеноза артерии.

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

1. Первый этап – амбулаторный. Первичное обследование

В медицинскую карту пациента вносятся следующие показатели:

- возраст,
- пол,
- рост,
- вес,
- индекс массы тела,
- площадь поверхности тела,
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда,
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак;
- наличие артериальной гипертензии,
- наличие дислипидемии,
- наличие сахарного диабета,
- курение,



- степень анатомического сужения брахиоцефальных артерий (% по диаметру) по данным дуплексного сканирования или МСКТ-ангиографии.

На основании результатов скринингового обследования принимается решение о включении больного в число пациентов для клинической апробации метода у пациентов с пограничными стенозами брахиоцефальных артерий (МКБ-10 I65) и подозрением на нестабильность бляшек для определения показаний к эндоваскулярному хирургическому лечению. Пациенты будут включены в протокол после подписания информированного согласия.

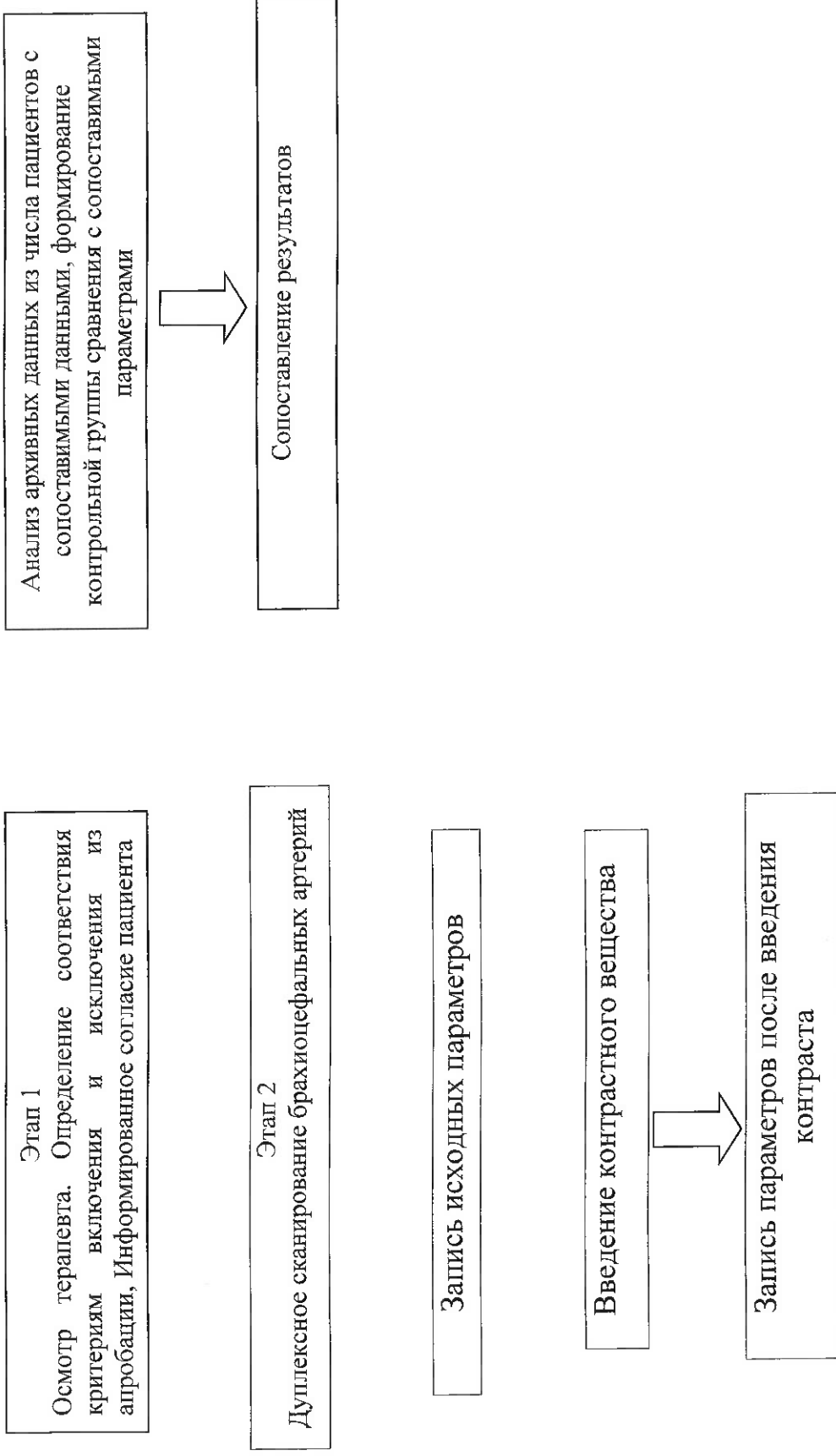
2. Второй этап – амбулаторный. Выполнение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с применением контрастного агента. В медицинскую карту пациента вносятся следующие показатели:

- Усиление изображения бляшки контрастом,
- Характер поверхности бляшки по данным дуплексного сканирования,
- Характер поверхности бляшки по данным контраст-усиленного дуплексного сканирования,
- Наличие признаков кальциноза бляшки,
- Протяженность бляшки по данным дуплексного сканирования,
- Протяженность бляшки по данным контраст-усиленного дуплексного сканирования,
- Гомогенность бляшки,
- Эхогенность бляшки,
- Процент стеноза артерии по данным дуплексного сканирования (% по диаметру),
- Процент стеноза артерии по данным контраст-усиленного дуплексного сканирования (% по диаметру).

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

**\*Контрольная группа** вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводится за счет существующих каналов финансирования.

Графическое представление дизайна исследования



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

Клиническая апробация метода будет выполнена на ультразвуковом сканере экспертного класса. До введения контраста проводится запись изображения атеросклеротической бляшки в продольном и поперечном сечении. Далее вводится доза контрастного агента (2,4 мл). В течение 2-4 минут после введения вновь проводится запись изображения атеросклеротической бляшки в продольном и поперечном сечении. Далее проводится оценка выявленных признаков нестабильности бляшки (неоваскуляризация, надрыв покрышки, кровоизлияние в бляшку) и степени стеноза артерии.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации 2 дня. На 1 этапе (1 день) проводится определение возможности включения пациента в протокол и определение сроков проведения 2 этапа. На 2 этапе проводится контраст-усиленное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий.

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

- пол,
- рост,
- вес,
- индекс массы тела,
- площадь поверхности тела,
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда,
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак,
- наличие артериальной гипертензии,
- наличие дислипидемии,
- наличие сахарного диабета,
- курение,
- степень анатомического сужения брахиоцефальных артерий по данным дуплексного сканирования сосудов или МСКТ -ангиографии
- признаки неоваскуляризации атеросклеротической бляшки (усиление изображения бляшки контрастом)
- характер поверхности атеросклеротической бляшки,
- признаки изъязвления атеросклеротической бляшки,
- признаки кровоизлияния в бляшку,

- степень стеноза артерии (% по диаметру)

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

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

- возраст не менее 18 лет
- пограничные стенозы брахиоцефальных артерий (40-60% по диаметру), установленные по данным дуплексного сканирования сосудов или МСКТ- ангиографии
- подписанное письменное информированное согласие

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

- острый коронарный синдром,
- бронхиальная астма,
- острое нарушение мозгового кровообращения,
- острый период инфаркта миокарда,
- указание в анамнезе на перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки
- указание в анамнезе на тяжелые нарушения ритма и проводимости
- Отсутствие подписанного информированного согласия, отказ пациента от подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации
- Пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие, лица, страдающие психическими расстройствами.

### **15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода оказания медицинской помощи)**

- Развитие значимых сердечно-сосудистых событий, не позволяющих продолжить участие в исследовании (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость экстренной реваскуляризации)
  - Невозможность продолжать метод оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации по немедицинским причинам, включая отказ пациента.
- ## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

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

Вид помощи - первичная медико-санитарная помощь.

Условия - амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

Форма - плановая.

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

Перечень медицинских услуг в соответствии приказом Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»

### Этап 1

B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1

### Этап 2

A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1

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

	Группа	Наименование	Дозировка	Способ введения	Частота приема
1.	Контрастные вещества	Серы гексафторид	по 2,4 мл	Внутривенно	однократно

**наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет; перечень используемых биологических материалов - нет;**

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

1. Ультразвуковой сканер с опцией контрастных ультразвуковых исследований.
2. Катетер внутривенный 20G – 1 шт.
3. Шприц 5 мл – 2 шт.

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

**Иное – нет.**

## **VII. Оценка эффективности метода оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации**

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

1. Определение наличия/отсутствия васкуляризации бляшки по данным контрастного усиления бляшки, позволяющее принять решение о необходимости проведения хирургического вмешательства либо отсутствии такового.
2. Процент расхождения степени стенозирования при проведении исследования с контрастированием по сравнению с исследованием без контрастирования составляет более 10%.

## **20. Перечень критериев дополнительной ценности**

Нет.

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

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться в течение трех месяцев после завершения протокола у последнего включенного в исследование пациента. Все данные будут регистрироваться в ИРК на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных.

## **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 статистической обработки данных будут использоваться параметрические и непараметрические методы статистики. Переменные будут выражаться как среднее  $\pm$  стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера).

Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее  $p < 0,05$  будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95).

Показателями информативности методов считаются чувствительность, специфичность, диагностическая точность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность, которые будут рассчитаны по общепринятым методам.

### **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.**

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения

клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

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

По результатам расчета, в группу необходимо включить 277 пациентов для выявления запланированного размера эффекта. В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 10%: всего 305 пациентов.

Планируемое количество пациентов – 305 чел., в том числе в 2021 году – 155 чел., в 2022 году 150 чел.

## **IX. Объем финансовых затрат**

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

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом от 13 августа 2015 г. № 556 Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

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

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения) на 1 пациента

		Кра тнос ть	Цена	Сумма, руб.
B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1	1500	1500
A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1	1500	1500
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1	5200	5200
A04.12.005.00 3	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием	1	3450	3445
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1	300	300

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке на 1 пациента

	Группа	Наименование	Кратность применения	Цена	Сумма, руб.
1.	Контрастные вещества	Серы гексафторид	Однократно	10 170	10 170

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, на 1 пациента

1. Катетер внутривенный 20G – 1 шт. – 75 руб.
2. Шприц 5 мл – 2 шт.\*5 руб. – 10 руб.

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	6,5
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 каждому протоколу клинической апробации	12,0
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0



4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	3,7
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	2,34
итого:	22,2

Стоимость клинической апробации составит при планируемом количестве случаев апробации: в 2021-2022 годах (305 случаев) – 6 771,00 тысяч рублей.

2021 г. – 155 пациентов, стоимость 3 441,0 тысяч рублей.

2022 г. – 150 пациентов, стоимость 3 330,0 тысяч рублей.

**Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»  
Минздрава России**



«\_28\_» февраля 2020 года.

## Индивидуальная регистрационная карта

Протокола клинической апробация метода «Ультразвуковая диагностика функционального состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярному хирургическому лечению».

1. Идентификационный номер

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

### Этап 1

2. Пол \_\_\_\_\_

3. Рост \_\_\_\_\_

4. Вес \_\_\_\_\_

5. индекс массы тела \_\_\_\_\_

6. площадь поверхности тела \_\_\_\_\_

7. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда

8. наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак;

9. Наличие артериальной гипертензии

10. Наличие дислипидемии , ОХС \_\_\_\_\_, ЛПНП \_\_\_\_\_, ЛПВП \_\_\_\_\_, ТГ \_\_\_\_\_

11. Наличие сахарного диабета  - тип 1,  - тип 2, длительность \_\_\_\_\_

12. Курение , стаж \_\_\_\_\_

13. Степень анатомического сужения брахиоцефальных артерий (%) по данным дуплексного сканирования сосудов или МСКТ-ангиографии

Правая ОСА \_\_\_\_\_

Левая ОСА \_\_\_\_\_

Правая ВСА \_\_\_\_\_

Левая ВСА \_\_\_\_\_

Правая ПА \_\_\_\_\_

Левая ПА \_\_\_\_\_

### Этап 2

При наличии признаков, поименованных в пункте 13, необходимо осуществить описание характеристик атеросклеротических бляшек.

14. Установление протяженности бляшки

0 – локальная, 1 – пролонгированная.

15. Оценка гомогенности бляшки.

0 – гомогенная, 1- гетерогенная.

16. Оценка эхогенности бляшки.

0 – анэхогенная, 1 – гипоэхогенная, 2 – умеренной эхоплотности, 3 – гиперэхогенная

17. Оценка характера поверхности бляшки (дуплексное сканирование)  
0- гладкая, ровная, 1 - неровная, бугристая 2- изъязвленная, 3 – с признаками кровоизлияния.

18. Оценка характера поверхности бляшки (контраст-усиленное дуплексное сканирование)  
0- гладкая, ровная, 1 - неровная, бугристая 2- изъязвленная, 3 – с признаками кровоизлияния.

19. усиление изображения бляшки контрастом (контраст-усиленное дуплексное сканирование)  
0 – отсутствует, 1 – регистрируется.

20. Наличие признаков кальциноза бляшки  
0 – отсутствует, 1 – незначительно выражен, 2 – выраженный.

21. Процент стеноза артерии по данным контраст-усиленного дуплексного сканирования  
0 – до 30%, 1 – 30-40%, 2 – 40-50%, 3 – 50-60%, 4 – 60-70%, 5 – более 70%.

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

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России), разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации метода «Ультразвуковая диагностика функционального состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярному хирургическому лечению» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».



Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»  
Минздрава России

И.Г. Никитин



ПОДПИСЬ

«\_\_\_» февраля 2020 года.