

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	443099, Самара, ул. Чапаевская, 89
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 (846) 333-61-35 dagi2006@rambler.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	158 пациентов (79 в основной группе КА и 79 в группе сравнения)

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1л.

Ректор,
профессор РАН

«__» _____ 2021 г.



А.В. Колсанов

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____ 2021 г.

I. Паспортная часть

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

Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами.

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

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

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

Давыдкин Игорь Леонидович - проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, профессор.

Данилова Олеся Евгеньевна – заведующая отделением гематологии (гематологии и химиотерапии) №2 Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

II. Обоснование клинической апробации

4. Аннотация метода.

Новые современные методы лечения с включением таргетных препаратов совершили прорыв в лечении многих онкогематологических заболеваний и привели к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов. Но вместе с тем все более актуально встает вопрос о качестве жизни этой категории пациентов, своевременном выявлении и коррекции осложнений химиотерапевтического лечения. В настоящее время, важно не только достигнуть оптимального ответа на лечение, но и добиться этого с минимальными негематологическими потерями. Особую роль среди

последних занимают сердечно-сосудистые осложнения, ассоциированные с развитием кардиотоксических эффектов химиотерапии.

Кардиотоксичность – это термин, который включает в себя нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических заболеваний. Кардиотоксичность может развиваться на любом этапе лечения или после его окончания. По влиянию на кардиомиоциты токсический эффект можно разделить на два основных типа. Тип I кардиотоксичности вызван смертью кардиомиоцитов, вследствие некроза или апоптоза. Тип II кардиотоксичности вызван дисфункцией кардиомиоцитов. Распространенность клинической сердечной недостаточности, ассоциированной с кардиотоксичностью по данным Центра сердечно-сосудистой визуализации университета Вирджинии составляет 2,2%. В большом ретроспективном анализе (4000 пациентов), получавших схемы химиотерапии с включением антрациклинов, 71% случаев летальности у пациентов на химиотерапии связаны с сердечной недостаточностью [23].

В общей структуре онкологической заболеваемости одной из ведущих является злокачественные образования лимфатической и кроветворной ткани. Неходжкинские (НХЛ) лимфомы – это гетерогенная группа новообразований лимфатической системы. Выделяют индолентные и агрессивные лимфомы. Ежегодно заболеваемость в мире НХЛ составляет около 340 тысяч новых случаев, в России – около 8 тысяч. Смертность от данных лимфом в мире около 200 тысяч, в России около 3900 случаев. Среди индолентных НХЛ основную часть составляют фолликулярные лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфома из малых лимфоцитов. В структуре онкогематологической заболеваемости Самарской области за 2019 год НХЛ составляют около 44,5%, 5-ти летняя выживаемость составляет порядка 57%.

Целью данной апробации является улучшить показатели выживаемости у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами за счет разработанных, но ранее не применявшихся методов для выявления кардиотоксичности, включающих различные методики визуализации сердца, а также определение генетических мутаций, ассоциированных с развитием кардиотоксичности на фоне химиотерапевтического лечения. Полученные данные позволяют прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов и при необходимости вовремя перейти на альтернативные малотоксичные схемы, с целью уменьшения потерь по негематологическим причинам.

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

В современной онкологической практике кардиотоксическое воздействие противоопухолевых методов лечения в первую очередь оценивается путем определения фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [1]. Точная оценка частоты и величины кардиотоксичности является сложной задачей, особенно учитывая различия в критериях определения сниженной ФВ ЛЖ. Критериями кардиотоксичности по ФВ ЛЖ согласно консенсусу

экспертов Американского общества Эхокардиографии и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации являются: снижение фракции изгнания левого желудочка более чем на 10 % при значении фракции изгнания левого желудочка менее 53% (нормальные значения для эхокардиографии). Данное снижение должно быть подтверждено при повторном исследовании через 2-3 недели [1].

Рутинное применение метода эхокардиографии выявило и его недостатки: зависимость от пред- и постнагрузки, от качества изображения, геометрические допущения, нечувствительность к ранним изменениям функции миокарда. Так, например, ФВ ЛЖ значительно не изменяется до достижения критического уровня повреждения миокарда, а ее количественные изменения происходят только тогда, когда исчерпаны компенсаторные механизмы. У некоторых пациентов, получающих антрациклины, может наблюдаться снижение систолической функции, но ФВЛЖ все еще может находиться в пределах “нормального” диапазона. Соответственно, возникает необходимость в поиске других эхокардиографических параметров, которые могут быть полезны при выявлении субклинической дисфункции миокарда, предшествующих падению ФВ ЛЖ до аномального диапазона. В связи с этим, все большее значение приобретают методы позволяющие выявить субклиническое снижение функции левого желудочка. Одним из таких методов является оценка продольной функции левого желудочка: систолическое смещение кольца митрального клапана (MAPSE), систолическая скорость кольца митрального клапана (по тканевому доплеру), глобальная продольная деформация (стрейн) левого желудочка (GLS). Стрейн позволяет оценить региональную и глобальную активную деформацию ЛЖ, тем самым предоставляя информацию о функции миокарда. Метод speckle tracking (стрейн) исследует радиальную, окружностную и продольную деформацию ЛЖ. Наиболее изученным показателем дисфункции миокарда является снижение глобальной продольной деформации левого желудочка. Поскольку у каждого метода определения кардиотоксичности есть слабые и сильные стороны, наиболее рациональным будет создание комплексного подхода с использованием нескольких методик визуализации сердца.

Кардиотоксичность влияет на многие физиологические процессы, от перфузии до метаболизма, основной вклад этих двух факторов можно оценить с помощью ПЭТ/КТ сердца [28]. Визуализация по данным ПЭТ сердца может стать «крупным игроком» в следующем поколении кардиоонкологических исследований через оценку кровотока и обмена веществ, чтобы оценить потенциал кардиотоксических эффектов при лечении рака. Существует целый ряд потенциальных радиотрекеров, токсическое воздействие на сердце которых возможно изучить с использованием ПЭТ изображения. Он может играть определенную роль, учитывая механизм, с помощью которого токсичность миокарда индуцируется в процессе лечения злокачественных новообразований [29].

В литературе встречаются данные по оценке роли влияния генетических особенностей на развитие и прогрессирование хронической сердечной

недостаточности (ХСН), а также персонифицированных подходов к ее терапии. В последние годы предметом изучения являются генетические основы вариабельности эффектов лекарственных средств, а также индивидуальные особенности чувствительности пациентов к действию фармакотерапевтических препаратов. Основными группами препаратов для лечения ХСН, о влиянии на эффективность применения которых генетических полиморфизмов известно в настоящее время, являются ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. У пациентов с ХСН на данный момент открыто и изучено несколько полиморфизмов генов АПФ (генотип I/I, I/D, D/D), β 1-адренорецепторов (Arg389Gly (1165G ^C)) и рецепторов эндотелина-1 (G/A IVS-4 и Lys198Asn), влияющих на возникновение, скорость прогрессирования и эффективность терапии ХСН, а также генов NADPH-оксидазы и ABCB1/MDR1, связанных с повышенным риском кардиотоксического действия оксорибуцина и трастузумаба, а также ряда препаратов из группы антрациклинов [30]. Это позволило выделить панель генетических полиморфизмов, возможно ассоциированных с появлением кардиотоксических эффектов и как следствие более раннего развития сердечной недостаточности.

Раннее выявление кардиотоксичности позволит улучшить выживаемость пациентов с НХЛ, вовремя скорректировать лечение (в том числе, провести коррекцию дозы химиопрепаратов или смену схемы химиотерапии). Основная задача – это уменьшить смертность данной категории пациентов от негематологических причин. С экономической точки зрения, будут оправданы высокие затраты на лечение данных пациентов с применением таргетных препаратов, пациенты в ремиссии будут иметь возможность длительно оставаться работоспособными, уменьшится процент инвалидизации и не потребуются длительного лечения сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение количество койко-дней за одну госпитализацию также является целевым экономическим показателем.

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

Впервые в рамках данной апробации будет применен комплексный подход к ранней диагностики кардиотоксичности у пациентов НХЛ, получающим химиотерапевтическое лечение. Данный алгоритм будет включать проведение ЭХОКГ (динамика снижения фракции изгнания до лечения и на фоне химиотерапевтического лечения), определение стрейна (глобальной продольной деформации левого желудочка, а точнее динамика снижения стрейна до лечения и на фоне химиотерапевтического лечения), ПЭТ/КТ визуализацию сердца (ранее динамика накопления радиофарм препарата не оценивалась с позиций кардиотоксических эффектов), а также определение генетических мутаций, ассоциированных с развитием кардиотоксичности.

Данный метод был использован для определения кардиотоксичности в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, исследование проводилось на 23 пациентах с НХЛ в условиях отделений гематологии и химиотерапии Клиник СамГМУ. Комплексная оценка кардиотоксичности на данной группе пациентов показала большую эффективность по раннему выявлению кардиотоксичности у пациентов с НХЛ.

В настоящее время единственным методом, используемым в реальной клинической практике, является динамика фракции изгнания по данным ЭХОКГ и маркеры некроза миокарда при кардиотоксичности (тропониновый тест).

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

Пациентам будут проведено общеклиническое обследование (стандартный набор клинических анализов, биохимический анализ), электрокардиография, эхокардиография, стресс-эхокардиография, определение стрейна, ПЭТ/КТ, определение pro-BNP (предшественник мозгового натрийуретического пептида), тропонинов, глюкозы, инсулина.

Перед каждым вмешательством пациентам будет предложено подписать информированное согласие пациента о предстоящей процедуре. Возможные риски от участия в исследовании одинаковы с пациентами, не включенными в исследование. Дополнительных рисков от участия в исследовании не предусмотрено.

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. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанной под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал №3(143) 2017. 22. (3). 105-139.

Импакт-фактор: 1,305

2. Takase H., Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship // Eur J. Clin. Investig. 2014. 44. (3). 303-308.

Импакт-фактор: 2,784

3. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы. Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Данилова О.Е., Терешина О.В., Шпигель А.С., Степанова Т.Ю., Наумова К.В. Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13. № 2. 31-46.

Импакт-фактор: 0,350

4. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В., Данилова О.Е., Шпигель А.С., Бетанели Т.Ш., Наумова К.В., Попельнюк Н.С. Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39. № 1. 34-42.

Импакт-фактор: 0,731

5. Poulin F, Thavendiranathan P. Cardiotoxicity due to chemotherapy: role of cardiac imaging // *Curr. Cardiol. Rep.* 2015;17(3):564.

Импакт-фактор: 0,375

6. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T., Plana G.C., Popovic Z.B., Marwick T.H. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61 (2013), pp. 77–84.

Импакт-фактор: 18,639

7. Armstrong G.T., Plana G.C., Zhang N., Srivastava D., Green D.M., Ness K.K., et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // *J. Clin. Oncol.*, 30 (2012), pp. 2876–2884.

Импакт-фактор: 28,245

8. Plana J.C., et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr* 2014. 27.(9):911–39.

Импакт-фактор: 6,111

9. Cikes M., Solomon S.D. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure // *Eur Heart J.* 2016. 1. 37 (21):1642-50.

Импакт-фактор: 24,889

10. Bradshaw P.T., Stevens J., Khankari N., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Gammon M.D. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors // *Epidemiology.* 2016. 27. (1). 6-13.

Импакт-фактор: 4,719

11. Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J, Yusuf S.W., Swafford J., Champion C., Durand J.B., Gibbs H., Zafarmand A.A, Ewer M.S. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management // *Circulation.* 2004. 29. 109. (25). 3122-3131.

Импакт-фактор: 22,441

12. Anhel N., Delgado D.H., Lipton J.H. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance // *Vasc. Health Risk Manag.* 2017. 13. 293-303.

Импакт-фактор: 2,33

13. Varga Z.V., Ferdinandy P., Liaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. 309. 1453-1467.

Импакт-фактор: 3,569

14. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C.M. Early defecation of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // *Circulation*. 2015.131. 1981-1988.

Импакт-фактор: 22,441

15. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии // *Сердце: Журнал для практикующих врачей*. 2016. Том 15. №1. 50-57.

Импакт-фактор: 0,288

16. Jorgensen E., Bindslev L., Ripa R.S., Kastrup J. Epo «cytokinedoping» of heart disease patients, will it work? // *Eur. Heart J*. 2006 Aug. 27 (15):1767–8.

Импакт-фактор: 24,889

17. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M.T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy // *ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol*. 2012 Oct;23 (Suppl 7):vii155–66.

Импакт-фактор: 14,196

18. Kongbundansuk S., Hundley W.G. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014 Aug;7 (8):824.

Импакт-фактор: 10,975

19. Vasu S, Hundley WG. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2013 Jul. 31;15:66.

Импакт-фактор: 5,820

20. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management // *Eur. Heart J*. 2013 Apr;34 (15):1102–11.

Импакт-фактор: 24,889

21. Evens A.M., Kostakoglu L. The role of FDG-PET in defining prognosis of Hodgkin lymphoma for early-stage disease // *Blood*. – 2014. – Vol. 124(23). – PP. 3356–3364.

Импакт-фактор: 16,562

22. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 / Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen W.J.G. [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – PP. 328–354.

Импакт-фактор: 7,182

23. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [18F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time / Sher A, Lacoueille F, Fosse P [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2016. – Vol. 6. – PP. 21.

Импакт-фактор: 7,182

24. Barrington S. F., Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – PP. 97–110.

Импакт-фактор: 7,182

25. Позитронная эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в диагностике и стадировании неходжкинских лимфом маргинальной зоны / Ходжибекова М.М., Тютин Л.А., Костельников Н.А. [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2015. — № 1. — С. 16-21.

Импакт-фактор: 0,353

26. Зыков Е.М., Поздняков А.В., Костеников Н.А. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ-КТ в онкологии // Практическая онкология. — 2014. — Т. 15, № 1. — С. 31-36.

Импакт-фактор: 0,693

27. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике и стадировании индолентных неходжкинских лимфом / Ходжибекова М.М., Тютин Л.А., Костельников Н.А. [и др.] // Медицинская визуализация. — 2014. — № 6. — С. 37-43.

Импакт-фактор: 0,347.

28. Peterson LR, Gropler RJ (2010) Radionuclide imaging of myocardial metabolism. Circ Cardiovasc Imaging 3: 211-222. PMID: 20233863 PMCID: PMC2892800 DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.860593.

Импакт-фактор: 5,545.

29. Kaufmann P.A., Camici P.G. /Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. // J Nucl Med – 2005 - 46: 75-88.

Импакт-фактор: 5,466.

30. Комков Д.С., Драгомирецкая Н.А. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // Электронный научно-образовательный вестник «Вопросы науки и образования» - 2017. - Т.19.

Импакт-фактор: -.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

В клинике зарегистрировано 2 патента по схожей тематике:

1. «Способ ведения пациентов с хроническим лимфолейкозом в процессе полихимиотерапии по схеме FCR, направленный на предотвращение кардиотоксичности», RU 2722111 С1, опубликован 26.05.2020 Бюл.№15.
2. «Способ прогнозирования риска развития субклинической систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии в режиме FCR», RU 2727003 С1, опубликован 17.07.2020 Бюл.№20.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: улучшить показатели выживаемости у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами за счет разработанных, но ранее не

применявшихся методов для выявления кардиотоксичности, включающих различные методики визуализации сердца, а также определение генетических мутаций, ассоциированных с развитием кардиотоксичности.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность метода КА «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами» со стандартным методом определения кардиотоксичности по ЭХОКГ у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами.
2. Оценить возможность метода ПЭТ/КТ для оценки кардиотоксичности и сравнить с методом стандартной ЭХОКГ.
3. Сравнить эффективность оценки продольной глобальной деформации (стрейн) для оценки ранней субклинической дисфункции сердца у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами на фоне химиотерапии со стандартной ЭХОКГ.
4. Изучить прогностическую значимость генетических мутаций, ассоциированных с развитием кардиотоксичности.
5. С учетом полученных данных сформулировать оптимальный алгоритм ранней диагностики кардиотоксичности у больных НХЛ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В распоряжении авторов имеются данные различных публикаций, Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанной под эгидой комитета по практике ESC 2016. А также рекомендации Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ по острой и хронической сердечной недостаточности от 2018 года.

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.

Основные исследуемые параметры:

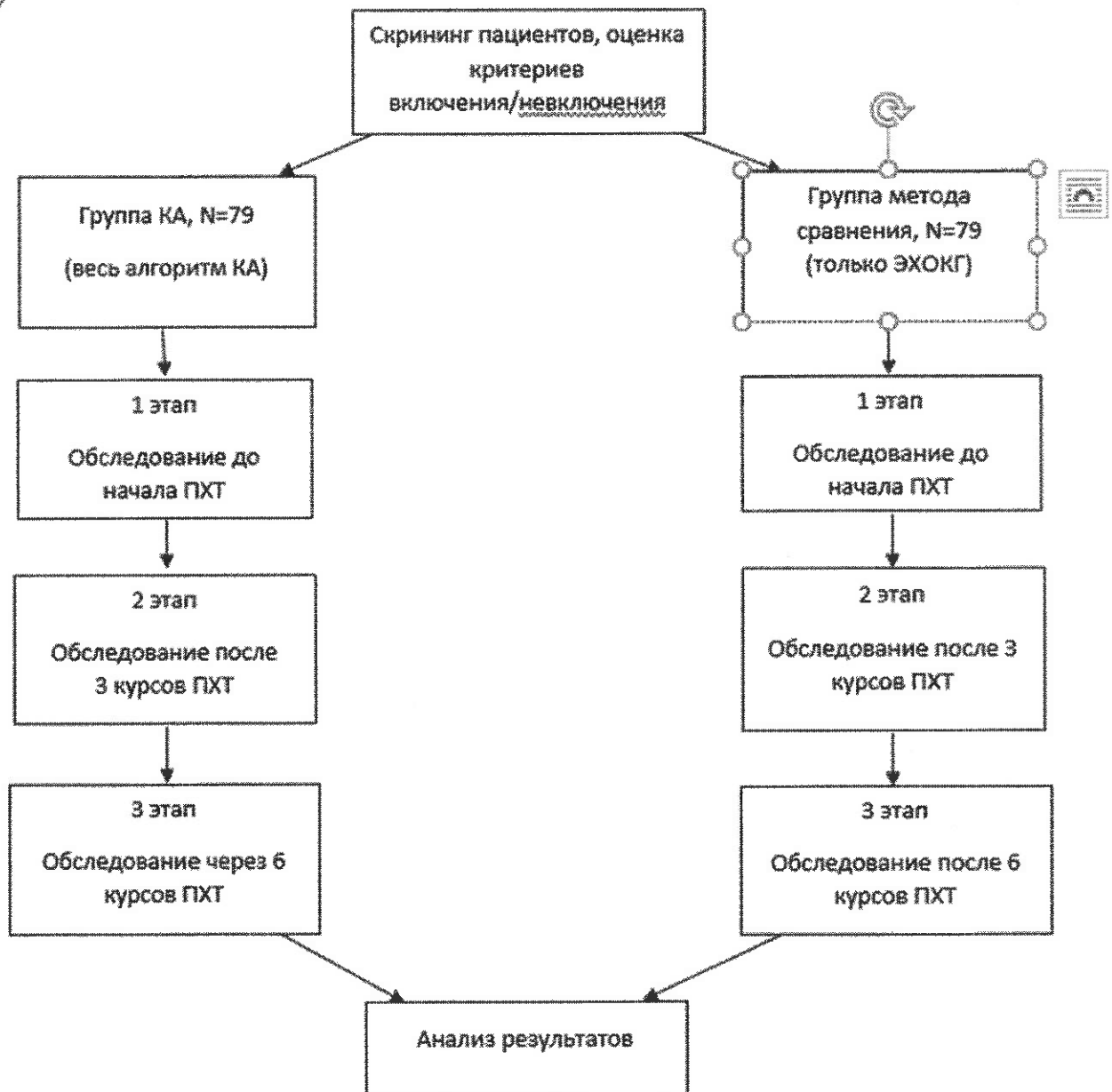
1. Частота развития кардиотоксичности в исследуемой группе КА и группе сравнения (стандартный подход на основе ЭХОКГ).

2. Частота снижения фракции изгнания и продольного стрейна на 15% и более от исходного уровня до начала терапии и на фоне терапии после 3 и 6 курсов химиотерапии.
3. Возможности метода ПЭТ/КТ по визуализации сердца, в рамках развития кардиотоксичности.
4. Оценка значимости известных мутаций, ассоциированных с развитием кардиотоксичности (т.е. оценка встречаемости известных мутаций у пациентов с развившейся кардиотоксичностью и пациентов без кардиотоксичности).

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

1. Пациенты включаются в клиническое исследование после подписания информированного согласия.
2. Скрининг пациентов. Пациенты будут набираться в 2 группы: основная группа КА – 79 человек (будет проведен весь спектр, запланированный для КА) и группа сравнения – 79 человек, будет проведена стандартная ЭХОКГ для оценки кардиотоксичности. Пациентам обеих групп будет проведена стандартная иммунохимиотерапия согласно национальным клиническим рекомендациям.
3. Набор пациентов и наблюдение за ними в рамках клинической апробации продолжается 3 года. За это время каждый пациент получит 6 курсов стандартной терапии первой линии НХЛ (для фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы из малых лимфоцитов) лечение будет проводиться согласно стандартам по данным нозологиям, в рамках реальной клинической практики.
4. Исследование включает в себя 3 этапа: 1 этап - до начала химиотерапевтического лечения, 2 этап – после 3 курса химиотерапевтического лечения, 3 этап – после 6 курса химиотерапевтического лечения (завершение лечения).

Схема клинической апробации



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.
Ниже представлена схема всех этапов КА из основной группы.

Рисунок 1. Схема клинической апробации (основная группа, 79 человек)

Скрининг. Пациенты с впервые выявленным: **неходжкинскими лимфомами**, не имеющие клинических признаков сердечной недостаточности, с фракцией выброса ЛЖ более 50%, у которых есть показания к проведению химиотерапии. Оценка по критериям включения/невключения



1 этап - до начала химиотерапии:

1. генетическое типирование на мутации, ассоциированные с риском развития кардиотоксичности. Панель:

Мутация ангиотензиногена 1 AGT Thr174Met rs4762

Мутация ангиотензиногена 2 AGT Met235Thr rs699

Мутация ангиотензиногена AGT: 704 T>C rs699

Мутация ангиотензиногена AGT: 521 C>T rs4762

Мутация рецептора 1-го типа ангиотензина-2 AGTR1 A1166C rs5186

Мутация рецептора 2-го типа ангиотензина-2 AGTR2: 1675 G>A rs1403543

Мутация - 1 синтазы окиси азота 3 NOS3 C786T rs2070744

Мутация Синтазы окиси азота NOS3: 894 G>T rs1799983

Мутация аполипопротеина E APOE Leu28Pro rs769452

Мутация липопротеиновой липазы LPL S447X rs328

Мутация параоксоназы 1 PON1 Gln192Arg rs662

Мутация аполипопротеина C3 APOC3 C3238G (аллель SstI или S2) rs5128

Мутация - 1 печеночной липазы LIPC -250 G>A rs2070895

Мутация-1 интегрин альфа-2 (GP1a, тромбоцитарный рецептор коллагена) ITGA2 C807T rs1126643

Мутация тромбоцитарного гликопротеина 1b, субъединицы GP1BA Thr145Met rs6065

Мутация 2 С-реактивного белка CRP C1444T rs1130864

Мутация аполипопротеина A1 APOA1 G-75A rs670

Мутация тяжелой цепи бета-миозина MYH7 G1816A rs121913627

Мутация 1 митохондриальной супероксиддисмутазы 2 SOD2 T58C rs1141718

Мутация альфа-субъединицы белка аддуцина ADD1: 1378 G>T rs4961

Мутация цитохрома 11b2 - альдостерон синтаза CYP11B2: -344 C>T rs1799998

Мутация гуанин связывающий белок, бета 3 субъединица GNB3: 825 C>T rs5443;

2. стандартная ЭХОКГ
3. стрессЭХОКГ
4. определение продольной глобальной деформации (стрейн)
5. ПЭТ/КТ
6. ЭКГ
7. Общий анализ крови
8. Тропониновый тест
9. Pro-BNP
10. Определение глюкозы и гликозилированного гемоглобина
11. Определение уровня инсулина



2 этап – на фоне химиотерапевтического лечения после 3 курсов:

1. стандартная ЭХОКГ
2. определение продольной глобальной деформации (стрейн)
3. ПЭТ/КТ
4. ЭКГ
5. Общий анализ крови
6. Биохимический анализ крови
7. Тропониновый тест
8. Pro-BNP
9. Определение глюкозы и гликозилированного гемоглобина
10. Определение уровня инсулина



3 этап – на фоне химиотерапевтического лечения после 6 курсов:

11. стандартная ЭХОКГ
12. определение продольной глобальной деформации (стрейн)
13. ПЭТ/КТ
14. ЭКГ
15. Общий анализ крови
16. Биохимический анализ крови
17. Тропониновый тест
18. Pro-BNP
19. Определение глюкозы и гликозилированного гемоглобина
20. Определение уровня инсулина



Проведение статистической обработки. Анализ результатов. Разработка алгоритма.

В группе сравнения (79 человек), будет проводиться стандартное общеклиническое обследование в рамках реальной клинической практики. В данной группе с целью оценки кардиотоксичности будут проводиться стандартная ЭХОКГ до начала ПХТ, после 3 и 6 курса ПХТ.

Протокол исследования в виде таблицы визитов и соответствующих обследований представлен в таблице 1.

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента из основной группы КА (79 человек)

Обследования	Скрининг	До начала ПХТ	После 3 курса ПХТ	После 6 курса ПХТ
Плановый визит в медучреждение	X	X	X	X
Подписание информированного согласия	X			
ЭКГ	X	X	X	X
ЭХОКГ	X	X	X	X
Стрейн		X	X	X
стрессЭХОКГ	X			
ПЭТ/КТ		X	X	X
Общий анализ крови		X	X	X
Биохимический анализ крови		X	X	X
Тропониновый тест		X	X	X
Pro-BNP		X	X	X
Глюкоза	X	X	X	X
Гликозилированный гемоглобин	X			
Инсулин		X		
Мутации на кардиотоксичность		X		

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

Динамическое наблюдение предусмотрено в течение 72 месяцев.

Ориентировочная продолжительность скрининга (1 этап) до 1 месяца на каждого пациента.

2 этап – оценка запланированных параметров кардиотоксичности в обеих группах после 3 курса иммунохимиотерапии (ориентировочная продолжительность данного этапа на каждого пациента 3-4 месяца).

3 этап – оценка запланированных параметров кардиотоксичности в обеих группах через 6 курсов иммунохимиотерапии (либо на момент завершения иммунохимиотерапевтического лечения), (ориентировочная продолжительность данного этапа на каждого пациента 6-8 месяцев).

Период последующего наблюдения в рамках данной КА не предусмотрен.

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.

Подробно перечень регистрируемых данных указан в приложении 1 «Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами», в нее будут входить индивидуальные социально-демографические параметры, данные по диагнозу, анамнезу, проведенному иммунохимиотерапевтическому лечению, данные лабораторных и инструментальных методов обследования согласно планируемым этапам обследования.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Больные с впервые с индолентными неходжкинскими лимфомами, не имеющие клинических признаков сердечной недостаточности, с фракцией выброса ЛЖ более 50%, у которых есть показания к проведению полихимиотерапии.

2. Возраст старше 18 лет.

3. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании.

4. Функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла.

5. Подписанное информированное согласие.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Перенесенный инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; выраженные нарушения ритма; тяжелая артериальная гипертония, сахарный диабет, наличие заболеваний почек и печени, хронические заболевания легких, заболевания щитовидной железы, рецидивы хронического лимфолейкоза, терапия любыми моноклональными антителами в анамнезе, наличие хронического или текущего активного инфекционного заболевания, беременность, алкоголизм, наркотическая зависимость.
2. Положительный тест стрессЭХОКГ (наличие коронарной недостаточности).
3. Беременные женщины.
4. Пациенты с психическими нарушениями.
5. Военнослужащие и лица, заключенные под стражу.

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

Появление в ходе исследования жизнеугрожающих ситуаций: реакция гиперчувствительности, токсичность 3-4 степени, появление нежелательных специфических осложнений, не позволяющих использовать препарат, развитие у пациентов заболеваний, относящихся к критериям невключения, отказ пациента от дальнейшего обследования.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Специализированная медицинская помощь по профилю гематология, онкология.

Оказывается: круглосуточный стационар, дневной стационар.

Форма оказания помощи: плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) на 1 человека на весь период наблюдения:

№	Наименование услуг	Цена 1 услуги	Кратность	Стоимость	Источник сведений о стоимости
1	Общий анализ крови	580 рублей	3	1740	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
2	Гликозилированный гемоглобин	400 рублей	1	400	Прейскурант ФГБОУ ВО

					СамГМУ
3	Биохимический анализ крови (общий белок, ЛДГ, билирубин общий, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинин, общий холестерин)	1200 рублей	3	3600	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
4	Тропонин-Т тест	800 рублей	3	2400	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
5	Инсулин	510 рублей	1	510	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
6	Глюкоза	150 рублей	4	600	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
7	Pro-BNP	2000 рублей	3	6000	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
8	Мутации на кардиотоксичность	8800 рублей	1	8800	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
9	ЭКГ	500 рублей	4	2000	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
10	ЭХОКГ	2000 рублей	4	8000	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
11	стрессЭХОКГ	4200 рублей	1	4200	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
12	стрейн	3000 рублей	3	9000	Прейскурант ФГБОУ ВО СамГМУ
13	ПЭТ/КТ	46900 рублей	3	140700	Прейскурант ПЭТ-технологии
	Итого			187950	

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

В исследовании используются схемы иммунохимиотерапевтического лечения в рамках реальной клинической практики, согласно стандартам лечения НХЛ в 1-й линии терапии.

Препараты будут вводиться на стационарном этапе лечения (дневной стационар или круглосуточный стационар). Затраты на проводимое лечение в рамках КА не предусмотрены, цель апробации – разработать метод раннего выявления кардиотоксичности на стандартных схемах лечения в рамках реальной клинической практики.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Частота развития кардиотоксичности в основной исследуемой группе будет оцениваться по количественному снижению фракции изгнания и продольного стрейна на 15% от исходного уровня и более по данным ЭХОКГ после 3 и 6 курсов ПХТ относительно данных ЭХОКГ до ПХТ; в группе сравнения - по количественному снижению фракции изгнания на 15% от исходного уровня и более после 3 и 6 курсов ПХТ относительно исходных данных до ПХТ по ЭХОКГ.
2. Возможности метода ПЭТ/КТ по визуализации сердца, в рамках развития кардиотоксичности (оценка накопления РФП в миокарде до начала ПХТ и после 3 и 6 курсов ПХТ).
3. Оценка значимости известных мутаций, ассоциированных с развитием кардиотоксичности (мутации определяются однократно в группе мутации в группе).
4. Статистическая оценка связи между снижением фракции изгнания и продольного стрейна на 15% и более с выявленными генетическими мутациями и степенью накопления РФП в миокарде по данным ПЭТ/КТ.

20. Перечень критериев дополнительных ценности.

Не заявляются.

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

Динамическое наблюдение в течение 72 месяцев.

Выявление корреляционных связей между стандартными методиками на оценку кардиотоксичности (стандартная ЭХОКГ), с другими методиками визуализации сердца (стрейн, ПЭТ/КТ), а также выявление корреляционных связей с различными мутациями, ассоциированными с развитием кардиотоксичности при развитии достоверных кардиотоксических эффектов. А также сравнительная оценка частоты развития кардиотоксичности в основной группе и группе сравнения.

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.

Массив данных, полученных в ходе клинической пробации, будет обработан статистически с использованием операционной системы Microsoft Windows 10 с применением статистического пакета SPSS Statistics 21.0 (лицензия № 20130626-3). Статистический анализ данных включает в себя следующее:

1. оценку соответствия вида распределения показателей закону нормального распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и W-теста Шапиро-Уилка;
2. расчет первичных статических характеристик исследуемых показателей, установление их точности и надежности: вычисление средних значений (M), ошибки средней (m). Для данных с распределением, отличным от нормального, использовались значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ);
3. расчет взаимосвязей нормально распределенных данных с помощью корреляционного анализа Пирсона. В случае распределения данных, отличных от нормального, использовали непараметрический метод Спирмена;
4. применение t-критерия Стьюдента для сравнения двух независимых групп признаков в случае их нормального распределения. При отличном от нормального распределения признаков сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$;
5. применение попарного сравнения групп с помощью U-критерия Манна-Уитни;
6. использование гистограмм нормального распределения и простых диаграмм рассеяния для визуализации данных;

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 планируется включение в каждую группу по 79 пациентов для выявления запланированного размера эффекта.

Планируется включение 79 пациентов в основную группу (2021 год – 20 пациентов, 2022 год – 30 пациентов, 2023 год – 29 пациентов) и 79 пациентов будет включено в группу сравнения. Данное число больных необходимо для обеспечения репрезентативности минимальной выборки в исследуемых группах. Данное число связано также с количеством впервые выявленных нозологий (НХЛ) в течение одного года, согласно отчету поступления пациентов с НХЛ в отделения гематологии Клиник СамГМУ за 2019-2020 гг. Согласно данным мировой статистики выявляемость индолентными лимфомами составляет 10-15 на 100000 населения в год. Все пациенты из группы сравнения будут набраны в 2021-2022 годах.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого 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., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

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

- перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения) - не предусмотрено;
- перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименование и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке - не предусмотрено;
- перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке - не предусмотрено;
- перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не предусмотрено;
- виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не предусмотрено;
- иное – не предусмотрено.

Всего планируется включение 79 пациентов в основную группу КА, расчет затрат на 1 пациента приведен в таблице.

Затраты на группу сравнения (79 пациентов) не планируются в данной КА, стандартные методики в данной группе будут проводиться в рамках реальной клинической практики.

Таблица расходов на одного пациента суммарно по статьям расходов.

Наименование медицинской услуги	Стоимость всех процедур на 1 пациента
Общий анализ крови	1740
Гликозилированный гемоглобин	400
Биохимический анализ крови (общий белок, ЛДГ, билирубин общий, АЛАТ, АСАТ, мочевины, креатинин, общий холестерин)	3600
Тропониновый тест	2400
Инсулин	510
Глюкоза	600
Pro-BNP	6000
Мутации на кардиотоксичность	8800
ЭКГ	2000

ЭХОКГ	8000
Стрейн	4200
стрессЭХОКГ	9000
ПЭТ/КТ	140700
Ведение индивидуальной регистрационной карты	50000
Статистическая обработка данных (на всех пациентов)	30000
Консультация врача гематолога, к.м.н., заведующий отделением	2000
Итого	212950

Расчет метода оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами» на 1 пациента

Наименование затрат	Сумма (тыс. рублей)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	55,715
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	26,03

3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	140,7
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)	20,505
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	8,357
Итого в год:	242,95

Общие финансовые затраты на 79 пациентов из основной группы КА оцениваются в 19193050 рублей с учетом применения предполагаемых медицинских услуг и динамического наблюдения в течение 72 месяцев, которое включает осмотры пациентов гематологом и обследование в рамках КА.

Ректор,
профессор РАН

« » _____ 2021 г.



А.В. Колсанов

Индивидуальная регистрационная карта

Протокола клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами»

Регистрационные данные:

1. Фамилия, имя, отчество _____
2. Дата рождения _____
3. Пол _____
4. Регион, город _____
5. Адрес _____
6. Контактная информация _____
7. Семейное положение _____
8. Образование _____
9. Курение _____
10. Рост, вес _____
11. Площадь поверхности тела _____
12. Лечебное учреждение _____
13. № амбулаторной карты/истории болезни _____

Диагноз:

14. Диагноз _____
15. Дата постановки диагноза _____
16. Текущий статус (жив, умер) _____
17. Дата смерти _____
18. Причина смерти _____

Информированное согласие:

19. Подписание информированного согласия, дата _____

Соответствие критериям включения:

20. Больные с впервые с индолентными неходжкинскими лимфомами, не имеющие клинических признаков сердечной недостаточности, с

фракцией выброса ЛЖ более 50%, у которых есть показания к проведению полихимиотерапии.

21. Возраст старше 18 лет.
22. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в данном клиническом исследовании.
23. Функциональный статус по шкале ECOG 0-2 балла.
24. Наличие подтверждающей историю заболевания медицинской документации _____

Отчет по исследованию:

25. Дата начала терапии _____
26. Дата окончания 3 курса терапии _____
27. Дата окончания 6 курса терапии _____
28. Нежелательные явления _____

Клинический статус:

29. Наличие клинических симптомов _____
30. Размер и характеристика лимфатических узлов _____
31. Сопутствующие заболевания _____
32. Сопутствующая терапия _____
33. Статус активности ECOG _____

Клинический анализ крови:

34. Дата _____
35. Гемоглобин (г/л) _____
36. Эритроциты ($\times 10^{12}/л$) _____
37. Тромбоциты ($\times 10^9/л$) _____
38. Лейкоциты ($\times 10^9/л$) _____
39. Бласты (%) _____
40. Промиелоциты (%) _____
41. Миелоциты (%) _____

42. Метамиелоциты (%) _____
43. Палочкоядерные (%) _____
44. Сегментоядерные (%) _____
45. Базофилы (%) _____
46. Эозинофилы (%) _____
47. Моноциты (%) _____
48. Лимфоциты (%) _____
49. Глюкоза _____
50. Инсулин _____
51. Тропониновый тест _____
52. Инсулин _____
53. Гликозилированный гемоглобин _____
54. Pro-BNP _____

Костный мозг:

55. Дата анализа _____
56. Заключение _____
- _____
57. ЭКГ (заключение) _____

58. Иммуногистохимическое исследование / Иммунофенотипирование:

Показатели эхокардиографии:

59. Индекс массы ЛЖ, масса ЛЖ, ОТС (относительная толщина стенки ЛЖ) _____
60. КДО левого предсердия, КСО левого предсердия, ФВ левого желудочка _____
61. Пик E – скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу _____
62. Пик Em - скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу _____

63. Показатели стрейна:

64. СтессЭХОКГ (заключение)

65. Выявленные мутации на кардиотоксичность:

66. Заключение ПЭТ/КТ (по визуализации сердца)

Лента терапии:

67. Дата начала _____

68. Дата окончания _____

69. Схема терапии, курс _____

70. Дозировки препаратов _____

71. Перерыв в приеме препарата (дата начала и окончания) _____

72. Суммарная длительность терапии _____

73. Комментарии _____

Лента нежелательных явлений (НЯ):

74. Дата начала НЯ _____

75. Дата окончания НЯ _____

76. Нежелательное явление _____

77. Степень тяжести _____

78. Исход _____

79. Комментарии _____

СОГЛАСИЕ

На опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

В целях организации мероприятий по проведению клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации «Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами», на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Ректор,
профессор РАН

«__» _____ 2021 г.



А. В. Колсанов