

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
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(499)193-96-45 lrc@med-rf.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи»
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	200

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  
д.м.н., профессор

«26» февраля 2021 года



И. И. Никитин

**Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

«Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи у женщин старше 18 лет после радикального хирургического лечения злокачественного новообразования молочной железы (C50.0-C50.9) для реабилитации с целью уменьшения послеоперационной лимфореи по сравнению с методом пункционной аспирации содержимого лимфоцеле».

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

«Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи»

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

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

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

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Неклюдова Марина Викторовна, к.м.н., заведующая отделением онкологии хирургического профиля №1 федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Применение фотодинамической терапии у пациентов с раком молочной железы после радикального хирургического лечения для реабилитации с целью уменьшения послеоперационной лимфорей
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение /реабилитацию которого направлен метод	Злокачественное новообразование молочной железы (C50.0-C50.9)
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Женщины в возрасте от 18 лет.
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	<p>В настоящее время в онкологической практике при раке молочной железы проводятся расширенные и расширенно-комбинированные операции с лимфодиссекцией.</p> <p>Проблема послеоперационных осложнений, связанных с нарушением лимфодренажной системы - одна из сложных и далеко не решенных в хирургической практике. Лимфатические сосуды крайне сложно визуализируются интраоперационно ввиду медленного лимфоистечения и отсутствия у лимфы специфической окраски. Своеобразие лимфорей состоит в том, что она не зависит от хирургической техники, а коррелирует с объёмом лимфодиссекции. Лимфорейя приводит к нарушению заживления раны и удлинению времени пребывания пациента в круглосуточном стационаре. Длительно не прекращающаяся лимфорейя часто требует длительного же стационарного лечения, а иногда и повторной госпитализации амбулаторных пациентов для её устранения, что диктует необходимость выбора адекватной методики ведения данной категории больных. [12] После выписки из стационара пациенты проходят длительное амбулаторное хирургическое лечение (до 1 года) для аспирации содержимого лимфоцеле. Что препятствует проведению послеоперационной химиотерапии,</p>



	лучевой терапии. Фотодинамическая терапия является эффективным методом лечения послеоперационной лимфомы. Количество теряемой лимфы снижается уже после первой процедуры, полностью исчезая в течение 2-4 недель.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Первичная специализированная медико-санитарная помощь; Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно, стационарно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Пункционная аспирация содержимого лимфоцеле.
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Женщины в возрасте от 18 лет.
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)	В клинической практике одним из основным методом лечения послеоперационной лимфомы является установка активных дренажей и пункционная аспирация скопившейся лимфы из сформировавшейся ложной кисты. Это увеличивает длительность госпитализации и удлиняет сроки временной нетрудоспособности пациента, снижает качество его жизни. В дополнении к этому длительная лимфома может привести к осложнениям, требующим повторной госпитализации или даже повторного оперативного вмешательства.

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в	489,6	[14]



рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения		
Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	439	[14]
Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	16,3	[14]
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения	6,81	[14]
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	За 10 лет заболеваемость женщин раком молочной железы от 19 до 39 лет выросла на 34%	[14]
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	В клинической практике в основном существуют различные методики профилактики лимфореи, а одним из основных методов лечения послеоперационной лимфореи является установка активных дренажей и пункционная аспирация скопившейся лимфы из сформировавшейся ложной кисты. Медицинская реабилитация по поводу постмастэктомического синдрома в онкологии в рамках ОМС, код 383	[4], [10], [12]
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	Послеоперационная лимфорея сопровождается любыми хирургическими вмешательствами. Длительная и массивная лимфорея чаще встречается при лимфодиссекциях у онкологических больных.	[4], [10], [12]
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению	Фотодинамическая терапия является	[10], [12]



<p>клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>эффективным методом лечения послеоперационной лимфореи. Количество теряемой лимфы снижается после проведенной процедуры, полностью исчезая в течение 2-4 недель. Этот метод способствует быстрому исчезновению лимфоцеле, снижает сроки реабилитации пациента, снижает вероятность повторных госпитализаций, уменьшает сроки амбулаторного лечения.</p>	
--	--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи	[12]
Страна-разработчик метода	Россия	
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	Метод разработан ФГБУВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. Е.И. Евдокимова министерства здравоохранения РФ, патент «Способ лечения послеоперационной лимфореи с использованием фотодинамической терапии» № 2702596	[12]
Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	До настоящего времени, в рамках клинических исследований, метод применен в МГМСУ им. Е.И. Евдокимова у 68 пациентов.	[12]
Основные преимущества	Длительно не прекращающаяся	[1], [4]



метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	лимфорея часто требует длительного стационарного лечения, а иногда и повторной госпитализации амбулаторных пациентов для ее устранения, что диктует необходимость выбора адекватной методики ведения данной категории больных [10]. После выписки из стационара пациенты проходят длительное амбулаторное хирургическое лечение (до 1 года) для эвакуации лимфоцеле. Что препятствует проведению послеоперационной химиотерапии, лучевой терапии. Фотодинамическая терапия является эффективным методом лечения послеоперационной лимфореи. Количество теряемой лимфы снижается уже после первой процедуры, полностью исчезая в течение 2-4 недель.	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Значимых недостатков не обнаружено	

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести и осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости и осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Воспаление лимфоцеле после проведения фотодинамической терапии.	Легкая	Нагноение лимфоцеле в следствии инфицирования	редко	2-5 сутки	Физикальный осмотр, УЗИ, Диагностическая пункция с цитологическим исследованием



Кожная фототоксичность	Легкая	При не соблюдении светового режима ожоги кожи 1 ст.	редко	1-2 сутки	Физикальный осмотр.
------------------------	--------	---	-------	-----------	---------------------

**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. Анохина И.В. Лечение осложнений и реабилитация больных местно-распространённым раком молочной железы после курсов полихимиотерапии и хирургических вмешательств /Анохина И.В. // Наука молодых - Eruditio Juvenium. 2015. № 2. С. 50-56. Импакт-фактор РИНЦ 1,08.

2. Венедиктов М.В. Метаболический синдром как причина длительной лимфореи после радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы /М.В. Венедиктов, Н.П. Лапочкина// В сборнике: «Молодые ученые - развитию Ивановской области»: межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Ивановская государственная медицинская академия. 2016. С. 371-372.

3. Давыдов Е.В. Опыт комбинированного использования фотосенсибилизаторов при ФДТ /Давыдов Е.В.// Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12. № 2. С. 26. Импакт-фактор РИНЦ 0,758.

4. Ермощенкова М.В. Лимфорея после радикальных мастэктомий /Ермощенкова М.В., Пак Д.Д. // Российский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 35-40. Импакт-фактор РИНЦ 0,285.

5. Исмагилов А.Х. Миопластика при радикальной мастэктомии как метод профилактики длительной лимфореи / Исмагилов А.Х., Шакирова Г.И., Ванесян А.С.// Поволжский онкологический вестник. 2014. № 2. С. 65-70. Импакт-фактор РИНЦ 0,057.

6. Корнеев К.В. Распыление фибринового клея в комбинации с миопластикой подмышечной области как метод профилактики лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных мастэктомий. /Корнеев К.В., Солодкий В.А. // Врач – аспирант. 2013. №1(56). С. 14-19. Импакт-фактор РИНЦ 0,151.

7. Корнеев К.В. Современные направления профилактики лимфореи у больных раком молочной железы после радикальных мастэктомий. /Корнеев К.В. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.



2012. №12. (URL: [http://vestnik.\\*\\*\\*\\*/vestnik/v12/papers/korneev\\_v12.htm](http://vestnik.****/vestnik/v12/papers/korneev_v12.htm)). С. 7. Импакт-фактор РИНЦ 0,176.

8. Пак Д.Д. Применение воздушно-плазменных потоков для профилактики лимфореи при хирургическом лечении рака молочной железы /Пак Д.Д., Соколов В.В., Ермощенкова М.В. // Российский онкологический журнал, 2007. №5, С. 29-34. Импакт-фактор РИНЦ 0,285.

9. Пономарев Г.В. Современные тенденции создания фотосенсибилизаторов для ФДТ и ФД / Г.В. Пономарев// Biomedical Photonics. 2015. № S1. С. 68-69. Импакт-фактор РИНЦ 0,183.

10. Решетов И.В. Методы интраоперационной профилактики лимфореи у больных раком молочной железы /Решетов И.В., Осипов В.В., Хияева В.А.// Онкохирургия. 2012. Т. 4. № 2. С. 93-97.

11. Странадко Е.Ф. Ключевые вопросы ФДТ (преимущества, возможности, трудности и этапы внедрения) /Странадко Е.Ф. // Biomedical Photonics. 2014. № 1. С. 55. Импакт-фактор РИНЦ 0,183.

12. Фатуев О.З. Новые подходы к профилактике и лечению ранней и поздней послеоперационной лимфореи/ Фатуев О.З., Козлов Н.С., Королюк Г.М., Ратке И.А., Ронзин А.В., Степанянц Н.Г., Белов Е.Н., Сафронова В.В., Вагабова И.М.// Исследования и практика в медицине/ URL: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-1-6> Импакт-фактор РИНЦ 0,780.

13. Царапкин Ю.Е. Актуальность проблемы лечения постмастэктомической лимфореи. /Царапкин Ю.Е., Каадзе М.К. // Сборник научных работ. Научно-практическая конференция, посвященная 55-летию ГКБ №55. М., 2010. С. 211-212.

14. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году, под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. – С. 239.

15. Bucher, F. Regression of mature lymphatic vessels in the cornea by photodynamic therapy. /Bucher F, Bi Y, Gehlsen U, Hos D, Cursiefen C, Bock F.// Br J Ophthalmol. 2014 Mar;98(3):391-5.

16. Gardubey, E.Y. The method of treatment of lymphorrhea after reconstruction of the lower extremities arteries. /Gardubey EY, Selishchev VV, Svyrydov VO, Vatsuro MF.// Klin Khir. 2015 Sep;(9):63-4.

17. Gauthier, T. Lanreotide Autogel 90 mg and lymphorrhea prevention after axillary node dissection in breast cancer: a phase III double blind, randomized, placebo-controlled trial. /Gauthier T, Garuchet-Bigot A, Marin B, Mollard J, Loum O, Fermeaux V, Jammet I, Kanoun D, Maubon A, Aubard Y.// Eur J Surg Oncol. 2012 Oct;38(10):902-9.

18. Iłżecki, M. The evaluation of the effectiveness of Tachosil in the treatment of lymphorrhea of the postoperative wound in the selected group of patients, after vascular reconstructive surgeries-preliminary report. /Iłżecki M, Zubilewicz T, Przywara S, Terlecki P.// Pol Przegl Chir. 2013 Dec;85(12):687-92.



19. Ito, H. The use of negative pressure wound therapy to treat wound necrosis and groin lymphorrhea after inguinal lymph nodes dissection: a case report. /Ito H, Arao M, Ishigaki H, Shirai A, Yamasaka T, Hirai K.// Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2012 Jan;103(1):22-6.
20. Kilariski, W.W. Optimization and regeneration kinetics of lymphatic-specific photodynamic therapy in the mouse dermis./ Kilariski WW, Muchowicz A, Wachowska M, Mezyk-Kopeć R, Golab J, Swartz MA, Nowak-Sliwinska P.// Angiogenesis. 2014 Apr;17(2):347-57.
21. Rowe, E.A. The effect of photodynamic therapy on cisterna chyli patency in rats. /Rowe E.A., Mathews K.G., Linder K.E., Tate L.P.//Vet Surg. 2014 Aug;43(6):642-9.
22. Teymouri, F. The Effect of Photodynamic Therapy and Diode Laser as Adjunctive Periodontal Therapy on the Inflammatory Mediators Levels in Gingival Crevicular Fluid and Clinical Periodontal Status./Teymouri F, Farhad SZ, Golestaneh H.// J Dent (Shiraz). 2016 Sep;17(3):226-32.
23. Unno, N. Intraoperative lymph mapping with preoperative vein mapping to prevent postoperative lymphorrhea following paramalleolar bypass surgery in patients with critical limb ischemia. /Unno N, Yamamoto N, Suzuki M, Tanaka H, Mano Y, Sano M, Saito T, Sugisawa R, Konno H.// Surg Today. 2014 Mar;44(3):436-42.
24. Zou, F. Screening of Photosensitizers by Chemiluminescence Monitoring of Formation Dynamics of Singlet Oxygen during Photodynamic Therapy. /Zou F, Zhou W, Guan W, Lu C, Tang BZ.//Anal Chem. 2016 Sep 2.

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, приказами Минздрава России от 10.07.2015 года № 433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», от 15.11.2012 года № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» и другими утвержденными нормативными актами.



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

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

**Цель:** практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода «Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи» для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

#### **Задачи:**

1. Сравнить безопасность метода «Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи» и метода сравнения «Пункционная аспирация содержимого лимфоцеле».
2. Сравнить клиническую эффективность метода «Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи» и метода сравнения «Пункционная аспирация содержимого лимфоцеле».
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода «Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи» и метода сравнения «Пункционная аспирация содержимого лимфоцеле».

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

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

Механизм фотодинамической терапии (далее – ФДТ) основан на 3 факторах: фотосенсибилизатор, свет и синглетный кислород. Микроскопические исследования микроциркуляторного русла показали, что самыми первыми объектами фотодинамических повреждений являются эндотелиальные клетки капилляров. В настоящее время в клинике в качестве фотосенсибилизаторов используется целый ряд препаратов, эффект которых обусловлен именно повреждением эндотелия сосудов с последующим их «слипанием».

В МГМСУ им. Е.И. Евдокимова проведено клиническое исследование, в ходе которого пациентам интраоперационно и после проведенного хирургического лечения проведена фотодинамическая терапия с целью уменьшения лимфореи. Метод применен у 68 пациентов. В течение 3 недель после ФДТ у всех пациентов лимфорея прекратилась. Осложнений выявлено не было. На основании этого исследования можно предположить безопасность и высокую эффективность данного метода.



**12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:**

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

№	Параметр
1	Объём лимфатической кисты по данным УЗИ
2	Частота пункций лимфатических кист
3	Сроки прекращения лимфорей по данным УЗИ

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

Клиническая апробация метода «Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфорей» будет состоять из трех этапов.

На первом этапе, через 14 дней после радикального хирургического лечения, в амбулаторных условиях проводится скрининг пациентов, по критериям включения/невключения, оцениваются данные ультразвукового исследования послеоперационной области, расчёт объёма лимфоцеле. При наличии лимфоцеле объёмом больше 50 мл пациент включается в клиническую апробацию. Пациенты с объёмом лимфоцеле меньше 50 мл включаются в группу метода сравнения. Включенным в клиническую апробацию пациентам амбулаторно проводится контрольное обследование: осмотр, консультация врача-онколога.

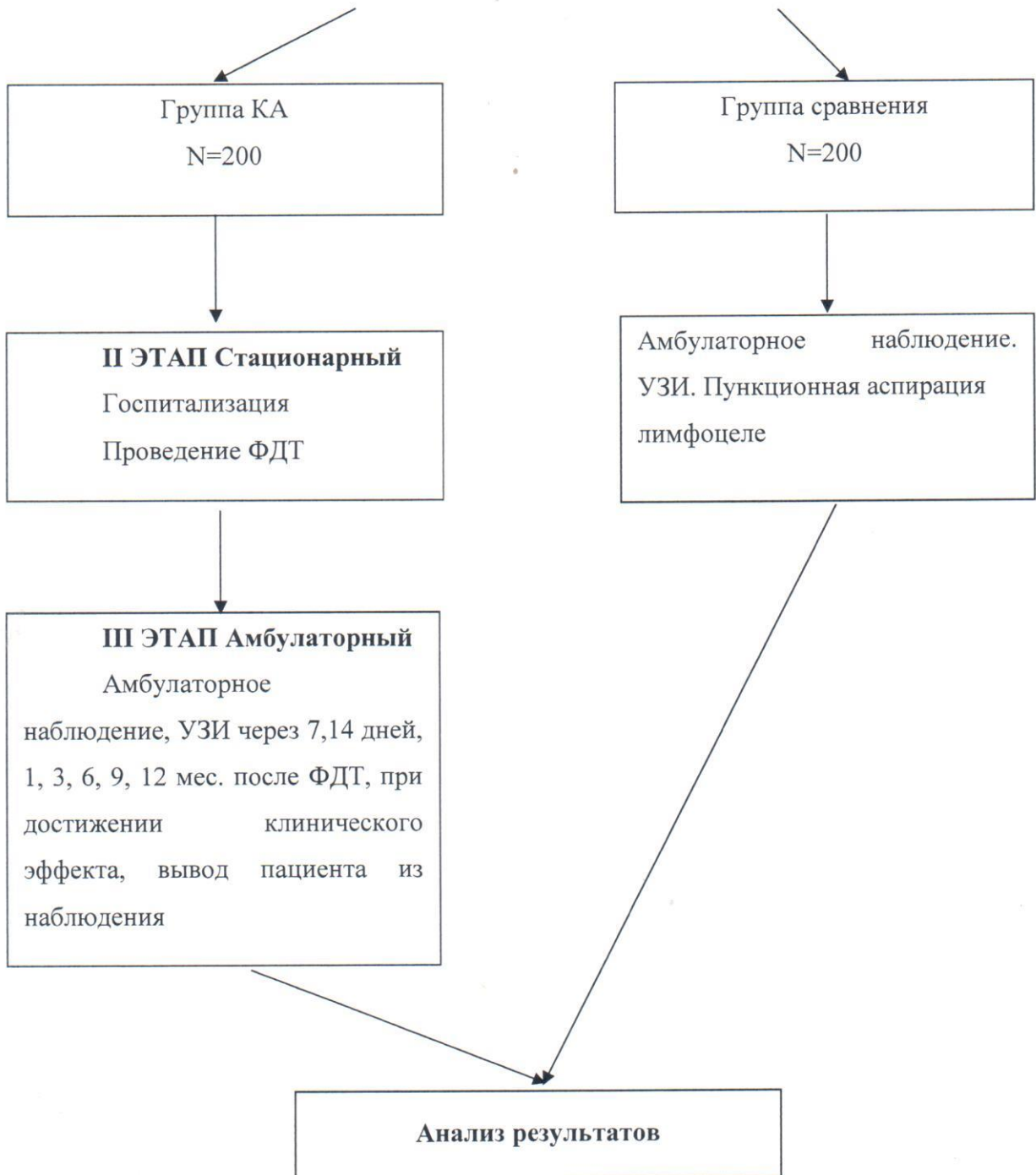
На втором этапе пациент госпитализируется в стационар на 2 дня, где проводится ФДТ с облучением полости лимфоцеле. Пациент выписывается из стационара.

На третьем этапе пациент переводится под амбулаторное наблюдение с проведением ультразвукового исследования мягких тканей зоны оперативного вмешательства через 7,14 дней, 1, 3, 6, 9, 12 месяцев. Проводится итоговый анализ результатов, сравнение результатов в группе клинической апробации и группе сравнения.

**Рисунок 1. Графическое представление дизайна клинической апробации**

I ЭТАП Амбулаторный	
Скрининг	пациентов,
обследование,	оценка по
критериям	включения/ невключения





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

После проведения амбулаторного, обследования и включения пациента в исследование, пациент госпитализируется в круглосуточный стационар. Однократно вводится фотосенсибилизирующий препарат «фармацевтическая субстанция: сумма натриевых солей хлорина еб, хлорина рб, пурпурина 5» в дозе 0,5 мг/кг, разведенным на растворе Натрия Хлорида 0,9% - 100,0 внутривенно капельно, в течении 30 минут. Выдерживается лекарственно-световой период (120-180 минут) с последующим фотодинамическим облучением полости лимфатической кисты светодиодным лазером, длина волны –  $662 \pm 1$  нм. Сеанс ФДТ проводится после прокалывания кожи над



полостью кисты катетером для внутривенных инъекций 16 G. Световод диффузионного типа диаметром 600 мкм устанавливается в полость так, чтобы световое пятно захватывало максимально возможную площадь лимфатической кисты. Наиболее оптимальной для лечения лимфореи выявлена световая доза в 20 Дж/см<sup>2</sup>, при плотности мощности 0,3 Вт/см<sup>2</sup>.

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

Продолжительность клинической апробации
24 месяца

Продолжительность наблюдения за одним пациентом
12 месяцев

**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.**

1. Возраст пациента
2. Вес
3. Объём оперативного вмешательства
3. Объём лимфопотери после оперативного вмешательства
4. Объём лимфатической кисты
5. Частота пункций лимфатических кист
6. Сроки прекращения лимфореи

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

### 13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Злокачественное новообразование молочной железы.



Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	C50.0-C50.9
Пол пациентов	Женский
Возраст пациентов	С 18 лет
Другие дополнительные сведения	Пациенты после радикального хирургического лечения, с наличием лимфореи продолжительностью более 14 дней от даты оперативного вмешательства.
	Пациенты с объёмом лимфатических кист более 50 мл по данным ультразвукового исследования.
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в клинической апробации
	Вес пациента не более 104 кг.

#### 14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания.
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.
3	Лица, страдающих психическими расстройствами.
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Отказ пациента от участия в клинической апробации.

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
2	Прогрессирование основного заболевания	3 месяца
3	Нарушение правил поведения стационарных больных	При наступлении события
4	Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании	По требованию

### VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

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

Вид медицинской помощи: первичная специализированная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма оказания медицинской помощи: плановая

Условия оказания медицинской помощи: стационарно, амбулаторно.



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

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
<b>1. Амбулаторный этап клинической апробации</b>				
1.1.	V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1	Отбор пациентов для участия в клинической апробации
1.2	A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	1	
1.3	A11.30.024.001	Пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования	1	
1.4	A08.26.007	Цитологическое исследование микропрепарата тонкоигольной аспирационной биопсии	1	
1.5	V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	
1.6	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	
1.7	A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	
1.8	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	
1.9	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	1	
1.10	A09.05.041	Определение активности аспарагинаминотрасферазы в крови	1	
1.11	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	
1.12	V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	
1.13	V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	
1.14	A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	1	



1.15	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1		
1.16	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1		
1.17	A06.09.007	Рентгенография легких	1		
1.18	A26.06.082	Определение антител к бледной трепонеме ( <i>Treponema pallidum</i> ) в крови	1		
1.19	A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С ( <i>Hepatitis C virus</i> ) в крови	1		
1.20	A26.06.036	Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В ( <i>Hepatitis B virus</i> ) в крови	1		
1.21	A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 ( <i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i> ) в крови	1		
1.22	A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 ( <i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i> ) в крови	1		
<b>2. Стационарный этап клинической апробации</b>					
2.1	B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1		Проведение клинической апробации
2.2	A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1		
2.3	A22.01.007	Фотодинамическая терапия при заболеваниях кожи, подкожно-жировой клетчатки, придатков кожи	1		
2.4	B01.027.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1-2 дня		



3. Амбулаторный этап				
3.1	B01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	7	Наблюдение за пациентами после проведения фотодинамической терапии
3.3	A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	7	
3.3	A11.30.024.001	Пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования	7	

**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	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
<b>Стационарный этап</b>								
1.1	фармацевтическая субстанция: сумма натриевых солей хлорина еб, хлорина рб, пурпурина 5	в/в кап.	0,5 мг/кг	1	однократно	52	мг	Проведение Фотодинамической терапии
1.2	Натрия хлорид	в/в кап.	100,0	1	однократно	100,0	мл	

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

Настоящий Протокол КА не подразумевает применение каких-либо специализированных продуктов питания;

**перечень используемых биологических материалов**

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

**наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека**



№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Количество пациентов, получивших назначение
<b>1. Амбулаторный этап</b>			
1.1	Предметное стекло	1	200
	Шприц для инъекций 20,0	1	200
<b>2. Стационарный этап</b>			
2.1	Система для в/в введения лекарственных препаратов	1	200
2.2	Световод кварцевый диффузионного типа для проведения ФДТ	1	200
2.3	катетер для внутривенных инъекций 16 G	1	200
2.4	Шприц для инъекций 20,0	2	200
<b>3. Амбулаторный этап</b>			
3.1	Шприц для инъекций 20,0	7	200

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Отсутствие лимфореи после проведения фотодинамической терапии

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Уменьшения сроков амбулаторного лечения
2.	Сокращение сроков временной нетрудоспособности

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Отсутствие лимфореи	УЗИ мягких тканей зоны оперативного вмешательства	7, 14 дней, 1, 3, 6, 9, 12 мес. после



			фотодинамической терапии
2.	Сроки амбулаторного лечения и временной нетрудоспособности	Динамическое наблюдение	7, 14 дней, 1, 3, 6, 9, 12 мес. после фотодинамической терапии

## 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.**

Переменные будут выражаться как среднее±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 (тест Манна-Уитни, точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее  $p < 0,05$  будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95). Анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 13.3 (StatSoftinc., Tulsa, OK, USA).

**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.**

Оценка параметров эффективности через 7, 14 дней и 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 99% в группе вмешательства и 91,35% в группе сравнения), использован онлайн калькулятор [www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com). Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовалась статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%. По результатам расчета, в каждую группу необходимо



включить не менее 160 пациентов для выявления запланированного размера эффекта (всего 320 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 25% в каждой из групп: 200 пациентов в каждой группе (всего 400 пациентов). При этом контрольная группа будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

В протокол клинической апробации планируется включить 100 пациентов в 2022 году, и 100 пациентов в 2023 году.

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА**

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

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

**перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения):**



№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
<b>1. Амбулаторный этап</b>					
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1500 ,00	1	1500,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.2	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	1200 ,00	1	1200,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.3	Пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования 1 кат.	2500 ,00	1	2500,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.4	Цитологическое исследование микропрепарата тонкоигольной аспирационной биопсии.	600 ,00	1	600 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.5	Общий (клинический) анализ мочи	400 ,00	1	400 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.6	Исследование уровня глюкозы в крови	300 ,00	1	300 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.7	Исследование уровня мочевины в крови	300 ,00	1	300 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.8	Исследование уровня	300 ,00	1	300 ,00	Прейскурант



№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость в МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	креатинина в крови				ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.9	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	300,00	1	300,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.10	Определение активности аспарагинаминотрансферазы в крови	300,00	1	300,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.11	Исследование уровня общего билирубина в крови	300,00	1	300,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.12	Общий (клинический) анализ крови	850,00	1	850,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.13	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2000,00	1	2000,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.14	Регистрация электрокардиограммы	1000,00	1	1000,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.15	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических	500,00	1	500,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ



№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	данных				ЛРЦ» Минздрава России
1.16	Рентгенография легких	2500 ,00	1	2500 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.17	Определение антител к бледной трепонеме (Treponemapallidum) в крови	2400,00	1	2400,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
1.18	Определение антигена вируса гепатита С (HepatitisCvirus) в крови				
1.19	Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови				
1.20	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Humanimmunodeficiencyvirus HIV 1) в крови				
1.21	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Humanimmunodeficiencyvirus HIV 2) в крови				
<b>2. Стационарный этап</b>					
2.1	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1500 ,00	1	1500 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
2.2	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1500 ,00	1	1500 ,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава



№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					России
	Фотодинамическая терапия при заболеваниях кожи, подкожно-жировой клетчатки, придатков кожи	125 902,00	1	125 902,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России +125 902,00 ВМП-ОМС (фотодинамическая терапия при других злокачественных новообразованиях, модель пациента: первичные и метастатические злокачественные новообразования кожи)
	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	3000 ,00	2	6000,0	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
<b>3. Амбулаторный этап</b>					
3.1	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1500,00	7	10 500,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
3.2	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)	1200 ,00	7	8400,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					России
3.3	Пункция мягких тканей под контролем ультразвукового исследования	2500,00	7	17500,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	МНН отсутствует Радахлорин	24513,00	1	24513,00	200	24513,00	Контрактная служба ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
2	Раствор NaCl 0,9% для внутривенного введения	9,80	1	9,80	200	9,80	Контрактная служба ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

**перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке:**



№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Система для в/в введения лекарственных препаратов	12,80	1	12,80	Контракты ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
2	Шприц для инъекций 20,0	4,80	8	38,40	Контракты ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
3	Световод кварцевый диффузионного типа для проведения ФДТ	13500,00	1	13500,00	Контракты ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
4	Катетер для внутривенных инъекций 16 G, с диаметром просвета 1,8 мм	70,00	1	70,00	Контракты ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

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

настоящий Протокол не подразумевает применение каких-либо биологических материалов, их производных или компонентов;

**виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания**

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	2 дня

**Иное:** нет

**Расчет  
финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному  
пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов  
профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Наименование затрат	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	34,26
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	163,32
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 участия в реализации протокола клинической апробации)	22,82
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	13,7
Итого:	220,4

Общая стоимость апробации метода составляет 44 080,0 тыс. руб., в том числе: в 2022 году – 22 040,0 тыс. руб., в 2023 году – 22 040,0 тыс. руб.

**Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»  
Минздрава России, д.м.н., профессор**



**И.П. Никитин**

«26» февраля 2021 года

М.П.



# ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

## Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

«Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи у женщин старше 18 лет после радикального хирургического лечения злокачественного новообразования молочной железы (C50.0-C50.9) для реабилитации с целью уменьшения послеоперационной лимфореи по сравнению с методом пункционной аспирации содержимого лимфоцеле»

Индивидуальный идентификационный номер пациента:

Дата подписания информированного согласия: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ г.

### ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И ДАТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Диагноз	Дата постановки диагноза
Злокачественное новообразования молочной железы (C50.0-C50.9)	

Демографические и физикальные данные

Возраст: \_\_\_\_\_ полных лет

Пол: М/Ж

Рост: \_\_\_\_\_ см

Вес: \_\_\_\_\_ кг

№	Параметр							
		7 дней	14 дней	1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
1	Объём оперативного вмешательства							
2	Объём лимфопотери после оперативного вмешательства							
3	Объём лимфатической кисты							
4	Частота пункций лимфатических кист							
5	Сроки прекращения лимфореи							

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

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Фотодинамическая терапия послеоперационной лимфореи у женщин старше 18 лет после радикального хирургического лечения злокачественного новообразования молочной железы (С50.0-С50.9) для реабилитации с целью уменьшения послеоперационной лимфореи по сравнению с методом пункционной аспирации содержимого лимфоцеле» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор  
ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России  
д.м.н., профессор

«26» февраля 2021 года



И. Г. Никитин