

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	123182, Москва, Щукинская улица, дом 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты исполнителей	Приемная директора: 8 (499) 196-18-03, infotranspl@rambler.ru Приемная заместителя директора: 8 (499) 190-38-77, transplant2009@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Клиническая апробация метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ-10: К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	75 пациентов: в 2019 году – 25 пациентов, в 2020 – 25 пациентов, 2021 – 25 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации 28 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации «Интернет» на 1 л.

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



Б.Н. Морозов

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ-10: К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии.

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

федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

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

Заместитель директора по медицинской помощи, Б.Н. Морозов.

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

- метод ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени (далее Метод);
- целью клинической апробации является улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии;
- Метод направлен на лечение пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0);
- Метод направлен на лечение пациентов детского возраста (мужского и женского пола);
- краткое описание: возможность ранней отмены глюкокортикостероидов достигается путем своевременной коррекции протокола иммуносупрессивной терапии и достижения необходимой степени иммуносупрессии к моменту завершения использования стероидов в раннем послеоперационном периоде;
- стандартный протокол иммуносупрессивной терапии у детей после трансплантации печени;
- форма медицинской помощи: плановая;
- вид медицинской помощи: клиническая апробация метода оказания медицинской помощи;
- условия оказания медицинской помощи: стационарно, в дневном стационаре и амбулаторно в зависимости от этапа клинической апробации;

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

- в настоящее время в мире заболеваемость терминальными заболеваниями печени составляет около 20-40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет;
- трансплантация печени является наиболее эффективными и радикальными методами оказания медицинской помощи пациентам с необратимыми заболеваниями печени. Без проведения радикального лечения 5-ти летняя летальность в этой группе пациентов может превышать 90%;
- наличие терминальной стадии болезни печени – основание для установления инвалидности;
- использование метода ранней отмены глюкокортикостероидов у детей при трансплантации печени позволяет значительно снизить частоту развития

инфекционных осложнений, способствовать улучшению отдаленных результатов трансплантации печени, снизить вероятность развития вторичных осложнений, ассоциированных с длительным приемом глюкокортикостероидов;

- Реализация Метода позволит снизить значимость течения инфекционных процессов после трансплантации печени, минимизировать экономические затраты на проведение комплексной противовирусной, антибактериальной, противогрибковой и симптоматической терапии при развитии инфекционных осложнений, а также экономические затраты на лечебные и диагностические мероприятия, направленные на профилактику и лечения оппортунистических инфекций.

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

- метод ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени (далее Метод);
- Собственные разработки и исследования в этой области позволили снизить частоту инфекционных осложнений после трансплантации печени у детей и реализовать новый персонализированный подход к выбору алгоритма ранней отмены глюкокортикостероидной терапии.
- На сегодняшний день Метод применяется в ряде зарубежных клиник, располагающих большим опытом трансплантации печени;
- В настоящее время значительные успехи в трансплантации печени связаны с постоянным совершенствованием иммуносупрессивных препаратов и протоколов их применения;
- В РФ ограниченное число учреждений имеет опыт трансплантации печени детям. При этом НМИЦ ТИО им. Шумакова выполняет более 80% педиатрических трансплантаций печени в нашей стране и является одним европейских лидеров трансплантации фрагментов печени детям.

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

- В последние годы проведено несколько исследований применения протокола ранней отмены стероидов у детей после трансплантации печени, а также протоколов бесстероидной иммуносупрессивной терапии.
- Согласно данным результатов исследований определены основные и потенциальные риски, а также их частота при применении протокола ранней отмены глюкокортикостероидов при трансплантации печени детям: случаи

клинически и морфологически подтвержденного острого клеточного отторжения составляют 4,8 - 5%; хронического клеточного отторжения до 1%.

- При этом частота развития осложнений достоверно не коррелировала с группой пациентов, иммуносупрессия которым проводилась по схеме с применением глюкокортикостероидов. Ближайшая и отдаленная выживаемость в обеих группах эквивалентна.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (название журналов (изданий), их импакт-фактор)

1. Lerut, J. P., Pinheiro, R. S., Lai, Q., Stouffs, V., Orlando, G., Juri, J. M. R., Latinne, D. (2014). Is minimal,[almost] steroid-free immunosuppression a safe approach in adult liver transplantation? Long-term outcome of a prospective, double blind, placebo-controlled, randomized, investigator-driven study. *Annals of surgery*, 260(5), 886-892. (ИФ = 8.980)
2. Ramirez, C. B., Doria, C., Frank, A. M., Armenti, S. T., Marino, I. R. (2013). Completely steroid-free immunosuppression in liver transplantation: a randomized study. *Clinical transplantation*, 27(3), 463-471. (ИФ = 1.865)
3. Miloh, T., Barton, A., Wheeler, J., Pham, Y., Hewitt, W., Keegan, T., Goss, J. (2017). Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transplantation*, 23(2), 244-256. (ИФ = 3.910)
4. Sgourakis, G., Dedemadi, G. (2014). Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: an evidence-based review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(31), 10703. (ИФ = 3.176)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, стандартами надлежащей клинической практики и нормативными требованиями. Состояние здоровья пациентов будет контролироваться в ходе клинической апробации.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: улучшение послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии.

Задачи:

1. Оценить безопасность использования протокола ранней отмены глюкокортикостероидов детям после трансплантации печени;

2. Снизить частоту развития инфекционных осложнений после трансплантации печени детям;
3. Улучшить ближайшую и отдаленную выживаемость после трансплантации фрагментов печени детям;
4. Улучшить качество жизни детей после трансплантации печени.

Критерии безопасности:

- Возникновение послеоперационных осложнений, связанных с применением иммуносупрессии:
- инфекция;
- отторжение;
- эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта;

Критерии эффективности:

- Выживаемость реципиентов;
- Выживаемость трансплантатов;
- Частота инфекционных осложнений;

IV. Дизайн клинической апробации

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

Современными тенденциями посттрансплантационного лечения являются минимизация доз иммунодепрессантов и индивидуализация протокола иммуносупрессивной терапии. Глюкокортикостероиды обладают широким спектром побочных эффектов, которые влияют на реципиента трансплантированной печени, в том числе развитие артериальной гипертензии, нарушение липидного обмена, развитие стероид-индуцированного сахарного диабета, кушинг-синдрома, остеопороз и задержка физического развития. Полная отмена приема глюкокортикостероидов позволит избежать вышеуказанных трудностей. Впервые подобные протоколы в практике трансплантации печени начали обсуждаться с 2000-х годов. К началу следующего десятилетия безстероидные протоколы, а также схемы ранней отмены глюкокортикостероидов все шире применяются в отдельных трансплантационных центрах с получением хороших отдаленных результатов. При этом детская категория реципиентов трансплантированной печени является

традиционно более иммунопривилегированной группой с точки зрения имплементации данного метода. Кроме того, наиболее ярко результат внедрения метода будет демонстрировать именно педиатрический пул реципиентов, поскольку реципиенты раннего детского возраста наиболее склонны к развитию инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. В отдаленном же периоде отмена глюкокортикостероидов позитивно скажется на развитии ребенка и отсутствии задержки роста и деминерализации костей, что является немаловажной проблемой реципиентов трансплантированных органов.

Таким образом, внедрение метода ранней отмены глюкокортикостероидов позволит улучшить результаты трансплантации печени детям, а также обеспечить высокое качество жизни реципиентов. Метод апробируется для внесения в дальнейшем в стандарты и перечень оказания медицинской помощи в РФ.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Основные исследуемые параметры: осложнения реципиентов трансплантатов печени, связанные с применением апробируемого метода (Частота острого клеточного отторжения трансплантата; частота острого гуморального отторжения трансплантата; частота инфекционных осложнений), выживаемость реципиентов, выживаемость трансплантатов.

Дополнительные исследуемые параметры: стандартный набор лабораторных показателей работы печени.

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

Пациенты будут включаться в исследование после подписания информированного согласия. Наблюдение за реципиентами продолжается 170-195 дней месяцев после хирургического вмешательства. Так в течение месяца после трансплантации применение глюкокортикостероидов будет минимизировано, а затем полностью отменено. Исследование будет включать в себя как стационарный этап (вмешательство), так и амбулаторный этап (послеоперационное наблюдение).

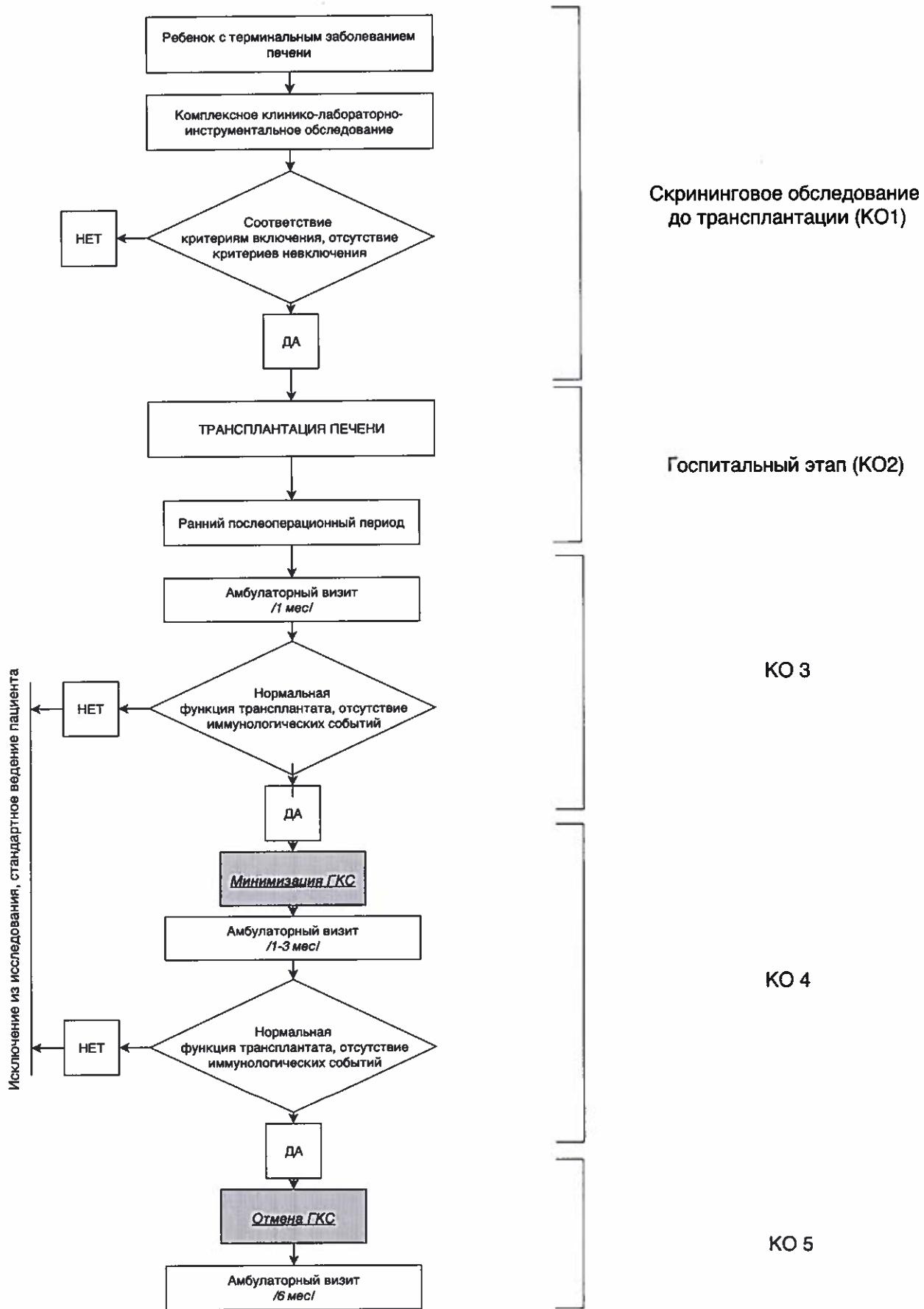


Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования. Сокращения: КО – контрольное обследование; ГКС - глюкокортикостероиды

Таблица 1. Последовательность и содержание этапов клинической апробации

Контрольное обследование	Периодичность оценки	Оцениваемые параметры
КО 1 – Скрининговое обследование до трансплантации. Может проводиться в стационаре либо амбулаторно (-15 - 0 день)	Однократно.	Клинико-лабораторно-инструментальное обследование. Соответствие критериям включения / невключения
КО 2 – Госпитальный. Ранний послеоперационный период (1-15 день)	Однократно, при необходимости чаще.	Мониторинг адекватности поддерживающей иммуносупрессивной терапии Мониторинг функции пересаженного органа Летальность Частота ранних утрат трансплантатов Частота и виды иммунологических осложнений. Частота ранних инфекционных осложнений
КО 3 – Послеоперационный период. Обследование может проводиться в стационаре либо амбулаторно. (16 - 35 день)	Однократно, при необходимости чаще.	Мониторинг функции пересаженного органа Летальность Частота ранних утрат трансплантатов Частота и виды иммунологических осложнений. Мониторинг функции пересаженного органа

<p>КО 4 – Послеоперационный период. Обследование может проводиться в стационаре либо амбулаторно. (80 - 100 день)</p>	<p>Однократно, при необходимости чаще.</p>	<p>Мониторинг функции пересаженного органа Частота и виды иммунологических осложнений Летальность Частота ранних утрат трансплантатов Мониторинг функции пересаженного органа</p>
<p>КО 5 – Послеоперационный период. Обследование может проводиться в стационаре либо амбулаторно. (170 - 195 день)</p>	<p>Однократно, при необходимости чаще.</p>	<p>Мониторинг функции пересаженного органа Частота и виды иммунологических осложнений Летальность Частота ранних утрат трансплантатов Мониторинг функции пересаженного органа</p>

Сокращения: КО – контрольное обследование

Ниже представлен график контрольных обследований и перечень выполняемых необходимых исследований и регистрируемых параметров (табл.2).

Табл. 2. График контрольных обследований и перечень выполняемых необходимых исследований и регистрируемых параметров

Исследование	КО 1	КО 2	КО 3	КО 4	КО 5
Сбор анамнеза	+		+	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Анализ архивной медицинской документации	+			+	+
Определение концентрации такролимуса в цельной крови C_0		+/-	+	+	+
Определения уровня прокальцитонина в крови		+			
Определения уровня С-реактивного белка в крови		+	+/-	+/-	+/-
Определение уровня общего билирубина и его фракций в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определения уровня общего белка в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня глюкозы в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня креатинина в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня мочевины в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови	+	+	+	+	+

Определение уровня ГГТ в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АСТ в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АЛТ в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня железа в сыворотке крови	+/-			+/-	+/-
Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)	+	+	+	+	+
Коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, протромбиновый индекс, АЧТВ)	+	+	+	+	+
Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови	+	+	+/-	+/-	+/-
Определение группы крови и резус-фактора	+				
Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С)	+		+	+	+
Вирусологические исследования (маркеры ВИЧ)	+				
ПЦР ДНК цитомегаловируса в цельной крови	+	+	+	+	+
Концентрация		+	+	+	+

иммунодепрессанта в цельной крови					
Реакция Вассермана	+				
Посев крови, мочи на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам		+/-	+/-		
HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным родственником;	+				
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	+	+/-			
Осмотр анестезиолога		+			
УЗИ трансплантата		+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	+	+/-		
Эхо-КГ, ЭКГ	+	+/-			
МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	+	+/-	+/-	+/-	+/-
МСКТ головного мозга	+	+/-			
МСКТ органов грудной полости	+	+/-	+/-		
Наличие отторжения трансплантата		+	+	+	+

Наличие инфекционных осложнений		+	+	+	+
Наличие сосудистых осложнений		+	+	+	+
Наличие дисфункции трансплантата		+	+	+	+
Пункционная биопсия печени			+/-	+/-	+/-
Морфологическое исследование биоптата			+/-	+/-	+/-

День 0 = день вмешательства

Указанные временные параметры (дни) ± 15 дней.

Внеплановые визиты. Если визит пациента связан развитием послеоперационных осложнений и происходит вне установленного по протоколу графика, приведенного в Таблице 1, такой визит называется «внеплановым».

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

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

Оценивают пару донор-реципиент в соответствии с критериям включения и невключения при проведении комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования. Если пара удовлетворяет критериям включения и невключения, то реципиент может участвовать в клинической апробации при условии информированного согласия на ее проведения.

Выполняют HLA – типирование донора и реципиента молекулярно-генетическим и/или серологическим методами для определения антигенов главного комплекса гистосовместимости человека.

На операционном этапе за 10-30 мин до реперфузии трансплантированной печени вводят *метилпреднизолон* в дозировке 10 мг/кг. На 1-е послеоперационные сутки дозу метилпреднезолона снижают в 5 раз и

остаются на поддерживающей дозе 2 мг/кг внутривенно вплоть до восстановления полного объема энтерального питания ребенка по возрасту и переходу на пероральный прием глюкокортикостероидов. Дозировку пероральной формы метилпреднизолона корректируют в соответствии с энтеральной биодоступностью (1:6), таким образом доза метилпреднизолона составляет 2-4 мг ежедневно, однократно. Прием второго компонента поддерживающей иммуносупрессии - *такролимуса* - начинают на 3-5 послеоперационный день в случае отсутствия ранних тяжелых инфекционных осложнений. Такролимус назначают в суточной дозе 0,1-0,2 мг/кг, разделенной на 2 приема. Далее дозировку такролимуса титруют под контролем концентрации препарата в цельной крови (C_0). Дозировку препарата корректируют (вплоть до отмены) также в зависимости от признаков инфекционного процесса (лихорадка, маркеры воспаления и др.), диареи, артериальной гипертензии и признаков нефротоксичности препарата, а также наличия неврологических расстройств или индивидуальной непереносимости. Целевая концентрация такролимуса в ранние сроки после трансплантации составляет от 6 до 12 нг/мл, в более поздних сроках допускается снижение уровня концентрации до 5-9 нг/мл под контролем биохимических показателей функции печени. При недостаточной иммуносупрессии на фоне адекватной концентрации такролимуса; перенесенного криза отторжения трансплантата; целесообразности поддержания низкой концентрации такролимуса или полной отмены приема такролимуса по причине сопутствующих заболеваний (неврологических заболеваний и/или поражения почек) - к терапии добавляются микофенолаты: микофеноловая кислота 900 мг/м² или микофенолата мофетил 1200 мг/м².

Через 1-2 месяца после трансплантации при отсутствии иммунологических событий, а также отсутствию критериев исключения, дозировка метилпреднизолона снижается до минимальной - 1-2 мг в сутки. При контрольном обследовании через 2-4 месяца после трансплантации при удовлетворительной функции трансплантата и отсутствии критериев исключения *глюкокортикостероиды отменяются полностью*. На контрольном обследовании через 5-7 месяцев после трансплантации печени проводится контроль функции трансплантата. На каждом из этапов учитываются наличие/отсутствие инфекционных осложнений.

В случае развития криза отторжения трансплантата печени пациентам назначается пульс-терапия метилпреднизолоном 20 мг/кг/сут в течение 3 дней с дальнейшим снижением дозировки. После завершения курса пульс-терапии пациенту повышается дозировка такролимуса (до целевой концентрации 10-12 нг/мл) и назначаются микофенолаты или корректируется протокол лечения в зависимости от индивидуальных особенностей переносимости и эффективности препаратов.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации

Таблица 3. Периоды клинической апробации

Период	Продолжительность
Скрининг до трансплантации (КО 1)	1-15 дней
Ранний послеоперационный период (КО 2)	15 дней
Послеоперационный период (КО 3)	10 - 20 дней
Послеоперационный период, амбулаторно (КО 4)	45 - 75 дней
Послеоперационный период после отмены ГКС (КО 5)	60 - 125 дней

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 п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации

Все клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований фиксируются в медицинской документации пациента (история болезни, амбулаторная карта), а также фиксируются в индивидуальной регистрационной карте (Приложение).

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

Скрининг на участие в исследовании могут проходить пациенты детского возраста с терминальной стадией болезни печени и/или обменным заболеванием, являющимся показанием к трансплантации печени.

13. Критерии включения пациентов

- Наличие потенциального родственного (генетический родственник) донора, совместимого по группе крови и не имеющего противопоказаний к донорству части печени;
- Совпадение реципиента с донором более чем по 2 антигенам системы HLA;

14. Критерии невключения пациентов

- Индивидуальная непереносимость любого из компонентов лечения;
- Аутоиммунное поражение печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и др.)
- Множественные хирургические вмешательства на брюшной полости в анамнезе;
- Наличие активного инфекционного процесса;
- Сопутствующие тяжелые неврологические заболевания;
- Крайне тяжелое состояние по основному заболеванию на момент трансплантации (PELD > 30);
- Тяжелые сопутствующие заболевания, требующие трансплантации другого органа;
- Значимые сердечно-сосудистые заболевания, ишемический или геморрагический инсульт;
- Злокачественные новообразования в анамнезе;
- Непонимание пациентом и его родственниками необходимости строго выполнения всех медицинских рекомендаций;

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

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

- пациент больше не соответствует критериям включения;
- в интересах пациента выйти из исследования;
- пациент хочет выйти из исследования;
- тяжелые аллергические реакции или индивидуальная непереносимость любого из компонентов лечения, выявленные в течение исследования.
- криз отторжения трансплантированной печени (клинически или морфологически подтвержденный);
- тяжелое нарушение функции трансплантата;
- пациент не следует указаниям исследователя;
- возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования.

Перед включением в исследование пациенту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине и

что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: клиническая апробация метода оказания медицинской помощи.

Форма медицинской помощи: плановая.

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

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста	60
Сестринский уход	70
Общий (клинический) анализ крови развернутый	35
Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	35
Анализ крови КЩС	200
Анализ мочи общий	20
Биохимический анализ крови	35
Исследование уровня лекарственных препаратов в крови	20
Коагулограмма развернутая	18

Иммуноморфологическое, гистологическое исследования тканей печени	1
Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	2
Проведение полимеразной цепной реакции для выявления цитомегаловируса в цельной крови	15
МРТ/КТ головы, органов грудной, брюшной полостей	3
Дренирование брюшной полости и забрюшинного пространства под контролем ультразвукового исследования	2
Катетеризация центральных вен и артерий	4
Рентгенография легких	10
Комплексное УЗИ органов брюшной полости	30
Комплексное УЗИ почек и органов малого таза	5
Регистрация электрокардиограммы	1
Эхокардиография	1
Эзофагогастродуоденоскопия	2
Экстракорпоральные методы лечения	8
Трансплантация печени	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	2
Суточное наблюдение реанимационного больного (I категория)	3

Катетеризация периферических вен	5
Перевязка при полостных операциях на органах брюшной полости	14
Подкожное введение лекарственных средств	15
Внутривенное введение лекарственных средств	300
Взятие крови из периферической вены	15
Определение группы крови по ABO и Rh	1
Исследование крови на ВИЧ	1
Типирование HLA класса 1 серологическим методом	1
Типирование HLA класса 2 молекулярно-генетическим методом	1
Перекрестная лимфоцитотоксическая проба на совместимость донора и реципиента	2
Бактериологическое исследование крови	10
Бактериологическое исследование мочи	5
Бактериологическое исследование внутрисосудистых катетеров, дренажей	5
Бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника	1

Лечебное питание

1	Основной вариант стандартной диеты 40-60 дней
---	---

- 2 Лечебное питание для детей 0-7 лет – 40-60 дней
- 3 Щелочное питье – 20-30 дней

18. Лекарственные препараты для медицинского применения

Изделия медицинского назначения, обязательно используемые при апробации метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии:

1.	Зонд гастродуоденальный	2	шт.
2.	Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	5	шт.
3.	Шприц медицинский инъекционный однократного применения 2 мл, 5 мл, 10 мл и 20 мл	160	шт.
4.	Шприц для перфузора 50 мл	150	шт.
5.	Шприц инсулиновый однократного применения	30	шт.
6.	Перчатки одноразовые стерильные	240	шт.
7.	Перчатки одноразовые нестерильные	20	шт.
8.	Бинт марлевый	40	шт.
9.	Салфетка стерильная	40	шт.
10.	Асептический раствор 1	7	шт.
11.	Система для капельного введения растворов (через инфузомат)	90	шт.

12.	Переходник для системы для инфузоматов/перфузоров	15	шт.
13.	Система для капельного введения растворов (через перфузор)	120	шт.
14.	Стерильная наклейка для центральных и периферических катетеров	25	шт.
15.	Лейкопластырь	5	шт.
16.	Катетер для катетеризации центральных вен	4	шт.
17.	Переходники для нескольких инфузионных систем (тройник)	25	шт.
18.	Удлинитель для инфузионных систем до 2 метров	5	шт.
19.	Катетеры для катетеризации периферических вен (венфлоны)	8	шт.
20.	Одноразовые медицинские халаты	15	шт.
21.	Одноразовые медицинские шапочки	25	шт.
22.	Одноразовые маски	40	шт.
23.	Бахилы	30	шт.

Перечень лекарственных препаратов для апробации метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии, с указанием средних курсовых доз:

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Частота применения	Средне-курсовая доза	Ед. измерения
J06BA02	Иммуноглобулины	Иммуноглобулин нормальный человеческий для в/в введения	0,5	40000	мг
L04AD02	Иммунодепрессанты	Такролимус	1	120	мг
L04AA06	Иммунодепрессанты	Микофеноловая кислота	0,5	20160	мг
L04AA06	Иммунодепрессанты	Микофенолата мофетил	0,1	14000	мг
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Альбумин человека	1	600	мл
		Альбумин человека	0,5	200	мл
A02BA	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Фамотидин	1	800	мг
A02BC	Ингибиторы протонного насоса	Омепразол	0,7	800	мг
A02BC05	Ингибиторы протонного насоса	Эзомепразол	0,3	600	мг
A02AB03	Антациды	Алюминия фосфат	0,4	500000	мг
B03XA	Другие антианемические препараты	Эпоэтин бета	0,1	13000	МЕ
C09AA	Ингибиторы АПФ	Эналаприл	0,3	1500	мг
A03AD	Папаверин и его производные	Дротаверин	0,7	214	мг

A07FA	Противодиарейные микроорганизмы	Бифидобактерии бифидум+Кишечные палочки	0,8	500	млн. КОЕ
B01AB	Группа гепарина	Гепарин натрия	0,8	2800000	ЕД
B02AA	Аминокислоты	Транексамовая кислота	0,2	12500	мг
B02BD01	Факторы свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации	Протромплекс	0,2	3000	Ед
C03CA	Сульфонамиды	Фуросемид	1	1000	мг
C04AD	Производные пурина	Пентоксифиллин	0,5	3000	мг
C01EA01	Простагландины	Алпростадил	0,9	400	мкг
C08CA	Производные дигидропиридина	Нифедипин	0,6	1334	мг
D06BB	Противовирусные препараты	Ацикловир	0,1	5000	мг
D06BX	Другие противомикробные препараты	Метронидазол	0,7	15000	мг
H02AB	Глюкокортикоиды	Преднизолон Метилпреднизолон	0,05 1	500 3000	мг мг
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин+ [Клавулановая кислота] Пиперациллин + Тазобактам	0,3 0,4	36000 100000	мг мг

J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефоперазон+[Сульбактам]	0,2	28000	мг
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтриаксон	0,1	14000	мг
J01DE	Цефалоспорины 4-го поколения	Цефепим	0,4	10000	мг
J01EE	Комбинированные препараты сульфаниламидов и триметоприма, включая производные	Ко- тримоксазол	0,9	10000	мг
J01DH	Карбапенемы	Имипенем+[Циластатин]	0,4	40000	мг
J01DH	Карбапенемы	Меропенем	0,6	63000	мг
J01DH	Карбапенемы	Эртапенем	0,1	21000	мг
J01GB	Другие аминогликозиды	Амикацин	0,8	5250	мг
		Гентамицин	0,8	350	мг
J01AA12	Тетрациклины	Тигециклин	0,5	1000	мг
J01MA	Фторхинолоны	Офлоксацин	0,3	2000	мг
J01MA	Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	0,9	10000	мг
J01MA	Фторхинолоны	Моксифлоксацин	0,3	2800	мг
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры	Ванкомицин	0,5	28000	мг
J01XX	Прочие антибактериальные препараты	Линезолид	0,9	31500	мг
J01FA	Макролиды	Кларитромицин	0,1	7000	мг
		Азитромицин	0,2	1250	мг
J02AC	Производные	Вориконазол	0,05	6000	мг

	триазола				
J02AC	Производные триазола	Флуконазол	0,9	2000	мг
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы	Валганцикловир	0,9	6300	мг
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы	Ганцикловир	0,9	10715	мг
L04AA	Селективные иммунодепрессанты	Эверолимус	0,2	50	мг
L04AD	Ингибиторы кальциневрина	Циклоспорин	0,1	6000	мг
L03A A02	Колониестимулирующие факторы	Филграстим	0,6	1000000 00	Ед
A05AA	Препараты желчных кислот	Урсодезоксихолевая кислота	0,9	30000	мг
A09AA	Ферментные препараты	Панкреатин	0,3	750000	ЕД
C03DA	Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	0,3	1000	мг
B02BX0 1	Коагулянты (в т.ч. факторы свертывания крови), гемрстатики	Этамзилат	0,4	5250	мг
R06AA0 4	H1-антигистаминные средства	Клемастин	0,4	7	мг

J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтазидим	0,4	28000	мг
J01XB0 2	Полимиксин В	Полимиксин В	0,2	400	мг
	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Свежезамороженная плазма, полученная методом афереза	1	4500	мл
	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Эритроциты с удаленным лейкоцитарным слоем	1	900	мл
	Кровезаменители и препараты плазмы крови	Тромбоцитарная масса	0,05	600	мл

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- Выживаемость пациентов и трансплантатов.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Соответствие росто-весовых показателей ребенка возрастной норме через 5-7 мес после трансплантации.
- Начальная функция трансплантата.
- Стандартный набор лабораторных показателей работы трансплантированной печени.
- Частота острого клеточного отторжения трансплантата.
- Частота острого гуморального отторжения трансплантата.
- Частота хирургических осложнений.
- Частота инфекционных осложнений.

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

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

1 этап – анализ эффективности трансплантаций фрагментов печени от родственных доноров (госпитальная летальность, ранние послеоперационные инфекционные осложнения, частота острого отторжения)

2 этап – анализ непосредственных результатов ранней отмены глюкокортикостероидов, профилактики инфекционных осложнений и отторжений трансплантата печени и сравнение с результатами в мировой практике при использовании иных подходов к проведению иммуносупрессивной 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.

Для описания количественных признаков будут использованы показатели медианы, стандартного отклонения. Для определения статистической значимости различий средних значений будет использован t-критерий Стьюдента, а также U-критерий Манна-Уитни.

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

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

Планируется включить 75 детей, которым по жизненным показаниям необходимо проведение трансплантации печени, в рамках клинической апробации: в 2018 году 25 пациентов, в 2018 году - 25, в 2019 году - 25 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

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

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 1 793,00 тыс. рублей. Планируемое количество случаев апробации – 75, общая стоимость апробации составит 134 475,00 тыс. рублей. В 2019 году 25 пациентов на сумму 44 825,00 тыс. рублей, в 2020 году 25 пациентов на сумму 44 825,00 тыс. рублей, в 2021 году 100 пациентов на сумму 44 825,00 тыс. рублей.

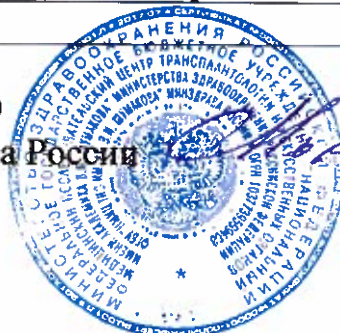
Расчет метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ-10 К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению с стандартной схемой иммуносупрессивной терапии	
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	658,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	835,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	50,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	250,00
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	164,00
Итого:	1 793,00

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

Б.Н. Морозов

МП

«ds» ad 2019 г.



Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациентов при апробации метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии

Исследование	КО 1	КО 2	КО 3	КО 4	КО 5
Сбор анамнеза	+		+	+	+
Клинический осмотр	+	+	+	+	+
Анализ архивной медицинской документации	+			+	+
Определение концентрации такролимуса в цельной крови C ₀		+/-	+	+	+
Определения уровня прокальцитонина в крови		+			
Определения уровня С-реактивного белка в крови		+	+/-	+/-	+/-
Определение уровня общего билирубина и его фракций в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определения уровня общего белка в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня глюкозы в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня креатинина в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня мочевины в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня ГГТ в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АСТ в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня АЛТ в сыворотке крови	+	+	+	+	+
Определение уровня железа в сыворотке крови	+/-			+/-	+/-

Клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина)	+	+	+	+	+
Коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, протромбиновый индекс, АЧТВ)	+	+	+	+	+
Исследование кислотно-щелочного состояния, а также газового и электролитного состава крови	+	+	+/-	+/-	+/-
Определение группы крови и резус-фактора	+				
Вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С)	+		+	+	+
Вирусологические исследования (маркеры ВИЧ)	+				
ПЦР ДНК цитомегаловируса в цельной крови	+	+	+	+	+
Концентрация иммунодепрессанта в цельной крови		+	+	+	+
Реакция Вассермана	+				
Посев крови, мочи на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам		+/-	+/-		
HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с потенциальным родственником донором;	+				
Общий анализ мочи с микроскопией осадка	+	+/-			
Осмотр анестезиолога		+			
УЗИ трансплантата		+	+	+	+
Рентгенография органов грудной клетки	+	+	+/-		
Эхо-КГ, ЭКГ	+	+/-			
МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	+	+/-	+/-	+/-	+/-
МСКТ головного мозга	+	+/-			
МСКТ органов грудной полости	+	+/-	+/-		

Наличие отторжения трансплантата		+	+	+	+
Наличие инфекционных осложнений		+	+	+	+
Наличие сосудистых осложнений		+	+	+	+
Наличие дисфункции трансплантата		+	+	+	+
Пункционная биопсия печени			+/-	+/-	+/-
Морфологическое исследование биоптата			+/-	+/-	+/-

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

Настоящим ФГБУ "НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России дает согласие на публикацию протокола «Клиническая апробация метода ранней отмены глюкокортикостероидов после трансплантации печени у пациентов детского возраста с терминальными стадиями заболеваний печени (МКБ-10: К 74.4; К 74.5; К 74.6; D 13.4; С 22; Q 44.2; Q 44.5; Q 44.6; Q 44.7; E 80.5; E 74.0) для улучшения послеоперационных результатов по сравнению со стандартной схемой иммуносупрессивной терапии» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

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



Б.Н. Морозов