

Заявление

11-10

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 «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	123423 Москва, ул. Саляма Адила д.2.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел.:8(499)199-15-67 e-mail: info@gnck.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод симультанной операции при раке толстой кишки с метастазами в печени
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	61 пациент 2015 год – 5 пациентов 2016 год – 28 пациентов 2017 год – 28 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 21 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 5 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих»
Минздрава России д.м.н., профессор Ю.А. Шельгин

«12» августа 2015г.



(подпись)

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода: Метод симультанной операции при раке толстой кишки с метастазами в печени.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода: Федеральное Государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.

3. Ф.И.О. и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: Директор ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России, профессор, д.м.н. Ю.А. Шельгин, заместитель директора ФГБУ «ГНЦК им А.Н. Рыжих» Минздрава России по научной работе, д.м.н. С.А. Фролов.

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

4. Аннотация метода.

В настоящее время основной стратегией лечения больных раком толстой кишки с метастазами в печени, является этапное хирургическое лечение (в первую очередь резекция кишки, во вторую очередь резекция печени). В основе концепции симультанной операции лежит радикальное удаление за одну операцию первичной опухоли толстой кишки и ее метастазов в печени. Данный подход позволяет избежать повторной операции и связанные с ней осложнения, начать проведение адъювантной химиотерапии и существенно сократить время лечения таких пациентов, в целом обеспечивая оптимальные сроки комбинированного лечения. Генетическое исследование первичной опухоли и метастазов в печени позволит выявить больных с высоким риском дальнейшего прогрессирования онкологического заболевания.

5. Актуальность метода симультанной операции при раке толстой кишки с метастазами в печени для здравоохранения

Внедрение симультанных операций при раке толстой кишки с метастазами в печени позволит наиболее эффективно проводить лечение пациентов. Использование данного метода приведет к уменьшению сроков и стоимости лечения, вследствие отсутствия второго этапа хирургического лечения метастазов, а также обеспечит оптимальные сроки комбинированного лечения.

6. Новизна метода симультанной операции при раке толстой кишки с метастазами в печени

Оптимизированный подход в лечении больных раком толстой кишки с метастазами в печени позволяет за одну операцию удалять первичную опухоль и отдаленные метастазы в печени и избежать повторного хирургического вмешательства и связанного с ним осложнений, достигающие 50%.

Такой подход позволит радикально лечить больных, которые могут прогрессировать после удаления первичной опухоли в период ожидания второго этапа хирургического лечения по поводу метастазов в печени. В ряде исследований в процессе неоадьювантной химиотерапии по поводу метастазов в печени наблюдается прогрессирование у 20 - 40% больных.

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

Риск развития тяжелых осложнений, требующих повторного вмешательства при симультанных операциях составлять от 2 до 12%.

К интра- и послеоперационным осложнениям относятся:

Со стороны печени

- Печеночная недостаточность
- Желчный свищ
- Абсцесс зоны резекции
- Кровотечение

Со стороны кишки

- Кровотечение
- Несостоятельность анастомоза
- Формирование абсцессов малого таза

Потенциальным риском является прогрессирование и появление новых метастазов в печени и не в печени, которые являются показанием для выполнения повторных радикальных хирургических вмешательств. Данный риск может быть уменьшен за счет внимательного и регулярного мониторинга больных для выявления рецидива заболевания на ранней стадии и проведения адьювантной химиотерапии.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода.

1. de Haas, R.J., et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. Br J Surg, 2010. 97(8): p. 1279-89. Импакт фактор – 5,542
2. Luo, Y., et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg, 2010. 14(12): p. 1974-80. Импакт фактор – 2,798

3. Martin, R.C., 2nd, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surg, 2009. 208(5): p. 842-50; discussion 850-2. Импакт фактор – 4,454
4. Vigano, L., et al. Colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases: monocentric management in a hepatobiliary referral center improves survival outcomes. Ann Surg Oncol, 2013. 20(3): p. 938-45. Импакт фактор – 3,943
5. Nordlinger, B., et al., Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14(12): p. 1208-15. Импакт фактор – 24,725
6. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Мамонтов К.Г., Подлужный Д.В., Пономаренко А.А. Гемигепатэктомия в лечении больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 3. С. 439-447. Импакт фактор – 0,222
7. Шелыгин Ю.А., Пономаренко А.А., Панина М.В., Ачкасов С.И., Кашников В.Н., Рыбаков Е.Г. Симультаные операции при синхронных метастазах колоректального рака в печени. Анналы хирургической гепатологии. 2014. Т. 19. № 3. С. 46-54. Импакт фактор – 0,688

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: улучшить результаты лечения больных раком толстой кишки с метастазами в печени.

Задачи клинической апробации:

1. Определить максимальный безопасный переносимый объем резекции печени в сочетании с резекцией толстой кишки.
2. Провести анализ непосредственных результатов симультаных операций у больных раком толстой кишки с метастазами в печени.
3. Провести сравнительный анализ выживаемости больных раком толстой кишки с метастазами в печени после симультанной и этапных операций.
4. Оценить частоту рецидива в печени у больных с симультаными операциями в сравнении с этапными.
5. Провести анализ генетических факторов агрессивности опухоли и неблагоприятного прогноза.
6. Внедрить подходы хирургического лечения больных раком толстой кишки с метастазами в печени.

IV. Дизайн клинической апробации

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

При синхронных метастазах колоректального рака в печени существует два подхода комбинированного лечения. При первом подходе больным выполняют резекцию толстой кишки с последующим проведением 3-4 курсов химиотерапии и при отсутствии прогрессирования болезни выполняют резекцию печени. При втором подходе больным одновременно выполняют резекцию толстой кишки и печени с последующим проведением адьювантной химиотерапии. В настоящий момент нет данных, что проведение неoadьювантной химиотерапии увеличивает общую выживаемость. В работе Nordlinger B., et al., 2013 показано отсутствие влияния неoadьювантной химиотерапии на общую выживаемость относительно хирургического лечения метастазов колоректального рака в печени. Так же проведение неoadьювантной химиотерапии сопровождается токсическим воздействием на печень, что заставляет уменьшать объем удаляемой печени. Преимущество симультанной операции в том, что пациенту выполняют одну операцию с удалением первичного очага и отдаленных метастазов в печени, и соответственно нет необходимости во второй операции, и как следствие отсутствуют риски осложнений связанные со второй операцией. Отсутствие второй операции сокращает сроки лечения больного, что приводит к оптимизации лечения больных раком толстой кишки с метастазами в печени. Исследование генетических факторов опухоли и метастазов позволит сформировать группы прогноза определяющих общую и безрецидивную выживаемость.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

ФИО, возраст, пол, наличие в анамнезе инфарктов миокарда, ОНМК, индекс массы тела, степень операционно-анестезиологического риска по ASA, Распространение опухоли толстой кишки (глубина инвазии кишечной стенки, наличие метастатических регионарных лимфоузлов, количество метастазов в печени и их топографию, наличие внепеченочных метастазов) по данным компьютерной томографии. Количество метастазов в печени и их топографию по данным МРТ. Количество метастазов в печени и их топографию по данным УЗИ. Оценка объема остающейся части печени. Дата операции, длительность операции, кровопотеря, характеристика послеоперационных осложнений, патоморфологическая характеристика удаленного препарата: латеральный край резекции для прямой кишки, дифференцировка опухоли, сосудистая инвазия, лимфатическая инвазия, периневральная инвазия, глубина инвазии опухолью стенки кишки. Генетическое исследование: соматические мутации в генах KRAS (2,3,4 экзоны), NRAS (2,3,4 экзоны), BRAF (15 экзон – 600 кодон), MSI; профиль экспрессии генов Zeb1, Zeb2, Vim, SFRP2, CDH1,

FOXQ1, TNC, MACC1, PLS3, CFTR, FLNA, MUC2, TFF3, Rarres.

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

В ходе клинической апробации будут исследоваться: объем удаляемой печени, частота послеоперационных осложнений после симультанной операции, частота местных рецидивов, частота рецидивов в печени, общая выживаемость больных, безрецидивная выживаемость больных, основополагающим в исследовании станет патоморфологическое исследование удаленного препарата, латерального края резекции, дифференцировки опухоли, глубины инвазии опухоли, лимфатической инвазии, сосудистой инвазии, периневральной инвазии. Анализ результатов исследования будет проводиться у всех пациентов, включенных в исследование, даже если пациентам по какой-то из причин не было выполнено запланированное лечение, что необходимо для определения факторов, которые будут ограничивать применение метода.

Амбулаторный этап:

Объективный осмотр, ректороманоскопия, колоноскопия, гастроскопия, УЗИ брюшной полости и малого таза, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, МРТ брюшной полости, биопсия, онкомаркеры



Постановка клинического диагноза, выделение группы больных раком толстой кишки с метастазами в печени, включение в протокол клинической апробации



Стационарный предоперационный этап:

Объективный осмотр, ректороманоскопия, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, гемокоагулограмма, определение группы крови и резус-фактора



Интраоперационный этап:

Выполнение симультанной операции (резекция кишки и резекция печени), макроскопическая оценка качества удаленного препарата, оценка интраоперационных осложнений

Стационарный послеоперационный этап:

Оценка послеоперационных осложнений, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови, гемокоагулограмма



Патоморфологическое исследование препарата. Генетическое исследование первичной опухоли и метастазов



Статистическая обработка и анализ полученных результатов. Проведение многофакторного анализа



Этап катамнеза. Клинический мониторинг больных после операции каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев с первый по третий год наблюдения, а также онкологический мониторинг больных: ректороманоскопия, колоноскопия, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, онкомаркеры.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Всем больным раком толстой кишки с метастазами в печени будет выполнена симультанная операция: резекция толстой кишки в стандартном объеме и резекция печени в необходимом объеме не превышающим 70%. После ревизии брюшной полости и интраоперационного УЗИ печени определяют окончательную распространенность болезни в брюшной полости. Первым этапом в зависимости от локализации опухоли в толстой кишке выполняют операции в следующем объеме: гемиколэктомия, резекция поперечной ободочной кишки, резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки, экстирпация прямой кишки. Вторым этапом в зависимости от локализации метастазов в печени выполняют следующие объемы операции: резекция сегментов печени, гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия с оставлением 30% печени.

Операцию заканчивают дренированием области операции на кишке и печени, послойным ушиванием лапаротомной раны.

В дальнейшем все удаленные послеоперационные препараты будут исследованы морфологически и генетически, будут определены факторы неблагоприятного прогноза на основании чего определится группа больных, которым будет необходима неоадьювантная химиотерапия.

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

Период наблюдения за пациентами - 3 месяца, после симультанной операции (в стационаре и амбулаторно) для изучения непосредственных результатов лечения.

Для анализа отдаленных результатов лечения планируется наблюдение за больными в течение 3 лет.

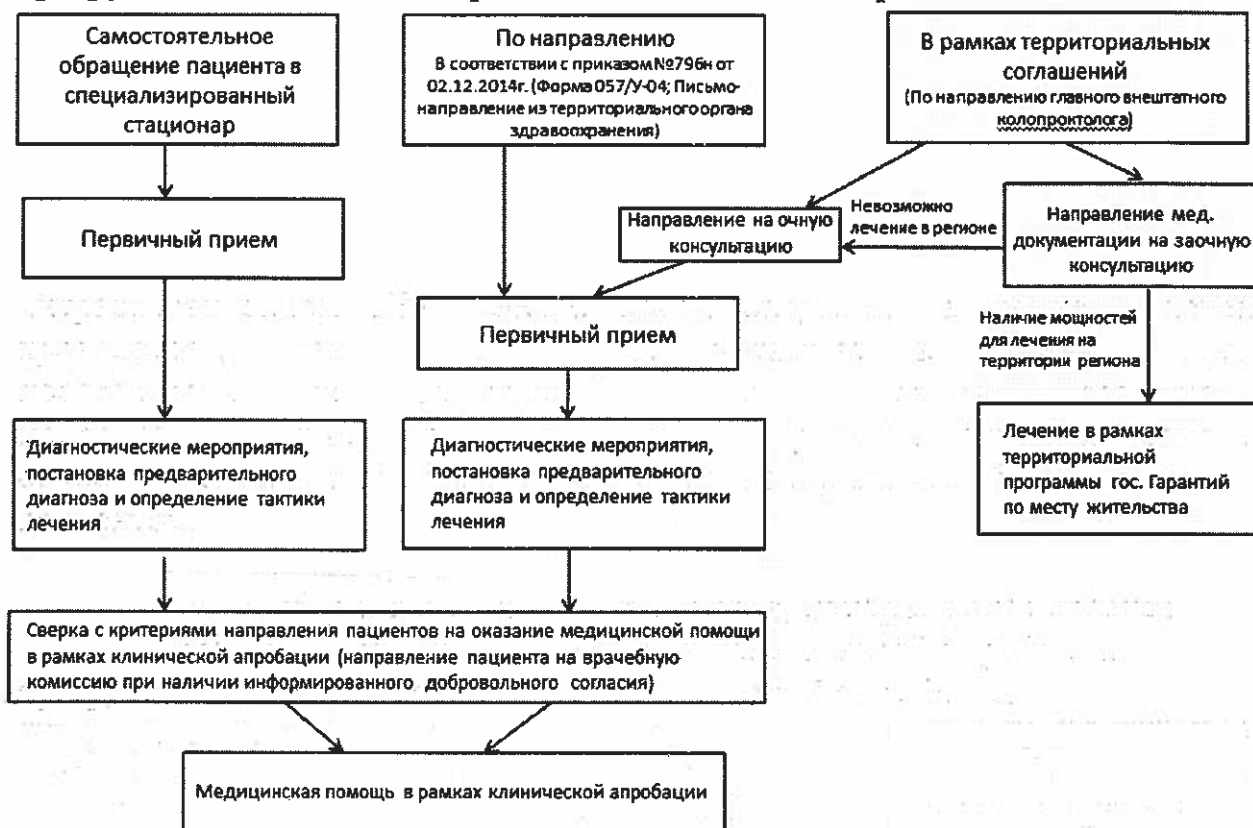
12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Номер стационарной карты, номер амбулаторной карты, ФИО, возраст, пол, индекс массы тела, наличие или отсутствие сахарного диабета, инфаркта миокарда, инсульта, локализация опухоли толстой кишки, локализация и размер метастазов в печени, данные биопсии, дифференцировка опухоли, данные УЗИ, КТ брюшной полости малого таза о локализации опухоли в толстой кишке, инвазии в окружающие органы, локализация и размер метастазов в печени, наличие метастазов в лимфоузлах гепатодуоденальной связки. Данные МРТ брюшной полости о локализации метастазов в печени, их размер, наличие метастазов в гепатодуоденальной связки. Дата операции, длительность операции, данные о локализации и размерах метастазов при

интраоперационном УЗИ печени, объем операции на кишке и печени, кровопотеря, граница отступа от метастаза в печени, наличие послеоперационных осложнений, оценка тяжести осложнений, макроскопическая характеристика опухоли, микроскопическая характеристика опухоли, генетическая характеристика опухоли, данные о наблюдении за пациентом.

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

Маршрутизация пациента в рамках клинической апробации



13. Критерии включения и пациентов.

- Резектабельный рак толстой кишки с резектабельными метастазами в печени.
- Информированное согласие больного.

14. Критерии невключения пациентов.

- Нерезектабельный рак толстой кишки
- Нерезектабельные метастазы в печени
- Нерезектабельные метастазы в другие органы
- Рецидив рака прямой кишки с метастазами в печени.

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

В случае невозможности выполнить пациенту удаление опухоли толстой кишки или метастазов в печени (по данным интраоперационной ревизии) по причине нерезектабельности или декомпенсации сопутствующей патологии.

Указанная категория больных не исключается из исследования. Данный анализ необходим с целью определения факторов, которые ограничивают применение метода.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – медицинская помощь в рамках клинической апробации, амбулаторная, стационарная, плановая. Профиль «онкология», условия оказания – госпитализация в специализированный колопроктологический стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Осуществление стационарной медицинской помощи при осуществлении специализированной медицинской помощи по: анестезиологии и реаниматологии, хирургии, онкологии. (см. Приложение 1).

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.

(см. Приложение 2).

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

- Частота послеоперационных осложнений
 - печеночная недостаточность
 - желчный свищ
 - абсцесс зоны резекции
 - несостоятельность межкишечного анастомоза
 - инфекционные осложнения
- Частота вне и внутрипеченочных рецидивов за трехлетний период наблюдения за больными в рамках протокола клинической апробации
- Общая и безрецидивная выживаемость больных в течение трехлетнего периода в рамках протокола клинической апробации
- Частота выполнения радикальных оперативных вмешательств при неблагоприятных факторах прогноза лечения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- исследование длительности комбинированного лечения
- длительности койко-дня
- продолжительности жизни

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

Наблюдение за больными, включенными в протокол клинической апробации метода проводится в течение 3 лет. Пациент наблюдается каждые 3 месяца в течение всего срока динамического мониторинга. В этот период проводится КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, исследуется уровень онкомаркеров.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

При нормальном распределении вариационного ряда последний будет описан с помощью средней и среднеквадратичного отклонения. Сравнение средних будет осуществлено с помощью непарного t-теста. При негауссовом распределении вариационный ряд будет описан с помощью медианы, а сравнение медиан – с помощью теста Манна-Уитни. Для сравнения качественных величин в разных группах будет применен точный критерий Фишера или критерий χ -квадрат с поправкой Йетса. Различия считают статистически достоверными при $P < 0,05$. Выживаемость будет оценена по методу Каплан-Майер. Многофакторный анализ будет проведен с помощью пропорциональной Соx-регрессией.

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

Планируемое количество больных – 61. Необходимая сумма – 32841508,79 рублей. В течение 2015 года планируется набрать 5 пациентов (2691926,95 рублей), 2016 года – 28 пациентов (15074790,92 рублей), 2017 года – 28 пациентов (15074790,92 рублей).

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Нормативы финансовых затрат формируются исходя из прямых и косвенных затрат, связанных с оказанием государственных услуг.

В прямых затратах учтены следующие виды расходов:

Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, непосредственно участвующих в оказании государственной услуги.

Затраты на приобретение материальных ресурсов, непосредственно потребляемых в процессе оказания государственной услуги.

В косвенных затратах учтены следующие виды расходов:

Затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в

оказании государственной услуги.

Затраты на общехозяйственные нужды.

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

а) нормативный; б) структурный.

Нормативный метод используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда.

Структурный метод используется для расчета нормативов затрат на: приобретение материальных запасов, коммунальные услуги, общехозяйственные нужды.

24.1 Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Таблица 1. Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб)
<i>Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации ст.210</i>	91 428,01
<i>Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемых организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых(используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации ст.340</i>	398 393,26
<i>Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации</i>	0,00
<i>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)</i>	48 564,12
<i>из них</i>	
<i>ст.210 расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации</i>	16 956,24
ИТОГО	538 385,39

Количество койко-дней 15

Продолжительность операции 5 часов с участием 6 врачей и 3 медсестер

Пребывание в анестезиологии и реанимации 1 сутки

Таблица 2. Объемы финансовых затрат на оказание лечения в рамках протокола клинической апробации: «Метод симультанной операции у больных раком толстой кишки с метастазами в печени» на период 2015, 2016, 2017гг.

Расчет стоимости по протоколу клинической апробации метода симультанной операции в 2015-2017гг.

Количество пациентов	Сумма (руб)
2015 год (5 пациентов)	2 691 926,95
2016 год (28 пациентов)	15 074 790,92
2017 год (28 пациентов)	15 074 790,92
Всего: 61 пациент	32 841 508,79

Директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России
д.м.н., проф. Шелыгин Ю.А.

(подпись)

Ю.А. Шелыгин
« 10 » *августа* 2015г.
М.П.

Приложение 1.

Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) для метода симультанной операции у больных раком толстой кишки с метастазами в печени

Код услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
1	2	
1. Класс "А"		
A01.18.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.002	Визуальное исследование при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.003	Пальпация при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.004	Перкуссия при заболеваниях толстой кишки	1
A01.18.005	Аускультация при заболеваниях толстой кишки	1
A01.19.004	Трансректальное пальцевое исследование	1
A01.20.001	Сбор акушерско-гинекологического анамнеза и жалоб	1
A01.20.002	Визуальный осмотр наружных половых органов	1
A01.20.003	Бимануальное влагалищное исследование	1
A01.30.009	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1
A01.30.010	Визуальный осмотр терапевтический	1
A01.30.011	Пальпация терапевтическая	1
A01.30.012	Аускультация терапевтическая	1
A01.30.013	Сбор анамнеза и жалоб при генетическом консультировании	1
A01.30.014	Визуальное исследование при генетическом консультировании	1
A01.30.016	Перкуссия терапевтическая	1
A02.01.001	Измерение массы тела	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	10
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	10
A02.12.001	Исследование пульса	10
A02.12.001.001	Исследование пульса методом мониторинга	2
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	5
A08.19.001	Морфологическое исследование препарата тканей прямой кишки	1
A08.19.006	Гистохимическое исследование препарата тканей	1

	прямой кишки	
A08.30.006	Просмотр гистологического препарата	1
A08.30.013	Иммуногистохимическое исследование материала	1
A08.30.017	Срочное интраоперационное гистологическое исследование	1
A09.19.011	Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле (<i>Clostridium difficile</i>)	1
A11.08.009	Интубация трахеи	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	30
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	7
A11.16.008	Промывание желудка	2
A11.16.010	Установка назогастрального зонда	2
A11.19.002	Биопсия прямой кишки с помощью видеозендоскопических технологий	1
A11.19.010	Сбор кала для лабораторного исследования	1
A11.28.007	Катетеризация мочевого пузыря	1
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	3
A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием крови	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1
A12.05.014	Исследование времени свертывания нестабилизированной крови или рекальцификации плазмы неактивированное	1
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	1
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	1
A12.12.004	Суточное мониторирование артериального давления	1
A12.28.005	Исследование объема остаточной мочи	1
A12.30.004	Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров	2
A13.30.001	Обучение самоуходу	4

A13.30.004	Обучение близких уходу за тяжелобольным пациентом	2
A14.01.017	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка	1
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	6
A14.16.002	Уход за назогастральным зондом	1
A14.17.003	Кормление пациента через интестинальный зонд	1
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1
A14.19.003	Постановка газоотводной трубки	1
A14.28.002	Уход за мочевым катетером	3
A14.30.002	Транспортировка тяжелобольного пациента внутри учреждения	4
A14.30.014	Оценка интенсивности боли	4
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	1
A15.19.001	Наложение повязки при операциях на прямой кишке	10
A25.30.008	Назначение лекарственных препаратов в послеоперационном периоде	10
A25.30.009	Назначение диетической терапии в послеоперационном периоде	10
A25.30.010	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде	1
A25.30.011	Назначение лекарственных препаратов врачом-анестезиологом-реаниматологом	2
A26.01.001	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1
A26.01.005	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого	1
A26.02.001	Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1
A26.06.034	Определение антител классов М, G (IgG, IgM) к вирусу гепатита А (Hepatitis A virus) в крови	1
A26.06.035	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbeAg Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному	1

	гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
B01.003.004.006	Эпидуральная анестезия	1
B01.003.004.007	Спинальная анестезия	1
B01.006.001	Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	1
B01.018.001	Прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога первичный	1
B01.018.002	Прием (осмотр, консультация) врача-колопроктолога повторный	1
B01.018.003	Ежедневный осмотр врачом-колопроктологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	10
B01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
B01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	5
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	5
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	5
B03.016.006	Анализ мочи общий	3
B04.018.001	Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-	1

	колопроктолога	
	Инструментальные методы исследования	
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	1
A03.18.001.001	Толстокишечная видеоэндоскопия	1
A03.19.002	Ректороманоскопия	1
A03.19.003	Сигмоидоскопия	1
A04.12.002.001	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	1
A04.12.006	Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1
A04.18.001	Ультразвуковое исследование толстой кишки	1
A04.19.001.001	Ультразвуковое исследование прямой кишки трансректальное	1
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1
A04.28.002.003	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	1
A04.28.002.004	Ультразвуковое исследование уретры	1
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	1
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	1
A05.10.003	Проведение холтеровского исследования	1
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1
A05.19.001	Электромиография анального сфинктера	1
A05.19.001.001	Электромиография мышц тазового дна	1
A12.19.002	Исследование функций сфинктерного (запирательного) аппарата прямой кишки	1
A05.19.001.002	Суммарная электромиография наружного анального сфинктера или тазового дна	1
A05.19.001.003	Сегментарная электромиография наружного анального сфинктера	1
A05.19.002	Аноректальная манометрия	1

A05.30.004	Магнитно-резонансная томография органов малого таза	1
A06.09.007	Рентгенография легких	1
A06.16.006	Рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки	1
A06.18.001	Ирригоскопия	1
A06.30.004	Обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза	1
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	1
	Определение стоматических мутаций в генах KRAS/NRAS/BRAF	1
	Исследование MSI по 5 маркерам	1
	Анализ экспрессии 14 генов	1
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		
A16.19.021.010	Передняя резекция прямой кишки	0,3
A16.19.020	Экстирпация прямой кишки	0,1
A16.18.015	Гемиколэктомия левосторонняя	0,2
A16.18.016	Гемиколэктомия правосторонняя	0,1
A16.18.017	Резекция поперечно-ободочной кишки	0,1
A16.19.019	Резекция сигмовидной кишки	0,2
A16.14.030	Резекция печени атипичная	0,6
A16.14.036	Гемигепатэктомия	0,3
A16.14.036.001	Гемигепатэктомия расширенная	0,1

Приложение 2.

Лекарственные препараты для медицинского применения; наименования специализированных продуктов лечебного питания; перечень используемых биологических материалов для метода симультанной операции у больных раком толстой кишки с метастазами в печени

Международное непатентованное название	Частота назначения	ОДД	ЭКД	Фактически введено штук/флаконов
Пефлоксацин, амп, 5 мл	0,3	800 мг	5600 мг	20
Альбумин человека 10%, 100 мл	0,1	100 мл	300 мл	5
аминокислоты для парентерального питания, фл, 500 мл	0,1	500 мл	1500 мл	4
аминокислоты для парентерального питания, 500 мл	0,4	500 мл	1000 мл	3
Амоксициллин + клавулановая кислота 1,2г	0,3	3,6 г	25,2 г	30
Метамизол натрия 50%-2мл	0,8	4 мл	16 мл	10
Калия хлорид + Натрия ацетат + натрия хлорид 400мл	0,8	400мл	400 мл	2
Железа[Ш] гидроксид декстран, амп, 5 мл	0,1	2 мл	14	7
аминокислоты для парентерального питания 500мл	0,5	500мл	500мл	3
Желатин 500мл	0,5	500мл	500мл	2
Гепарин натрия 5000е/1мл-5 мл	0	5000еД	2000 мл	0
Декстроза 5%-400 мл	0,98	400 мл	800 мл	2
Дифенгидрамин 1%-1 мл	0,5	1 мл	5 мл	5
Натрия ацетат + натрия хлорид 500мл	0,1	500мл	1000мл	2
Флюконазол табл.	0,1	50 мг	50 мг	2
Этамзилат 250мг-2мл	0,2	6 мл	42 мл	21
Дорипенем 500 мг	0,09	1500 мг	31500 мг	30
Мидазолам 1 мл	0,98	0,5мл	1,5мл	3
фамотидин 20 мг	0,3	40 мг	560 мг	20
Калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид+ Натрия ацетат + натрия хлорид 400мл	0,5	400 мл	1200 мл	4
Кетопрофен 2 мл	0,9	4 мл	28 мл	20
аминокапроновая кислота 10%-100 мл	0,1	300 мл	1200 мл	9
фуросемид в/м	0,01	40 мг	80 мг	2
Лидокаин 10%-2мл	0	2 мл	40 мл	0
Калия хлорид + натрия хлорид + натрия фумарат + магния хлорид 400 мл	0,2	400 мл	1200 мл	4
Метронидазол В/В	0,9	300,0 мл	2100,0 мл	30
ропивакаин 1%, фл, 10 мл	0,8	50	50	2
дротаверин в/в 2 мл	0,5	2 мл	10 мл	14
Плазма свежезамороженная	0,02	500 мл	1000 мл	3
Платифиллин 0,2% 1 мл	0,5	1 мл	5 мл	7
пропофол, амп, 20 мл	0,4	80 мл	80 мл	4
Неостигмина метилсульфат 0.05%-1,0	0,97	3 мл	21 мл	30
Тримеперидин 2%-1,0	0,98	3 мл	6 мл	6
Меглюмина натрия сукцинат 400 мл	0,1	400 мл	800 мл	3
Диазепам 10мг-2мл	0,97	2мл	4 мл	2
Этанол 70%	1	30 мл	840 мл	1
Трамадол 2,0мл	1	100мг	500мг	10
Калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид 400 мл	0,1	400 мл	1200 мл	4
Рокурония бромид, фл, 5 мл	1	20 мл	20 мл	4
дроперидол, амп, 2 мл	0,1	2 мл	2 мл	1
фентанил, амп, 2 мл	0,5	2 мл	8 мл	4
Метоклопрамид 2,0мл	0,95	6,0мл	21 мл	30
Ципрофлоксацин в/в	0,3	400 мг	28 мл	20
Севофлуран 250 мл	0,001	250 мл	250 мл	1

Йогексол	0,98	100 мл	100 мл	1	
Орнитин	1	20 г	160 г	32	
Адеметионин	1	0,8 г	4,8 г	12	
Сульбактам+цефоперазон	0,5	6 г	42 г	21	
Октреотид	0,03	0,09	0,27	9	

Расходный материал для операционного блока

№	Наименование расходных материалов на операцию	Количество израсходованных материалов на одну операцию	Кратность применения	Цена за единицу	Сумма
18.	Гемостатик (одноразовый материал на 1 пациента)	2	1	3600,00	7200,00
23.	Аппарат эндоскопический линейный сшивающий с ножом (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	9717,07	9717,07
24.	Кассеты к сшивающему аппарату (одноразовый инструмент на 1 пациента)	2	1	14830,25	29660,50
44.	Ножницы ультразвуковые для лапароскопических операций (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	44895,5	44895,50
48.	Инструмент электролигирующий (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	32412	32412,00
49.	Набор электродов для резекции печени (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	4	16300	16300,00
	Водоструйный хирургический модуль (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	70500,00	70500,00
	Апликатор прямой с отсосом (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	75387,50	75387,50
56	ИТОГО				286072,57

Перечень реактивов для молекулярно-генетических исследований в рамках клинической апробации метода «Метод диагностики метастатического потенциала колоректального рака на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли с целью определения показаний к проведению адьювантного лечения».

Наименование расходных материалов	Цена за единицу
Пробирки 0,2 мл в стрипах	217,51
Контейнер с анодным буфером для капиллярного электрофореза	389,97
Контейнер с катодным буфером для капиллярного электрофореза	537,17
Полимер для проведения капиллярного электрофореза универсальный	1778,57
Формаид для генетического анализатора	146,34
Набор реагентов для проведения секвенирующей реакции	2462,70
Набор для очистки продуктов секвенирующей реакции	2480,17

Олигонуклеотиды (меченный и немеченный)	285,52
Оптически прозрачные планшеты	872,04
Буфер для секвенирования по методу Сэнгера	134,64
Экзонуклеаза I	121,74
Щелочная фосфатаза термочувствительная	51,17
Размерный стандарт	522,73
Смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов	185,25
Обратная транскриптаза	98,80
Ингибитор РНКаз	45,87
Оптически прозрачные планшеты	427,81
Оптически прозрачная пленка	104,68
Наконечники 0,2-10 мкл	328,91
Наконечники до 200 мкл желтые с фаской	88,79
Пробирки объемом 0,2 мл, тонкостенные, с плоской крышкой	154,16
Пробирки микроцентрифужные объемом 0,5 мл	69,37
Пробирки микроцентрифужные объемом 1,5 мл	20,20
Набор для выделения РНК	200,02
HotTaq-полимераза	837,65
Набор реагентов для выделения ДНК из фиксированных формалином и залитых парафином образцов	273,00
Пробирки вакуумные с ЭДТА К3	8,44
Набор праймеров и зондов для исследования экспрессии микроРНК	243,52
Синтетические олигонуклеотиды	592,61
Планшеты тонкостенные для ПЦР .0,2мл,96 луночные с полуюбкой, оптически прозрачные, с баркодом	809,30
Итого	14 489

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода трансанального эндомикрохирургического удаления раннего рака и крупных ворсинчатых опухолей прямой кишки.

A	Информация о пациенте	
1	ФИО	
2	Амбулаторная карта	
3	Стационарная карта	
4	Пол 1 муж 2 жен	
5	Возраст	
6	Индекс массы тела	
7	ASA 1,2,3,4	
8	Отдел с опухолью 1. Слепая 2. Восходящая 3. Печеночный 4. Поперечная 5. Селезеночный 6. Нисходящий 7. Сигма 8. Прямая кишка 9. Мультицентрич 10 Анальный	
9	Опухоль от анальнуса для прямой кишки	
10	Метастазы по сегментам	
11	Количество метастазов	
12	Наибольший размер метастаза	
13	Поражение долей печени 1 правая 2 левая	

	3 билобарное	
14	МТС Легкие 1 нет 2 да	
15	РЭА	
16	СА 19,9	
17	Дата операции	
18	Объем операции 1 экстирпация 2 БАР 3 Передн резекц 4 Резекц сигмы 5 Лев ГКЭ 6 Рез поперч обод 7 Прав ГКЭ 8 Субтот/тот 9 Гартмана 10 Эксцизия	
19	Объем операции на печени 1 нет 2 ПГЭ 3 ЛГЭ 4 РПГЭ 5 РЛГЭ 6 сегмент 7 бисег. 8 трисег 9 бисег.кажд доли 10 резекции	
20	Кровотечение 1 нет 2 да	
21	Лимфоденэктомия 1 нет 2 гепатодуоденальной связки 3 задней панкреатической группы 4 оклочревной и общ печеночной арт группы	
22	Кровопотеря	

23	Пережатие гепатодуоденальной связки	
24	Расстояние до края резекции (см)	
25	Размер первичной опухоли см	
26	Гист. Форма 1. аденокарцинома 2. слизистая аденок 3. перстневиднокл 4. желез.- плоск.кл 5. недиффер. рак 6. плоскоклеточный	
27	Ст. дифф. 1. Высоко 2. Умерен 3. Низко 4. Недиф	
28	Глубина инвазии 1. Слиз 2. Подсл 3. Мыш 4. Субсероз 5. Сероз/адвент	
29	Инвазия в орган 1. инв нет. 2. есть	
30	Инвазия 1 нет 2 Перивазальная 3 Периневральная	
31	T 1 T1 2 T2 3 T3 4 T4	
32	N 1 N0 2 N1 3 N2	

33	Радикальность операции 1 Радикальная 2 Синхр с пече 3 Синхр с внеп 4 Ост в печ 5 Ост не в пече 6. Полож край печени 7. Ост в печне в пе	
34	ЛЛР для прямой кишки	
35	N исследованных лимфоузлов	
36	Количество л\у с МТС	
37	Состояние печеночной ткани 1 норма 2 дистрофия 3 хр гепатит 4 цирроз 5 стеатогепатоз	
38	Внепеченочные метастазы 1 да 2 нет	
39	МТС в л/узлы гепатодуоденальной связки 1 да 2 нет	
40	N исследованных л/у гепатодуоденальной связки	
41	Количество л/узлов с МТС	
42	Расстояние от опухоли до линии резекци 1см	
43	соматические мутации в генахKRAS (2,3,4 экзоны) NRAS (2,3,4 экзоны) BRAF (15 экзон – 600 кодон) Pik3CA (9 и 20 экзон	

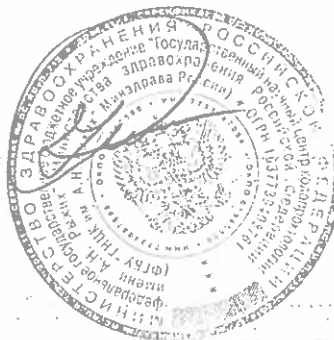
44	экспрессии генов: Zeb1 Zeb2 Vim SFRP2 CDH1 FOXQ1 TNC MACC1 PLS3 CFTR FLNA MUC2 TFF3 Rarres	
45	Послеоперационные осложнения	
46	Тяжесть осложнения по классификации Dindo	
47	Исход 1 жив 2 умер	
48	Смерть дата	
49	Причина смерти не от прогрессирования.	
50	Дата Выписки	
51	Послеопер койко-день	
52	Последняя информация о больном	
53	общая выживаемость	
54	Безрецидивная выживаемость	

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации: «Метод симультанной операции при раке толстой кишки с метастазами в печени» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ
«ГНЦК им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России,
д.м.н., профессор



Ю.А. Шельгин