

## 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 «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России)
2.	Адрес места нахождения организации	123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, 2
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 (499)199-15-67 info@gnck.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод диагностики метастатического потенциала колоректального рака на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли с целью определения показаний к проведению адьювантного лечения
5.	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	число пациентов - 230 человек в 2015 г. – 30 человек в 2016 г. – 100 человек в 2017 г. – 100 человек

## Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 22 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 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., проф. Шелыгин Ю.А.

  
(подпись)  
«12» августа 2015г.



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

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

Метод диагностики метастатического потенциала колоректального рака на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли с целью определения показаний к проведению адьювантного лечения.

- 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 "Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123423 г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2

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

Директор ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» МЗ РФ проф., д.м.н. Шелыгин Юрий Анатольевич, Зам. директора по научной работе д.м.н. Фролов Сергей Алексеевич.

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.**

Предлагаемый метод включает диагностику соматических мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, статуса микросателлитной нестабильности (MSI) и анализ экспрессионного профиля генов в образцах колоректального рака (КРР) для определения молекулярно-генетического подтипа каждой конкретной опухоли. Применение предлагаемого метода позволяет выявить прогностически неблагоприятную группу пациентов и определить показания

к проведению адъювантной таргетной и химиотерапии.

Поскольку колоректальный рак является гетерогенным заболеванием, современные тенденции лечения КРР учитывают молекулярно-генетические характеристики конкретной опухоли. Предлагаемый метод позволяет провести классификацию подтипов КРР с разным прогнозом и чувствительностью к лекарственным препаратам, результаты апробации метода дадут возможность обновления клинических рекомендаций по лекарственному лечению КРР. Метод включает идентификацию молекулярных характеристик образца опухоли каждого конкретного пациента, а именно:

- анализ соматических мутаций (*RAS/BRAF*-статус),
- MSI-статус (опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или микросателлитно стабильные опухоли (MSS)),
- экспрессионный профиль ряда ключевых генов, ассоциированных с развитием эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), адгезивными свойствами клеток, генов-маркеров стволовых клеток и генов-маркеров метастазирования.

Предлагаемый метод позволяет выбирать конкретные лечебные мероприятия в клинической практике и обладает потенциалом в идентификации новых терапевтических мишеней. В настоящее время известно, что в 50-55% опухолей толстой кишки обнаруживаются соматические мутации в генах *KRAS*, *NRAS* или *BRAF*. При наличии мутации определенные препараты таргетной терапии, являющиеся антителами к EGFR и применяемые при лечении метастатического КРР, не только неэффективны, но и по данным ряда исследований приводят к уменьшению показателей выживаемости. Широко обсуждается вопрос о применении адъювантной химиотерапии при КРР стадии IIВ. Определение метастатического потенциала опухоли на основе молекулярно-генетических характеристик может быть основой при выборе тактики лекарственной терапии в таких случаях.

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

В последние годы в России отмечается стремительный рост заболеваемости раком толстой кишки, в тоже время остается актуальной проблема эффективности диагностики и лечения колоректального рака. Значительная доля случаев КРР диагностируется на поздних стадиях и имеет неблагоприятный прогноз. С другой стороны, даже своевременная диагностика КРР и хирургическое вмешательство не позволяют

прогнозировать исход заболевания как благоприятный.

Анализ современных тенденций диагностики и лечения колоректального рака с учетом гетерогенности заболевания показывает необходимость разработки методов персонифицированной медицины. Подходы к решению таких задач основываются на использовании современных знаний и технологий геномики, транскриптомики и протеомики. В области онкоколопроктологии молекулярно-генетические исследования необходимы для адекватного подбора лекарственной и таргетной терапии, мониторинга заболевания. Индивидуализированная тактика лечебных мероприятий основывается на молекулярно-генетических характеристиках опухоли, классификации опухоли по степени злокачественности и метастатическому потенциалу. Такие технологии в России пока находятся на недостаточном уровне развития и внедрения в практическую область здравоохранения.

Метод оценки агрессивности КРР основан на определении мутационного статуса, MSI-статуса и генного профилирования опухоли, что делает возможным выявление прогностически неблагоприятных форм заболевания и выбора тактики персонифицированного лечения. Внедрение такой технологии приведет к улучшению качества онкологической помощи населению, снижению показателей заболеваемости, смертности и инвалидизации.

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

В настоящее время активно развиваются технологии диагностики и лечения КРР с использованием молекулярно-генетических характеристик опухоли. Современные молекулярно-генетические тесты должны с помощью молекулярной классификации опухолей и идентификации мишеней для применения лекарственных препаратов определить механизмы решения вопросов персонифицированной терапии.

Известно, что в клетках КРР возникают соматические мутации в разных генах, приводящие к изменению активности соответствующего белка. К наиболее изученным генам относят *KRAS*, *TP53*, *APC*, *BRAF*. Не менее важными показателями опухолевого роста являются гены, продукты которых влияют на высокую инвазивную способность опухолевых клеток. К формированию метастатического фенотипа клеток КРР приводит изменение активности ряда генов, таких как, например, *CDH1* (E-cadherin), *CDH3* (P-cadherin), *TNC* и ряд других. Опубликованы исследования, послужившие основой для клинических рекомендаций по применению таргетных

препаратов при лечении метастатического КРР. Согласно данным клинических исследований PRIME и FIRE3 всем пациентам с метастатическим колоректальным раком необходимо проведение молекулярно-генетического исследования мутационного статуса генов *KRAS* и *NRAS* до назначения препаратов анти-EGFR терапии. Также в настоящее время разработаны прогностические тесты, основанные на ретроспективном анализе профилей экспрессии генов в злокачественной опухоли толстой кишки. На мировом рынке имеются коммерческие тесты такого типа, например, OncotypeDX™ и ColoPrint®. Они определяют изменения экспрессии относительно небольшого числа генов и направлены на идентификацию больных КРР II стадии с высоким и низким риском рецидива.

Предлагаемый метод предлагает комплексный подход в определении ключевых индивидуальных особенностей опухоли, позволяющих классифицировать подтипы КРР с разным прогнозом и выделять прогностически неблагоприятные случаи даже на ранних стадиях. Метод включает анализ как мутационного статуса опухоли и статуса микросателлитной нестабильности, так и профиля экспрессии генов, в том числе генов-маркеров метастазирования. Особенностью метода является использование новейшей технологии цифровой капельной ПЦР (ddPCR) для обнаружения минорных соматических мутаций в генах *RAS* и *BRAF* и определения внутриопухолевой гетерогенности. Метод также выявляет предиктивные маркеры чувствительности/резистентности к определенным лекарственным препаратам.

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

Известных и потенциальных рисков для пациентов не имеется.

**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. Shelygin Y.A., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Epithelial-mesenchymal transition and somatic alteration in colorectal cancer with

- and without peritoneal carcinomatosis // *Biomed. Res. Int.* 2014. 2014:629496. (ИФ=2.7)
2. Поспехова Н.И., Шубин В.П., Цуканов А.С. и др. Эпителиально-мезенхимальный переход при колоректальном раке разных стадий// *Молекулярная медицина.* 2015. №1. с.34-38. (ИФ=1,215)
  3. Шелыгин Ю. А., Шубин В. П., Фролов С. А. и др. Анализ экспрессии микроРНК miR-200с и miR-145 в колоректальных раках разных молекулярно-генетических подтипов// *Доклады Академии наук.* 2015. Т.463, №4. с.487-491. (ИФ=0.64)
  4. Roesman P., Schlicker A., Tabernero J. et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition // *Int. J. Cancer.* 2013. V. 134(3). P. 552-62 (ИФ = 5.007).
  5. Makrodouli E., Oikonomou E., Koc M. et al. *BRAF* and *RAS* oncogenes regulate Rho GTPase pathways to mediate migration and invasion properties in human colon cancer cells: a comparative study // *Mol. Cancer.* 2011. V. 10. P. 118 (ИФ = 6.107).
  6. Wang J-Y., Wang Y-H., Jao S-W. et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene // *Oncol. Rep.* 2006. V. 16. P. 1245-52 (ИФ = 2.868).
  7. Arrington AK, Heinrich EL, Lee W, et al. Prognostic and Predictive Roles of KRAS Mutation in Colorectal Cancer // *Int J Mol Sci.* - 2012. - Vol.13. №10. - P.12153-68 (ИФ =2.721).
  8. Imamura Y, Morikawa T, Liao X. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers // *Clin. Cancer Res.* - 2012. - Vol.18. №17. - P.4753-4763 (ИФ =8.193).
  9. Neumann J., Wehweck L., Maatz S., et al. Alterations in the EGFR pathway coincide in colorectal cancer and impact on prognosis // *Virchows Arch.* - 2013. - Vol.463. - №4. - P.509-23 (ИФ =2.560).

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

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

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

Целью клинической апробации является валидация современного молекулярно-генетического метода классификации подтипов

колоректального рака на основе молекулярно-генетического портрета опухоли и определение прогностически наиболее неблагоприятных его форм для применения персонализированного лечения, направленного на предотвращение развития отдаленных метастазов и местных рецидивов.

В соответствии с обозначенной целью, поставлены следующие задачи:

1. Создание банка образцов опухолей и нормальной слизистой оболочки толстой кишки.
2. Создание базы данных больных КРР, включающей клинические данные пациентов и патоморфологические характеристики опухолей.
3. Детекция соматических изменений опухолевого генома (гены *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MSI*-статус).
4. Анализ профиля экспрессии генов, продукты которых участвуют в основных путях канцерогенеза, эпителиально-мезенхимальном переходе, являются маркерами метастазирования.
5. Создание на основе полученных совокупных молекулярно-генетических данных классификации КРР, определение прогноза его различных подтипов, определение предиктивных маркеров для назначения адъювантной таргетной и химиотерапии.

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

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

В клинической апробации будут использованы молекулярно-генетические тесты, применяемые для диагностики соматических изменений опухолевого генома. Все использованные применяемые технологии рекомендованы для использования в клинической практике и являются безопасными при использовании. Молекулярные характеристики колоректального рака (наличие/отсутствие соматических мутаций, *MSI-H/MSS*-статус, профиль генной экспрессии) имеют статистически доказанное прогностическое значение,

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

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

Основные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

- наличие/отсутствие соматических мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*;
- количественная оценка субклонов раковых клеток с мутацией;
- статус микросателлитной нестабильности опухоли (MSI-H или MSS);
- профиль экспрессии генов.

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



## 12.3. Описание апробируемого метода.

Метод включает следующие этапы:

- получение биоматериала опухоли из парафинового блока и биоматериала опухоли и нормальной слизистой оболочки толстой кишки из операционного материала под контролем врача-патоморфолога;
- выделение из биообразца ДНК;
- выделение из биообразца РНК;



- проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- определение мутаций в опухоли (наличие/отсутствие) методом прямого секвенирования;
- количественное определение мутаций в опухоли и оценка ее гетерогенности методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR);
- уровень экспрессии генов планируется измерять с помощью ПЦР в реальном времени;
- определение статуса микросателлитной нестабильности будет проводиться методом фрагментного анализа.

Клинический мониторинг пациентов включает проведение МРТ, КТ, УЗИ и колоноскопию первые 3 года после операции с периодичностью раз в полгода.

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

Амбулаторный период с первичной диагностикой и морфологической верификацией опухолевого процесса.

Стационарный период с проведением хирургического лечения (удаление опухоли) и комплексного молекулярно-генетического анализа, назначением адъювантной химио/таргетной терапии больным с неблагоприятным прогнозом.

Период наблюдения с проведением клинического осмотра пациентов, диагностических методов исследования, проводимых каждые 3 месяца после операции в течение первых двух лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3 лет.

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

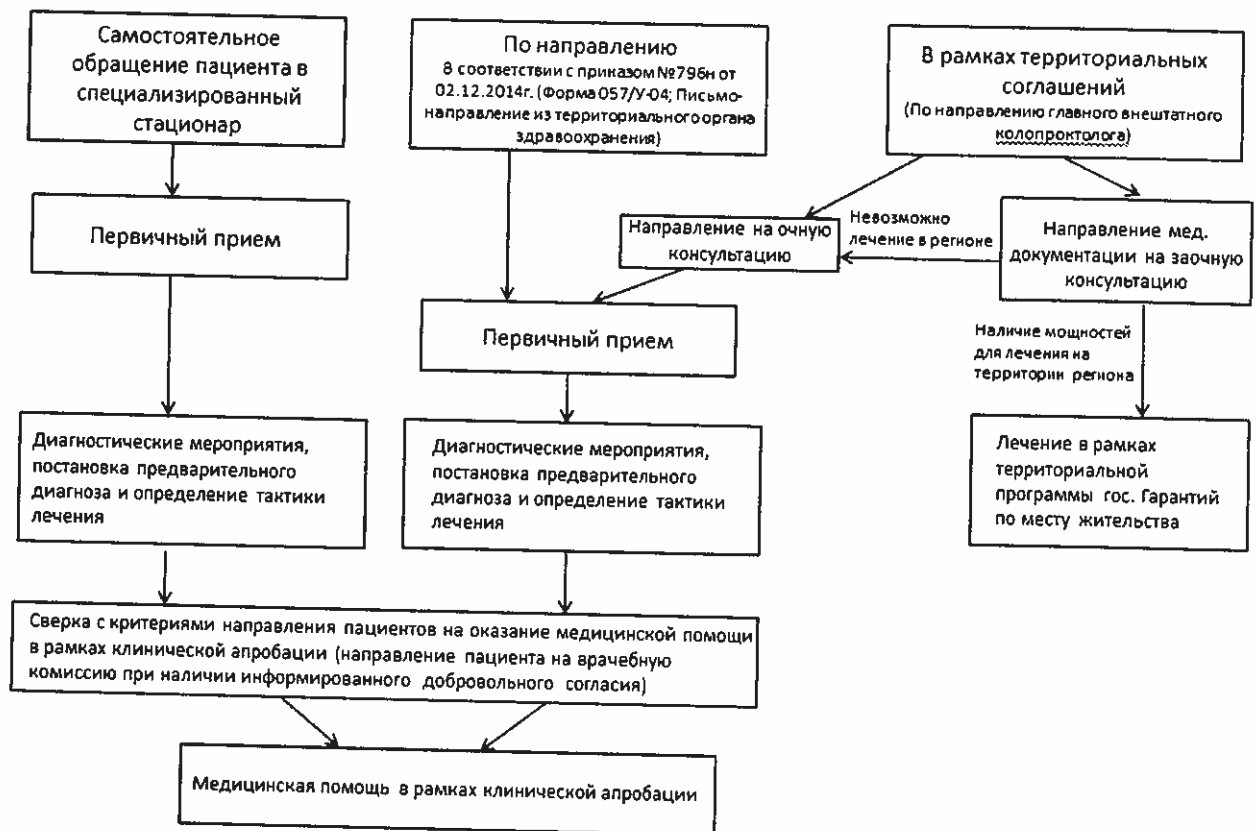
Молекулярно-генетические параметры опухоли: наличие/отсутствие соматических мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*; количественная оценка раковых клеток с мутацией в генах *KRAS/BRAF*; оценка гетерогенности опухоли по наличию 2 и более мутаций; статус микросателлитной

нестабильности опухоли (MSI-H или MSS); экспрессия опухолевыми клетками генов-маркеров эпителиальных, мезенхимальных и стволовых клеток, эпителиально-мезенхимального перехода, генов-маркеров метастазирования.

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

Отбор пациентов будет производиться из числа лиц, направляемых территориальными органами здравоохранения, для оказания специализированной и высокотехнологической помощи в рамках ОМС.

### Принципы отбора пациентов для клинической апробации.



### 13. Критерии включения пациентов.

Пациенты с колоректальным раком.

### 14. Критерии не включения пациентов.

Пациенты после проведения предоперационной химиолучевой или лучевой терапии.

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

Непригодные для анализа образцы опухоли (после несоответствующей стандартам фиксации и гистологической обработки операционного материала, образцы с деградированной РНК/ДНК).

**VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации, амбулаторная, стационарная, плановая. Условия оказания – госпитализация в специализированный колопроктологический стационар.

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

Осуществление амбулаторной, плановой стационарной медицинской помощи в рамках клинической апробации по: анестезиологии и реаниматологии, хирургии, онкологии

(перечень прилагается. 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;**

**названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;**

**и иное.**

(Перечень прилагается. Приложение 2).

**VII. Оценка эффективности**

**19. Перечень параметров эффективности.**

Параметры эффективности:

- Частота местных рецидивов КРР за 3-хлетний период наблюдения за больными в группах больных с разными подтипами КРР
- Общая и безрецидивная выживаемость больных с разными подтипами КРР в течение 3-х летнего периода

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

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

Оценка эффективности прогностических молекулярно-генетических характеристик будет определяться развитием регионарных/отдаленных метастазов и/или местного рецидива, частотой и временем их возникновения в исследуемой группе (в течение 3 лет после проведения операции), определяемых с помощью клинического осмотра пациентов, диагностических методов исследований, проводимых каждые 3 месяца после операции в течение первых двух лет, затем каждые 6 месяцев в течение 3 лет.

## **VIII. Статистика**

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

Данные описательной статистики, представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение. При этом количественные показатели проверяются на нормальность распределения визуально при помощи гистограмм. Для сравнения образцов при нормальном распределении данных используются критерий Стьюдента для парных выборок и U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона в качестве его непараметрического аналога. Для межгруппового сравнения в первом случае применяется критерий Стьюдента для независимых выборок, а во втором - U-критерий. Для сравнения качественных показателей используется  $\chi^2$  критерий Пирсона и тест Фишера. Уровень значимости различий принят равным 0,05 и менее. Во всех случаях используют двусторонние критерии. При корреляционном анализе используется ранговый коэффициент

корреляции Спирмена. Для многофакторного анализа выполняется бинарная логистическая регрессия. Для оценки специфичности и чувствительности метода используется ROC-анализ.

**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.**

Общее количество пациентов, включенных в протокол клинической апробации метода, в 2015-2017 гг. составит 230 человек (90 342 820,1 руб.)

В 2015 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 30 человек (11 783 846,1 руб.), в 2016 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 100 человек (39 279 487 руб.), в 2017 г. в клиническую апробацию метода планируется включить 100 человек (39 279 487 руб.).

#### **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 расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.**

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

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб)
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	85 458.41
Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемых организмом человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых(используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации ст.340	258 063.01
Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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)	49 273.45
из них	
ст.210 расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	16 425.97
<b>ИТОГО</b>	<b>392 794.87</b>

**Количество койко-дней 13**

**Продолжительность операции 4 часов с участием 5 врачей и 3 медсестер**

**Пребывание в анестезиологии и реанимации 1 сутки**

Директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России

д.м.н., проф. Шелыгин Ю.А.

  
 (подпись)  
 2015г.

  
 М.П.

## Приложение 1.

Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) 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».

Код услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
1	2	
<b>1. Класс "А"</b>		
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
A01.20.002	Визуальный осмотр наружных половых органов	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
A01.30.016	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
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	5
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	3
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	3
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	3
A05.19.002	Аноректальная манометрия	1
A06.09.007	Рентгенография легких	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
A08.18.001	Морфологическое исследование препарата тканей толстой кишки	1
A08.18.003	Гистологическое исследование препарата слизистой различных отделов толстой кишки	1
A08.30.006	Просмотр гистологического препарата	1
A08.30.008	Молекулярно-биологическое исследование мутации генов в тканях	1
A08.30.013	Иммуногистохимическое исследование материала	1
A08.30.017	Срочное интраоперационное гистологическое исследование	1
A09.19.011	Исследование кала на наличие токсина кlostридии диффициле (Clostridium difficile)	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
A11.19.010	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 (А, В, 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
A16.18.002	Иссечение толстой кишки, частичное	0,1
A16.18.003	Иссечение толстой кишки с анастомозом "конец в конец"	0,1
A16.18.004	Тотальная колэктомия	0,1
A16.18.004.001	Субтотальная колэктомия	0,1
A16.18.006	Резекция и формирование стомы	0,1
A16.18.015	Гемиколэктомия левосторонняя	0,1
A16.18.016	Гемиколэктомия правосторонняя	0,1
A16.18.017	Резекция поперечно-ободочной кишки	0,1
A16.19.021.010	Передняя резекция прямой кишки	0,1
A16.19.020	Экстирпация прямой кишки	0,1
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 микробактерии	1
A26.01.005	Бактериологическое исследование гнойного отделяемого	1
A26.02.001	Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микробактерии	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 гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
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 M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2)	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
B01.018.001	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-колопроктолога	1
	Определение стоматических мутаций в генах KRAS/NRAS/BRAF (4333,875 руб.)	1
	Исследование MSI по 5 маркерам (3640,455 руб.)	1
	Анализ экспрессии 20 генов (3120,39 руб.)	1
	Определение мутаций в гене KRAS (ddPCR) (3640,455 руб.)	1

Приложение 2.

Лекарственные препараты для медицинского применения;  
наименования специализированных продуктов лечебного питания;  
перечень используемых биологических материалов

Медикаменты

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	
фуроссемид 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	
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	

### Расходный материал для операционного блока

Наименование расходных материалов на операцию	Количество израсходованных материалов на одну операцию	Кратность применения	Цена за единицу (руб.)	Сумма
Циркулярный швигающий аппарат (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	0,7	24717,33	24717,33
Сменные кассеты для линейно-режущего аппарата (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	4943,4	4943,4
Сменные кассеты для сшивающе-режущего аппарата (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	0,7	12583,3	12583,3
Ультразвуковые ножницы (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	43536,5	43536,5
кардиоплегическое устройство с магистралью (одноразовый инструмент на 1 пациента)	1	1	14308,8	14308,8
<b>ИТОГО</b>				<b>100 089,33</b>

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 (руб.)
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 подготовки образцов к цифровой капельной ПЦР	1929,12
Масло минеральное	1482,94
Картриджи и покровные маты	2793,51
Набор планшет для постановки ПЦР и считывания капель	428,10
Пленка для планшета	39,75
Набор для детекции онкогенной мутации типа Гли-12-Асп в гене KRAS человека	363,33
Набор для детекции онкогенной мутации типа Гли-12-Сер в гене KRAS человека	363,33
Набор для детекции онкогенной мутации типа Гли-12-Вал в гене KRAS человека	363,33
Набор для детекции онкогенной мутации типа Гли-13-Асп в гене KRAS человека	363,33
Набор для детекции онкогенной мутации типа Вал-600-Глу в гене BRAF человека	363,33
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 полужобкой, оптические прозрачные, с баркодом	809,30
<b>Итого</b>	<b>22978,73</b>

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента 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».

A	Информация о пациенте	
1	Номер стационарной карты	
2	Номер амбулаторной карты	
3	ФИО	
4	Возраст	
5	Пол	м ж
6	Индекс массы тела	
7	Локализация опухоли	
8	Дата операции	
9	Длительность операции	мин
10	Объем операции	
11	Летальность	Да нет
12	Послеоперационный койко-день	дни
13	Латеральный край резекции (микро)	мм
14	Глубина инвазии опухоли	pTis pT1 pT2 pT3 pT4
15	Количество исследованных лимфоузлов	
16	Количество пораженных лимфоузлов	
17	Лимфатическая инвазия	Да Нет
18	Сосудистая инвазия	Да нет
19	Стадия КРР	



20	Дифференцировка опухоли; особые формы	Высокая Умеренная Низкая Слизистая
21	Статус KRAS	Дикий тип Мутантный тип % клеток с мутацией
22	Статус NRAS	Дикий тип Мутантный тип
23	Статус BRAF	Дикий тип Мутантный тип % клеток с мутацией
24	MSI-статус	MSI-H MSS
25	Характеристика экспрессионного профиля генов (по каждому гену)	Повышена Понижена Не изменена
26	Фенотип опухоли	
27	Сроки развития местного рецидива опухоли	
28	Сроки развития отдаленных метастазов опухоли	

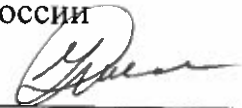
Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

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 метода «Метод диагностики метастатического потенциала колоректального рака на основе молекулярно-генетических характеристик опухоли с целью определения показаний к проведению адьювантного лечения» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России

д.м.н., проф. Шельгин Ю.А.



(подпись)

