

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

Идентификационный № _____

I. Паспортная часть.

- 1. Название:** «Метод лечения пациентов с местнораспространенными опухолями печени и поджелудочной железы с использованием криоабляции в комбинированной терапии».
- 2. Наименование и адрес организации:** ФГБУ "Институт хирургии им. А. В. Вишневского" МЗ России; Москва, ул. Большая Серпуховская, 27
- 3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации:** Ревишвили Амиран Шотаевич – академик РАН, профессор, д.м.н., и.о. директора ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Хирургические методы (радикальные резекции печени; панкреатодуоденальные резекции, резекции пораженной части поджелудочной железы) остаются основным видом лечения опухоли печени и поджелудочной железы. Однако, резектабельность при первичном и метастатическом раке печени не превышает 30%, отсутствуют эффективные методы различных видов химио-, и лучевой терапии и наряду с низкой резектабельностью (менее 20%), остается низкой и 5-летняя выживаемость после радикальных операций при раке поджелудочной железы которая не превышает 10%.

Вопрос о возможностях криохирургии при злокачественных заболеваниях печени и поджелудочной железы в нашей стране только начинает изучаться. В то же время широкое использование криохирургии при альвеококкозе свидетельствует о его эффективности, прежде всего, при нерезектабельных формах рака (Б.И.Альперович 1985г., 2002 г., 2015 г.).

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

Криохирургический метод лечения заключается в локальном воздействии холода (с целью разрушения) на патологически измененные участки органов и тканей. Установлены основные факторы оказывающие поражающее действие на биологические структуры включая злокачественные новообразования при воздействии низких температур (Ханевич М.Д., Манихас Г.М.,2011; StuckeK.,KachlertF 1970).

С учетом частоты распространения злокачественных опухолей печени и поджелудочной железы, их низкой резектабельностью, неудовлетворительностью отдаленных результатов, исключительно важно оценить возможности и внедрение в клиническую практику новых отечественных криотехнологий в лечении злокачественных заболеваний печени и поджелудочной железы.

Имеющийся начальный положительный опыт использования криохирургии позволяет считать, что новые криохирургические технологии позволят занять свое достойное место в лечении злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени как компонент комбинированного лечения.

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

Новизной планируемой научной работы является:

1). Определение показаний к проведению криохирургии первичного и метастатического рака печени:

- использование крио-деструкции при невозможности выполнения резекции печени при тяжелом соматическом состоянии больного, низком функциональном резерве печени, центральной локализации опухоли.

- использование крио-деструкции при резидуальной опухоли во время первичной операции или при выявлении опухолевого узла после проведенной резекции печени при рецидивах опухоли как компонент комбинированного лечения.

2). Определение показаний к проведению криохирургии рака поджелудочной железы:

- при вовлечении в опухолевый процесс магистральных сосудов.

- выполнение циторедуктивных оперативных вмешательств.

3). Определение противопоказаний к проведению криодеструкция рака поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени.

4). Определение оценки иммунологических изменений у пациентов в до- и послеоперационном периоде для разработки иммунных критериев прогноза процедуры деструкции и выявления оптимальных сроков, схемы и алгоритма назначения химио- и др. видов терапии и их эффективность

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

Метод относительно безопасен. Он включает в себя:

Обследование пациента до операции согласно протокола;

1) Доставка пациента в операционную;

2) Анестезиологическое пособие;

3) Лапаротомия/ лапароскопия;

4) Интраоперационное УЗИ;

5) Выполнение процедуры криодеструкции очага поражения в печени,

- а) - использование криодеструкции при невозможности выполнения резекции печени при тяжелом соматическом состоянии больного, низком функциональном резерве печени, центральной локализации опухоли.

- б) - использование криодеструкции при резидуальной опухоли, во время первичной операции или при выявлении опухолевого узла после проведенной резекции печени при рецидивах опухоли как компонент комбинированного лечения.

6). Выполнение процедуры криодеструкции очага поражения поджелудочной железы;

- а) - при вовлечении в опухолевый процесс магистральных сосудов.

- б) - выполнение циторедуктивных оперативных вмешательств.

7). Температурный мониторинг;

8). Отключение аппарата криодеструкции;

9). Доставка пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

К возможным **осложнениям метода** следует отнести подтекание крови из участка криодеструкции при размораживании аппликатора крио- аппарата.

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).

Список работ: литературные источники.

1. Альперович Б.И., Парамонова П.М., Мерзликин Н.В. Крихирургия печени и поджелудочной железы. Томск.-1985.-125с.
2. Альперович Б. И. Достижения криомедицины. – С-Пб.: «Наука», 2001; стр4-21.
3. Альперович Б. И. (под ред.). Крихирургические операции заолеваниях печени и поджелудочной железы. – Москва.: «ГЭОТАР-Медиа». 2015.- 239 стр.
4. Васильев С.А., Крылов В.В., Песня-Прасолов С.Б. и др. Криодеструкция головного мозга млекопитающих в эксперименте.//Нейрохирургия. 2010.№4.Стр.58-64
5. Старков Ю. Г., Вишневский В. А., Шишин К. В., Икрамов Р. З, Ионкин Д. А., Скуба Н. Д. Крихирургия очаговых поражений печени. // Анналы хирургической гепатологии. 2002. Т.2. №2. Стр. 28-34.
6. Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В., ИонкинД.А. Современная методика криодеструкции при метастатических поражениях печени // Материалы III Российско-германского симпозиума "Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. М., 5-6.06.2001.Стр. 149-152.
7. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Крихирургия рака поджелудочной железы. // СПб. «Аграф+». 2011. 226 стр.
8. Цыганов Д.И. Криомедицина. Процессы и аппараты. //Москва. «Сайнс-Прейс». 2011. 303 стр.
9. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Чугунов А.О., Коваленко Ю.А., Кунгурцев С.В., Павлов В.Н., Семенов В.Ю. Возможность применения криодеструкции при злокачественных новообразованиях печени и поджелудочной железы. // Материалы Второй Международной научно-практической конференции «Крихирургия. Современные методы и инновационные технологии». С-Пб.: 2012. 29 июня 2012. Стр. 31-33
10. Crew K.A., Kuhn J.A., McCarty T.M., et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. //Am.J. Surg. 1997. 174. p.614-618.
11. Goering J.D., Mahdi D.M., Niederhuber J.E. et al. Cryoablation and liver resection for colorectal liver metastases. // Am. J. Surg. 2002. 183. p.384-389.
12. Jones R., Tang J., Pathak S. et al. Systematic review of ablation therapies for the treatment of unresectable colorectal liver metastases. // HPB. 2011. 13 (Suppl.2). p. 83-84.
13. Jungraithmayr W., Burger D., Olschewski M., Eggstein S. Cryoablation of malignant liver tumors: results of a single center study. // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2005. N4. P.554-560.
14. Kerkar S., Carlin A.M., Sohn R.L. Long-term followup and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. // Surgery. 2004. 136. p.770-779.
15. Korpan N.N. Hepatic cryosurgery for liver vtfnfstases. Long-term follow-up. // Ann. Surg. 1997. 225. p. 193-220.
16. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. //“Shringer-Verlag. Wien, New York. 2001. 325 p.
17. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. // Technol. Cancer Res. Treat. 2007. 6. p.59-67.
18. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R. Cryoablation of unresectable cancer. //Surgery. 2002. 131. p.463-464.
19. Leyendecker J.R., Dodd G.D. Minimally invasive techniques for the treatment of liver tumors. // Stmin. Liver. Dis. 2001. Vol.21 (2). P.283-291.
20. Rehrig S.T., Marsyall S., Meghoo C. 5-year qualitative results of isolated cryosurgical ablation for hepatic malignancy at Walter Reed Army Medical Center.// Curr. Surg. 2001. 58. p.81-85.
21. Ruers T.J.M., Jager G.J., Wobbes T. Cryosurgery for for the treatment of colorectal liver metastases: long-term results. //Br.J.Surg. 2001. 88. p.844-849.

22. Stucke K., Kachlert F. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver. //Acta Hepatosplenol. 1970; 17(6): 416-422.
23. Vedenkov V.G., Ptucha T.H., Cyganov D.I. et al. Teoreticheskie i eksperimentalnye issledovaniya termodinamiceskich charakteristik gazovoj struji kriogenta, prednaznacenoj dlja krioterapevticeskich vozdeystvij v revmatologii. //Материалы 6-й Международной конференции «Крихирургия. Практические приложения низких температур». 1990. 98 стр.
24. Wallace J.R., Christians K.K., Quiroz F.A. Ablation of liver metastases: is preoperative imaging sufficiently accurate? // J/ Gastrointest. 2001. 5. p.98-107.
25. Warshaw A.L., Castilo C.F. Pancreatic carcinoma. // N. Engl.J.Med. 1992. 326. p.455- 465.
26. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. et al. Clinical experience of cryosurgery on 3580 patients with solid tumors. // Technol.Cancer Res. Treat. 2007. 6. p. 450-458.
27. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. // «World Scientific». 2012. P.903.
28. Zhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Chugunov A.O., Kovalenko U.A. The experience of cryolysis for liver and pancreatic malignancies. //International (Guangzhou) Forum of Cancer Treatment(IFCT). Asian Society of Cryosurgery Foundation Academic Conference. Guangzhou. China. 25-28.05.2012. Compilation of papers. P.59.
29. Zhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Chugunov A.O., Kovalenko U.A., Vetsheva N.N. Cryoablation for liver and pancreatic malignancies. // Hepato-Gastroenterology. Materials of International Conference and the 2-nd IASGO CME Postgraduate Course “The New Horizons in Treatment of Liver and Pancreas Tumors”. Moscow. Russian Federation. 06-07.09.2012. 2012. Suppl.1. Vol.59. p.74.
30. Zhao A.V., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Chugunov A.O., Kovalenko U.A. Application of cryosurgical technology for liver and pancreatic malignancies. // Low Temperature Medicine. 2012. Vol.38. N 2. P. 44.
31. Zhou X.D. Cryosurgery for primary hepatic cancer of 87 patients.//Zhonghua Weike Zazhi. 1992. 39. p.334-336.
32. Zhou X.D., Tang Z.Y., Yu Y.Q. et al. Cryosurgery for primary liver cancer. // Semin. Surg. Oncol., 1998. 14. p.171-174.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Показания к проведению крихирургии рака поджелудочной железы:

1. вовлечение непарных висцеральных магистральных артерий в опухоль.
2. циторедуктивные операции при метастатическом поражении.

Показания к проведению крихирургии первичного и метастатического рака печени:

1. резидуальная/рецидивная опухоль после ранее проведенного оперативного метода лечения или одного из методов локальной деструкции (РЧА, криодеструкции и др.),
2. общие противопоказания к резекции печени (локализация очага в области кавальных или глиссоновых ворот, тяжелое соматическое состояние больного, коагулопатия и т.д.),
3. низкий функциональный резерв печени (цирроз класса «В» (по Чайлду), последствия ПХТ, жировой гепатоз и др.).

Противопоказания к проведению криодеструкции рака поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени:

1. Прорастание (тесный контакт) магистрального сосуда, петли кишки, желчного пузыря, стенки желудка на значительном протяжении.
2. Диссеминация опухолевого процесса.

Предполагающиеся иммунологические исследования предполагают фенотипический анализ различных типов иммунокомпетентных клеток с помощью проточной цитометрии, кислородного метаболизма фагоцитов, иммуноглобулинов крови и т.д.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации.

Улучшение результатов хирургического лечения нерезектабельных форм злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени с использованием новых отечественных криохирургических технологий.

Задачи клинической апробации.

1. Определить показания к хирургическому лечению нерезектабельных форм злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени с использованием новых криохирургических технологий.
2. Обосновать показания и противопоказания к использованию новых криохирургических технологий в хирургическом лечении нерезектабельных форм злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени.
3. Обосновать и создать протокол проведения криодеструкции при раке поджелудочной железы включающий в себя и технологию выполнения.
4. Обосновать протокол проведения криодеструкции при первичном и метастатическом раке печени включающий в себя и технологию выполнения.
5. Выбрать способы проведения адекватного мониторинга с целью контроля установки криозондов и термодатчиков для контроля глубины промерзания опухолевой ткани во время формирования зоны деструкции.
6. Изучить морфологическую картину участков крио-воздействия на опухолевую ткань и на окружающие ткани при использовании криохирургических технологий в хирургическом лечении нерезектабельных форм злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени.
7. Оценить эффективность криовоздействия в хирургическом лечении нерезектабельных форм злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени в отдаленном периоде после операции.
8. Изучить изменения иммунологических показателей у пациентов в до- и послеоперационном периоде для разработки иммунных критериев прогноза процедуры деструкции и выявления оптимальных сроков, схемы и алгоритма назначения химио- и др. видов терапии и их эффективность

IV. Дизайн клинической апробации

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

К настоящему времени установлено, что основными факторами, оказывающими повреждающее действие на биологические структуры при воздействии низких температур, являются:

1. внутри- и внеклеточная кристаллизация воды, сопровождающаяся дегидратацией внутриклеточных структур и биологических мембран в процессе замораживания и размораживания;
2. повышение концентрации электролитов, вызывающее денатурацию субклеточных структур;
3. кристаллизация внутримембранной воды и мембранных структур клетки, в первую очередь ядра, митохондрий и лизосом;
4. механическое повреждение структурных компонентов клетки за счёт внутри- и внеклеточных кристаллизационных процессов.

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;

При проведении криохирургии с помощью аппликатора выделяют 3 зоны воздействия:

1. **зона глубокой заморозки** или прямой криодеструкции, располагается в проекции аппликатора (15 – 40 мм, $t = -180^{\circ}\text{C}$), наибольшее повреждение клеток.
2. **переходная зона** или зона частичного повреждения клеток (10 - 20 мм, t не ниже -50°C), более 50% клеток после оттаивания сохраняют свою жизнедеятельность.
3. **пограничная зона** или зона дегидратации клеток (не более 10 мм, $t = 0^{\circ}\text{C} - -20^{\circ}\text{C}$), охлаждение клеток происходит медленно, кристаллизация в частичном виде наблюдается лишь в межклеточных пространствах, подавляющее большинство клеток в этой зоне при однократном воздействии холода не повреждается.

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

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Протокол проведения криодеструкции при раке поджелудочной железы:

1. За один сеанс возможна обработка опухоли не более, чем из 3 точек;
2. Размеры опухоли - 1-8 см (предпочтительно 1,5-3 см);
3. Оптимальное обезболивание – общая анестезия;
4. Размер рабочей части инструмента выбирается в каждом конкретном случае в зависимости от размеров обрабатываемого очага.
5. Существуют 4 временных режима: мгновенный режим – 10 сек., короткий режим – 1 мин. средний- 3 мин., пролонгированный 5-7 мин. [4,5], которые выбираются в зависимости от того какие органы и структуры прилежат и насколько интимно.
6. Время воздействия не является определяющим фактором, но нежелательно увеличение времени экспозиции более 5 мин.
7. Желателен ультразвуковой контроль для того, чтобы добиться перекрытия зоной «ice-ball» патологического очага.
8. В ходе деструкции необходима четкая фиксация крио-аппликаторов к железе.
9. В ходе активной и пассивной разморозки необходим тщательный контроль за поджелудочной железой, при появлении надрывов необходимо выполнение гемостатических приемов.
10. Необходимо дренирование сальниковой сумки.

Протокол проведения криодеструкции при первичном и метастатическом раке печени:

1. Необходимость и объем мобилизации печени определяется в каждом конкретном случае;
 2. За один сеанс возможна обработка не более 3 очагов;
 3. Размеры 1-5 см (предпочтительно 1,5-3 см);
 4. Оптимальное обезболивание – общая анестезия;
 5. Размер рабочей части инструмента выбирается в каждом конкретном случае в зависимости от размеров обрабатываемого очага.
 6. Время воздействия не является определяющим фактором, но нежелательно увеличение времени экспозиции более 5 мин.
 7. Желателен ультразвуковой контроль для того, чтобы добиться перекрытия зоной «ice- ball» патологического очага.
 8. В ходе деструкции необходима четкая фиксация криозонда к печени
 9. Во время активной и пассивной разморозки необходим тщательный контроль за капсулой печени и опухолью, при появлении надрывов необходимо выполнение гемостатических приемов.
 10. Необходимо дренирование брюшной полости (под- или надпеченочного пространства в зависимости от локализации зоны криовоздействия).
- 12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

Клиническую апробацию метода планируется проводить в течение 24 месяцев.

- 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 клинической апробации.

Пол

Возраст

Диагноз

Размеры образования

Локализация образования

Сопутствующие заболевания

Анестезиологический риск

Время операции

Время криодеструкции

Время разморозки

Интраоперационная кровопотеря

Интраоперационные осложнения

Нахождение в реанимационном отделении

Длительность дренирования брюшной полости

Послеоперационные осложнения

Длительность госпитализации

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

13. Критерии включения пациентов.

Объект исследования: пациенты с местнораспространенными опухолями печени и поджелудочной железы.

1). Больные с нерезектабельными формами злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичным и метастатическим раком печени, которым показана оперативное лечение.

2). Больные ранее оперированные по поводу нерезектабельных форм злокачественных новообразований поджелудочной железы, первичного и метастатического рака печени.

14. Критерии не включения пациентов.

Наличие сопутствующих патологических состояний, требующих одномоментной хирургической коррекции, дополнительного лечения и т.д..

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

1. Сопутствующие заболевания с высоким риском осложнений при выполнении каждой из изучаемых технологий.

2. Сопутствующие заболевания, ограничивающие продолжительность жизни больного.

3. Недоступность пациента для обследования в отдалённом послеоперационном периоде.

4. Отказ пациента от дальнейшего проведения исследования.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь пациентам с местнораспространенными опухолями печени и поджелудочной железы с использованием криоабляции в комбинированной терапии.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Анестезиологическое пособие, использование аппаратуры для криодеструкции, ультразвуковой мониторинг, послеоперационное ведение пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (реанимационное пособие), оценка иммунологического статуса до и после вмешательства с целью определения оптимальных сроков проведения химиотерапии.

№п/п	Название	Кратность
2 1	Сбор анамнеза и жалоб терапевтический	1
2 2	Визуальный осмотр терапевтический	2
2 3	Пальпация терапевтическая	2
2 4	Аускультация терапевтическая	2
2 5	Перкуссия терапевтическая	2
2 6	Измерение роста	1
2 8	Измерение частоты дыхания	5
2 9	Измерение частоты сердцебиения	5
2 10	Измерение артериального давления на периферических артериях	5

2_11	Измерение базальной температуры	10
2_12	Измерение массы тела	2
2_13	Проведение электрокардиографических исследований	5
2_14	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	5
3_49	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	1
3_54	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях поджелудочной железы и печени	1
3_55	Визуальное исследование при заболеваниях поджелудочной железы и печени	1
3_56	Пальпация при заболеваниях поджелудочной железы и печени	1
3_84	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях поджелудочной железы и печени	10
3_183	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
3_210	Назначение лекарственных препаратов в послеоперационном периоде	10
3_211	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде	2
3_212	Взятие крови из пальца	5
3_213	Взятие крови из периферической вены	5
4_3	Рентгенография легких	2
4_108	Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием (с учетом 1 флакона контрастного вещества)	2
7_1	Анализ мочи общий	2
8_1	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4
9_1	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2
10_10	Цитологическое исследование препарата тканей поджелудочной железы и печени	1
11_1	Исследование уровня мочевины в крови	2
11_2	Исследование уровня общего билирубина в крови	2
11_3	Исследование уровня глюкозы в крови с помощью анализатора	3
11_5	Исследование уровня общего белка в крови	2
11_6	Исследование уровня креатинина в крови	2
11_7	Исследование уровня калия в крови	3
11_8	Исследование уровня натрия в крови	3
11_9	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	3
11_10	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	3
11_13	Исследование уровня амилазы в крови	3
11_16	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	2
11_36	Исследование уровня альбумина в крови	2
15_1	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1
15_2	Определение резус-принадлежности	1
15_3	Проба на совместимость перед переливанием крови	1
15_16	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	2

19_1	Катетеризация подключичной и других центральных вен		1
20_1	Эзофагогастродуоденоскопия		1
	Интраоперационное УЗИ		1
21_39	Минимальный мониторинг (40+41)		1
21_42	Мониторинг При ИВЛ (43+44)	повременный	1
21_45	Мониторинг при операциях с возможной кровопотерей (46+47+48)	повременный	1
22_1	Койко-день в отделении реанимации 1 койко-дня		
24_1	Койко-день до операции 2 койко-дня		
24_2	Койко-день после операции 10 койко-дней		
24_165	Криоабляция, биопсия местно-распространенной опухоли печени или поджелудочной железы		1
14_1	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови		4
14_2	Исследование макрофагальной активности (кислородного метаболизма фагоцитов)		4
14_3	Исследование клеточного иммунитета расширенные		4
14_4			
14_5			
14_6			
14_7			
14_8			
14_9			
14_10			
14_11	Исследование HLADR + лимфоциты		4
34_17.1. 17.2.	Гистологическое исследование биоптата тканей поджелудочной железы или печени	1 кусочек	1

18. Лекарственные препараты. Препараты для общей анестезии, препараты для реанимационного пособия.

Декстроза (МНН) 10% - 500 мл	3
Калия хлорид (МНН)4% - 60мл	4
Сульфат магния (МНН)25% - 5мл	4
Инсулин-изофан (МНН) 12 ед	4
Калия хлорид (МНН)4%-10 мл	18
Натрия хлорида раствор сложный (МНН)1000мл	4
Эзомепразол (МНН) 40мг	4
	15
Лорноксикам (МНН) 8мг	
Октреотид (МНН)0,1 мг	9
Кеторолак (МНН) 2,0	21
Амоксициллин+[Клавулановая кислота] (МНН) 1,2	6
Надропарин кальция (МНН) 0,3	6
Орнитин (МНН)	20
Гептрал (МНН)	16
Дротаверин (МНН)2,0 мл	24

Омепразол (МНН) 40 мг	10
Амантадин (МНН) 2,0 мл	6

Медицинские изделия:

- **хирургический этап:** -общехирургический инструментарий;
- **этап криодеструкции:** - аппаратура для криодеструкции, ультразвуковая аппаратура;
- **анестезиологическое и реанимационное пособие:** артериальные и венозные катетеры, катетеры для мониторинга центральной гемодинамики, интубационный набор, перфузоры, датчики для мониторов контроля состояния жизнедеятельности пациента.

VII. Оценка эффективности метода.

19. Перечень показателей эффективности.

Критерием эффективности метода является увеличение продолжительности и качества жизни больного, уменьшение болевого синдрома.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Уменьшение очага поражения.
- Уменьшение времени операции.
- Уменьшение кровопотери.
- Снижение частоты осложнений.
- Уменьшение длительности госпитализации.
- Увеличение экономической эффективности лечения

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

В течение периода госпитализации:

- биохимический анализ крови (до операции, непосредственно после операции и через 24 - 48 часов после операции), ультразвуковое исследование (до операции, интраоперационно, непосредственно после операции), магнитно-резонансная томография (на 3 сутки после операции). Определение иммунологического статуса на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода.
- **Через 30 суток после операции:** анкетирование пациента, ультразвуковое исследование.
- **Через 3 мес после операции:** анкетирование пациента, ультразвуковое исследование.
- **Через 6 мес после операции:** анкетирование пациента, ультразвуковое исследование.
- **Через 1 год после операции:** анкетирование пациента, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.
- **Через 1,5 года-2 года после операции:** анкетирование пациента, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

Показатели эффективности:

- 1). Оценка адекватности проведенного криохирургического лечения.
- 2). Инструментально-морфологическая оценка.
- 3). Длительность стационарного лечения после операции.
- 4). Оценка криохирургического лечения в отдаленном периоде (12, 24 мес.).

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 статистической обработки информации использовали пакет статистических программ, программу для работы с электронными таблицами, комплект статистических программ для биометрической науки, статистический пакет программного обеспечения, предназначенного для медико-биологических наук.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности.

Общее число пациентов -30

2016 год – 10 пациентов.

2017 год – 10 пациентов.

2018 год – 10 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации

Стоимость клинической апробации метода в одном случае составляет 313,7 тыс. рублей. Планируемое количество случаев апробации – 30. Общая стоимость апробации составит 9 411,0 тыс. рублей. В том числе в 2016 году – 10 пациентов на сумму 3 137,0 тыс. рублей, в 2017 году – 10 пациентов на сумму 3 137,0 тыс. рублей, в 2018 году - 10 пациентов на сумму 3 137,0 тыс. рублей (таблица 1 и 2).

ТАБЛИЦА 1. Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (тыс. рублей)
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	92,1
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	158,9

рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации ст.340	
Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	----- --
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)	62,7
из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации ст. 210	18,1
ИТОГО	313,7

ТАБЛИЦА 2. Объемы финансовых затрат на оказание лечения в рамках протокола клинической апробации «Метод лечения пациентов с местнораспространенными опухолями печени и поджелудочной железы с использованием криоабляции в комбинированной терапии» на период 2016-2018 гг.

Стоимость клинической апробации метода «Метод лечения пациентов с местнораспространенными опухолями печени и поджелудочной железы с использованием криоабляции в комбинированной терапии»			
Год апробации	клинической	Число пациентов	Сумма (в рублях)
	2016	10	3 137 000,00
	2017	10	3 137 000,00
	2018	10	3 137 000,00
	Всего	30	9 411 000,00

Директор
ФГБУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского» МЗ РФ
академик РАН



А.Ш. Ревитшвили.