

ИИН/БИН

061 140 007 608

Заказчик: ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан»
010000, г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік Ел, 8
ИИК KZ92 0701 01KS N000 0000
РГУ «Комитет Казначейства Министерства финансов РК»
БИК ККМFKZ2A
КБЕ 11

Исполнитель: НАО «Национальный научный кардиохирургический центр»
010000, г. Нур-Султан, район Есиль, пр. Туран, 38
ИИК KZ38 9650 3F00 0995 8782
АО «ForteBank»
БИК IRTYKZKA
КБЕ 16

Договор № 156/36-21-23 от «7» апреля 2021 г.

200 640 016 118

АКТ ВЫПОЛНЕННЫХ РАБОТ (ОКАЗАННЫХ УСЛУГ)

По НИР по темам: 1) **ИРН AP09259271** «Полиморфизм генов и чувствительность к новым оральным антикоагулянтам у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в казахской популяции»
2) **ИРН AP09258870** «Инновационные пути решения органозамещающих технологий в лечении сердечной и дыхательной недостаточности»

Номер документа	Дата составления
Акт № 2	09.12.2021

ИРН	Наименование работ (услуг) (в разрезе их подвидов в соответствии с календарным планом, технической спецификацией, заданием, графиком выполнения работ (услуг) при их наличии)	Срок /дата выполнения работ (оказания услуг)	Сведения об отчете о научных исследованиях, маркетинговых, консультационных и прочих услугах (дата, номер, количество страниц) (при их наличии) /выполненных работах, достигнутых результатах	Единица измерения	Выполнено работ (оказано услуг)		
					количество	цена за единицу	стоимость
1	2	3	4	5	6	7	8
ИРН AP09259271	Раздел календарного плана: № 1. Проведение литературного обзора. Разработка дизайна исследования	Июль 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана договора был проведен литературный обзор для определения круга генов, определяющих межиндивидуальную чувствительность к дабигатрану этексилату и ривароксабану (апиксабану). Был разработан дизайн исследования и определено техническое обеспечение реагентами и калибраторами для лабораторных и генетических исследований. По данной тематике исследования на основе международной базы данных научных публикаций PubMed, MEDLINE, Web of Science проводился обзор литературы с использованием ключевых слов: фармакогеномика ривароксабана (апиксабана) и дабигатрана этексилата, полиморфизм генов и чувствительность к новым оральным антикоагулянтам. Наиболее перспективным в клинической практике инструментом персонализированного подхода к назначению ЛС является фармакогенетическое тестирование, т.е. процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ.	Услуга	1	2 357 965	2 357 965

Фармакогеномика признана новой областью в изучении прямых пероральных антикоагулянтов. Исследование всего генома (GWAS), выявление соответствующих генетических локусов и генетических вариантов (SNP) и их влияния на метаболизм лекарств и межиндивидуальную вариабельность является предметом ее изучения.

Раскрытие механизмов генетического детерминирования чувствительности к прямым пероральным антикоагулянтам может предоставить ключи к персонализации терапии на основе специфических для пациента генетических вариантов, а также повысить эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов в общей популяции.

На сегодняшний день проведен ряд исследований, показавших, что различные аллельные варианты генов CYP2C9 и VKORC1 существенно влияют на метаболизм лекарства, его биодоступность, индивидуальную вариабельность концентраций активного метаболита дабигатрана в крови. И соответственно данные аллели могут быть детерминантой побочных эффектов, таких как кровотечения. При изучении связи с кровотечением было установлено, что CYP2C9 SNP (single nucleotide polymorphism) rs2244613 связан с более низким риском любого кровотечения у пациентов, принимавших дабигатран и со стойким снижением риска обширных кровотечений. Таким образом, изучение полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1 может оказаться полезным для выбора дозы дабигатрана и ривароксабана (апиксабана).

В настоящее время уже создана фармакогеномная база данных RhaPharmacogenomics. Knowledge Implementation (<http://www.rhapmgkb.org>), в

		SNPrs2244613. В то время как генотипы СТ + ТТ связаны с уменьшением концентрации дабигатрана у людей с фибрилляцией предсердий по сравнению с генотипом ССв сочетания с SNP rs4148738 (PharmGKBdata). Согласно исследованиям Gouin-Thibault I., Delavenne X., Blanchard A., et al. наиболее перспективными для изучения влияния генетической предрасположенности на фармакокинетические параметры новых оральных антикоагулянтов являются аллельные варианты системы эстераз (CES1, CES2) и р-гликопротеина (ABCB1), которые могут изменять метаболизм и фармакокинетику препаратов и следовательно выступать в роли определяющего фактора в развитии побочных эффектов, в особенности кровотечения. Наиболее перспективными генетическими вариантами для CES1 выступают rs8192935, rs2244613, rs71647871, для р-гликопротеина (ABCB1) - rs4148738, rs1045642, rs2032582, rs1128503 (Vandell A.G., Lee J., Shi M., et al.).					
Раздел календарного плана: № 2 Формирование базы пациентов на основании данных лабораторно-инструментальных исследований, физического осмотра	Июль – ноябрь 2021 г.	База формируется на основании полученных данных анкетирования, лабораторно-инструментальных заключений, физического осмотра согласно критериям включения: • Пациенты с неклапанной ФП; • Пациент должен быть проинформирован о сути и характере исследования и дать письменное информированное согласие; • Возраст от 18 до 75 лет, обоих полов по следующим категориям: физиологические показатели антропометрии (рост, вес, ВМД), демографические показатели для идентификации и модификации факторов риска (курение, употребление алкоголя и родословно-					

		генетологическое древо для определения генетических и паратипических заболеваний), показатели анамнеза жизни с общепатогенетическими сведениями, анамнеза заболевания (перенесенные заболевания и присутствие инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца, атеросклероза, тромбоза, сахарного диабета I и II типа, аллергических заболеваний, онкологических заболеваний; бесплодия, менструального цикла, приема оральных контрацептивов, самопроизвольных выкидышей/неразвивающихся беременностей, осложнений во время предыдущих беременностей, нарушений сперматогенеза, наличия детей, случаев рождения детей с умственной отсталостью, хромосомной аномалией или врожденными пороками развития); показатели основных клинических диагностических методов: (ЭКГ, ХМЭКГ, ЭХОКГ, ЧПЭХОКГ, КТ сердца- по показаниям) и дополнительных клинических диагностических методов (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма), показатели семейно-наследственного анамнеза и аллергологического анамнеза. Разработанная форма анкетирования соблюдая принципы Находящейся клинической практики РК ГСР СТ РК 1616-2006. Количество включенных пациентов на данный момент – 70. Работа продолжается.				
Раздел календарного плана: № 2.1 Осмотр и сбор жалоб у пациентов, обратившихся на	Июль – ноябрь 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана договора проводится работа по проведению осмотра и сбора жалоб у пациентов, обратившихся на прием к врачу кардиологу или аритмологу с диагнозом фибрилляция предсердий для верификации				

прием к врачу или кардиологу аритмологу с диагнозом фибрилляция предсердий			диагноза. Пациенты отбираются в исследование согласно критериям включения и исключения. Проводится обследование пациентов с проведением стандартных исследований - определение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови. Диагноз верифицируется на основании данных электрокардиограммы, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, эхокардиографии и чреспищеводной эхокардиографии. При сборе анамнеза и жалоб пациента были выявлены следующие показатели: из 70 исследуемых пациентов, 48 пациентов имели жалобы на учащенное сердцебиение, сопровождаемое одышкой, слабостью, не купируемые медикаментозно. 22 пациентов чувствовали периодические перебои в работе сердца, купируемые медикаментозно, быструю утомляемость. Для оценки симптомов ФП используется модифицированная шкала Европейской ассоциации ритма сердца. Проводится физикальный осмотр и сбор жалоб у пациентов с диагнозом «неклапанной фибрилляции предсердий». Во время осмотра у 51 пациентов был выявлен аритмичный пульс. У 19 пациентов выявлен правильный пульс, только по данным ЭКГ имелись зафиксированная фибрилляция предсердий. Работа будет продолжена.				
Раздел календарного плана: № 2.2 Проведение		Июль – ноябрь 2021 г.	Согласно ожидаемому результату договора проводятся инструментальные исследования: ЭКГ, ХМЭКГ, ЭХОКГ, ЧПЭХОКГ, КТ сердца (при необходимости) для верификации диагноза.				

	инструментальных исследований: ЭКГ, ХМЭКГ, ЭХОКГ, ЧПЭХОКГ, КТ сердца (при необходимости)	Определяются показания и противопоказания для оперативного вмешательства. Диагностика ФП основывается на выявлении типичной ЭКГ-картины: абсолютно нерегулярные интервалы зубцов R-R и отсутствие отчетливых R-волн при записи поверхностной ЭКГ. признаки фибрилляции предсердий, вариабельность интервала между двумя возбуждениями предсердий (при их наличии) с интервалом менее 200 мс (более 300 в мин.). У пациентов с ТИА или ишемическим инсультом скрининг ФП начинался с регистрации краткой ЭКГ и продолжено длительным мониторингом ЭКГ в течении не менее 72 часов. Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) поможет выявить аритмию, в случае невозможности регистрации ее на ЭКГ в покое, зафиксировать и определить длительность приступов аритмии, контроль частоты ритма, влияние физической нагрузки на частоту сердечного ритма, зарегистрировать и измерить общее число и продолжительность пауз ритма сердца. Пациенты отбираются в исследовании согласно критериям включения и исключения. Критерии включения: • Пациенты с неклапанной ФП; • Пациент должен быть проинформирован о сути и характере исследования и дать письменное информированное согласие; • Возраст от 18 до 75 лет, обоих полов. Критерии исключения: • Масса тела более 100 кг; • Аллергические реакции к изучаемым препаратам; • Язвенная болезнь в анамнезе;				
--	---	---	--	--	--	--

		• Недавнее оперативное вмешательство; • Хронические заболеваний в стадии обострения; • Клапанная ФП; • Хроническая патология печени и почек, сопровождающаяся нарушением их функции; • Онкологические заболевания; • Острые заболевания; • Острые инфекционные заболевания; • Прием любых лекарственных препаратов в течение последних 8 дней; • Психические заболевания. алкоголизм, наркомания, табакокурение; • Недисциплинированность, несоблюдение больничного режима; • Участие в другом исследовании. Получены предварительные результаты анализа собранной клинической информации. ЭКГ – ритм фибрилляции предсердий. ХМЭКГ: основной ритм фибрилляция предсердий. Максимальная ЧСС 112-135 уд/мин. Средняя ЧСС 73-90 уд/мин. Минимальная ЧСС 40-64 уд/мин. ЭХОКГ: КДО-78-123 мл, КСО-30-40мл, ФВ 53%-60%, ЛП размер (по длинной оси) 3,7-4,5 см, Объем ЛП-65-80 мл, Клапанный аппарат без особенностей. ЧПЭХОКГ: Тромбов в УЛП и полостях сердца не выявлено. Клапанный аппарат без особенностей. Работа будет продолжена.				
Раздел календарного плана: № 2.3 Проведение лабораторных исследований: ОАК,	октябрь – ноябрь 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана договора проводится работа по проведению лабораторных исследований включенных пациентов: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови. Биохимическое исследование крови (билирубин,				

ОАМ, биохимический анализ крови.			АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, креатинин). Проведено: Общий анализ крови - при поступлении, при ухудшении состояния, в динамике при патологических отклонениях, перед выпиской. Общий анализ мочи - при поступлении, при ухудшении состояния, в динамике при патологических отклонениях и перед выпиской. Следовательно, сформируется представление общего соматического статуса пациентов с фибрилляцией предсердий. Получены предварительные результаты анализа собранной клинической информации. ОАК: гемоглобин-139-161 г/л, эритроциты-4,4-5,5х10¹²/л, тромбоциты-176-270х10⁹/л, лейкоциты-4,6-8,2х10⁹/л, гематокрит-45-50%. ОАМ: без патологий. БХАК: креатинин-0,73-1,14мг/дл, мочевины-25-49мг/дл, билирубин общ-0,3-0,8мг/дл, билирубин пр-0,7-0,2мг/дл, Холестерин-2,8-4,3ммоль/л, АЛТ-17-49 ЕД/л, АСТ-13-21 ЕД/л, К-3,5-4,5 ммоль/л, натрий-137-142ммоль/л. Коагулограмма: ПВ-10-19с, ПИ-48-100%, МНО-0,9-1,7, АЧТВ-32-49с, Фибриноген-2,3-4,3г/л. Работа будет продолжена.					
Раздел календарного плана: № 2.4 Определение чувствительности к дабигатрану этексилату и ривароксабану (апиксабану).		октябрь – ноябрь 2021 г.	Проводится работа по забору крови для определения чувствительности к дабигатрану этексилату и апиксабану у пациентов, включенных в исследование. Были заключены договора на закупку реагентов и калибраторов необходимых для определения чувствительности к дабигатрану этексилату и апиксабану. Данные реагенты и калибраторы полностью были поставлены. На данный момент проводится определение чувствительности к дабигатрану этексилату и апиксабану. На данный момент, при изучении					

		индивидуальной вариабельности концентрации НОАК у пациентов с неклапанной ФП, определены следующие показатели: Максимальная концентрация дабигатрана в среднем 104,1 нг/мл (от 10,25 нг/мл до 300 нг/мл), минимальная концентрация дабигатрана в среднем 53,7 нг/мл (от 6,4 нг/мл до 131 нг/мл). Максимальная концентрация апиксабана в среднем 157,4 нг/мл (от 46,4 нг/мл до 455,4 нг/мл), минимальная концентрация апиксабана в среднем 92,9 нг/мл (от 22,5 нг/мл до 199,5 нг/мл). Работа продолжается и конечные результаты будут представлены после полного завершения набора пациентов. Примечание: необходимо отметить, что в начале проекта было принято коллективное решение ВНК поменять ривароксабан на апиксабан, т.к. эти коагулянты являются препаратами одной группы и их механизм действия идентичен. Причиной этому послужило отсутствие реактивов гемостаза на ривароксабан и нужно было дополнительно их приобрести. Более того, в НАО «Национальный научный кардиохирургический центр» вместо оригинального ривароксабана используется дженерик, а в анализаторе для гемостаза был уже доступен оригинальный препарат апиксабана.				
Раздел календарного плана: № 2.5 Создание регистра генетических вариаций генов, кодирующих чувствительность к дабигатрану и ривароксабану	октябрь – ноябрь 2021 г.	Проводится работа по забору крови для SNP-генотипирования ДНК у пациентов с ФП и определению распространенности мутаций в популяции. Был заключен договор с поставщиками реагентов и наборов для генотипирования. Были проведены работы по подготовке технической базы. В настоящее время проводится генотипирование по шести полиморфизмам генов CYP2C19 и ABCB1. На данный момент,				

(апиксабану)			промежуточные результаты показали, что в гене CSE1 (полиморфный маркер rs8192935) распределение генотипов происходит следующим образом: AA -38,5%; AG – 50%; GG – 6%. Распределение гена CSE1 (rs2244613) состоит из генотипов TT- 15,4%; GT- 59,6%; GG- 25%. Ген ABCB1 (rs4148738) показал следующие промежуточные результаты: CC- 17,31%; CT – 44,23%; TT- 38,46%. Ген ABCB1 (rs1045642) имеет показатели AA -11,54%; AG – 53,85%; GG – 34,61%. В гене ABCB1 (rs2032582) распределение генотипов происходит следующим образом: AA - 25%; CA – 36,54%; CC – 38,46%. Ген ABCB1 (rs1128503) содержит в себе AA -40,38%; AG – 34,62%; GG – 25%. Работа по созданию регистра генетических вариаций генов, кодирующих чувствительность к дабигатрану и ривароксабану (апиксабану) на основе полученных данных в работе и будет завершена после полного набора пациентов. Работа продолжается.				
Раздел календарного плана: № 4 Подготовка публикаций, докладов, разработка методических пособий		Июль – ноябрь 2021 г.	Согласно ожидаемому результату договора проводится сбор материалов для написания научных публикаций. Информационный поиск производится в базах данных Pubmed, Embase, MEDLINE, и Web of Science с использованием ключевых слов: кардиология, аритмология, генетика, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия. На данный момент, готовится обзор по данной теме для подачи в журнал PLOS. Работа будет продолжена.				

	Раздел календарного плана: № 5 Формирование промежуточного и заключительного отчетов	Июль – ноябрь 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана проводится подготовка заключительного отчета.				
ИРН AP09258870	Раздел календарного плана: № 1. Обзор литературы по лечению пациентов с сердечной и легочной недостаточностью с применением инновационных технологий	Июль 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана договора № 156/36-21-23 от 07 апреля 2021 года (далее – Договор) проводится работа по подготовке литературного обзора по лечению пациентов с сердечной и легочной недостаточностью с применением инновационных технологий. В процессе поиска литературы были использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Google scholar, Scisearch library, Research gate. Критерии поиска были не ограничены. Мы использовали следующие стратегии поиска в PubMed (MeSH Terms: Всего было найдено 54 источников, после фильтрации для последующего анализа отображены 49 источников. Согласно данным пациенты в критическом состоянии, поступающие в отделение интенсивной терапии демонстрируют высокий уровень смертности, который обычно вызывает сердечная, легочная недостаточность и сепсис. Первоначальная дисфункция органа приводит порочному кругу, ведущий к постоянному негативному взаимодействию органов и прогрессирующему ухудшению синдрома [Ronco C, et al.]. Взаимодействие сердечно-почечного нарушения могут прямо и косвенно воздействовать на дисфункцию в сердечно – легочной системы, который имеет различные клинические подтипы	Услуга	1	10 647 974,1	10 647 974,1

			[VAD] и полностью искусственное сердце), экстракорпоральная поддержка (система рециркуляции молекулярных адсорбентов). Все эти методы в настоящее время используются в отделе интенсивной терапии в передовых клиниках мира, однако мало информации об их взаимодействии с другими системами поддержки искусственных органов. Были получены результаты обзора литературы лечения пациентов с сердечной и легочной недостаточностью с применением инновационных технологий; работа завершена.				
Раздел календарного плана: № 1.1. Обзор литературы ЭКМО пациентов с применением экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа		июль 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана Договора проводится обзор литературы в международных базах данных научных публикаций PubMed, MEDLINE, Web of Science с использованием ключевых слов: ЭКМО пациенты с применением экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа при дыхательной и сердечной недостаточности. В процессе поиска литературы были использованы следующие поисковые системы: PubMed, Google Scholar, Cochrane's library, Research Gate. Критерии поиска были не ограничены. Мы использовали следующие стратегии поиска в PubMed (MeSH Terms: Всего было найдено 68 источников, после фильтрации для последующего анализа отображены 36 источников. На сегодняшний день ЭКМО используется при многих критических состояниях, ранее приводящих к летальному исходу [Kellum JA, et al.]. По последним данным показания на имплантацию ЭКМО расширены, и пациенты в				

			критическом состоянии ранее смертельные получили время для восстановления [Kellum JA, et al., Husain-Syed F, et al., Ronco C, et al.], следовательно, заболеваемость у больных ЭКМО очень высока. В последние годы появились новые устройства и новые методы экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК), направленные как раз на эффективное удаление этой группы веществ. К ним относятся: селективные гемосорбенты для удаления цитокинов на основе сополимера стирола и дивинилбензола – CytoSorb (CytoSorbents Corporation, США), HA330 (Jafton Biomedical Co., Ltd, Китай). CytoSorb был одобрен для использования при гипербилирубинемии и миоглобинуемии [Napp LC, et al.]. По данным исследований интенсивная терапия при тяжелых течениях дыхательной и сердечной недостаточности COVID-19, должна быть сосредоточена на поддерживающее лечение. Около четверти пациентов госпитализируются в отделения интенсивной терапии, 10-17% требуют инвазивной механической вентиляции и 2-4% венозно-венозной и венозно-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (VV/VV-A ЕСМО). Данные клинического исследования [Gruda MC, et al.] подтверждают техническую эффективность экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа в извлечении циркулирующих цитокинов из крови. Клинические исследования [Salabro MG, et al, Napp LC, et al, Akil A, et al.] показывают что экстракорпоральный цитокиновый адсорбер и гемоперфузионный картридж также безопасно интегрированы в				
--	--	--	--	--	--	--	--

		систему ЭЖМО. Первый опыт адсорбции цитокинов у пациентов с COVID-19 на ЭЖМО предполагает [Rieder M, et al.], что адсорбция цитокинов может привести к более выраженному снижению ИЛ-6 после начала ЭЖМО по сравнению с пациентами, лечившимися без адсорбера. Однако база данных о существенном влиянии на клинически значимые конечные точки остается слабой, а доказательства из рандомизированных исследований в сравнении групп экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа отсутствуют. Эффект при лечении адсорбентам имеет некоторые основные механизмы воздействия, и необходимо изучение других механизмов воздействия для пояснения точной роли и преимущество в отдельных случаях. В этом контексте, лечение экстракорпоральным цитокиновым адсорберам и гемоперфузионным картриджами, по-видимому, приводит к улучшению целостности эндотелия, о чем свидетельствует воздействие на эндотелиальные клетки в сыворотке пациента с сепсисом до и после гемoadсорбции [Rimmelé T, et al.]. Полученные результаты литературного обзора подготовлены для публикаций. Работа по поиску литературы касательно ЭЖМО пациентов с применением экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа была завершена в июле 2021 года.				
Обзор литературы по	Раздел календарного плана: № 1.2.	июль 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана Договора проводится обзор литературы в международных базах данных научных публикаций PubMed,			

септическим пациентам с применением экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа			MEDLINE, Web of Since с применением следующих ключевых слов: применение экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа у септических пациентов, пациентов с эндокардитом. Интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-1b является провоспалительным цитокином связанным с неблагоприятным исходом при тяжелом сепсисе по данным Hotchkiss RS, et al. По данным плотного исследования случай-контроль Diab M, et al. было изучено высвобождение воспалительных и вазоактивных медиаторов до, во время и после кардиохирургического вмешательства у пациентов с ИЭ в сравнении с нефункционными заболеваниями. Было выявлено статистически значимое повышение концентрации цитокинов во время и после искусственного кровообращения (далее - ИК) у пациентов с ИЭ, также госпитальная летальность была выше в группе ИЭ (35% и 5%). В исследовании Vetradi MN, et al. были изучены данные 37 пациентов перенесших плановую операцию с ИК, которые случайным образом распределены в группу гемoadсорбции или в контрольную группу. По результатам исследования снижения уровня цитокинов после вмешательства не наблюдалось, тем не менее, авторы сообщили о сильных межиндивидуальных различиях в уровнях цитокинов среди пациентов (все пациенты из группы низкого риска). Авторы Roli EC, et al. провели рандомизированное исследование по изучению цитокинового адсорбера и у 30 кардиохирургических пациентов, по результатам не было выявлено различий в уровнях цитокинов. Экстракорпоральный гемоперфузионный картридж				
---	--	--	---	--	--	--	--

		изучался в нескольких когортах в контексте воспалительных состояниях, таких как сепсис. По данным результатов использования гемоперфузионного картриджа не вызывает побочных эффектов. Кроме того, в разных когортах было отмечено заметное снижение медиаторов воспаления. По данным исследования Huang et al. где оценивается эффективность картриджа у 44 септических пациентов. Сравнивались пациенты с дополнением картриджа со стандартным лечением. По результатам улучшался уровень воспалительных цитокинов, гемодинамических показателей, сократилась продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (12,4 и 3,1 дней). Снижена продолжительность механической вентиляции, кроме того снизилась 28-дневная смертность (28% и 66,7%) и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Были получены результаты обзора литературы по септическим пациентам с применением экстракорпорального цитокинового адсорбера и экстракорпорального гемоперфузионного картриджа; работа завершена.				
Раздел календарного плана: № 2. Рекрутинг пациентов на ЭЖМО и/или септических больных с использованием экстракорпорального адсорбера и гемоперфузионного	октябрь – ноябрь 2021 г.	По данному разделу календарного плана, согласно ожидаемому результату договора проводится рекрутинг пациентов и распределение на 3 группы в зависимости от диагноза: ЭЖМО и/или септические больные с использованием экстракорпорального адсорбера и гемоперфузионного картриджа и контрольная группа. Были проведены исследования исходного состояния пациентов.				

картриджа в зависимости от диагноза		Критериями включения в данную группу являлись: пациенты, находящие на ЭКМО поддержке с гемодинамической поддержкой с вазопрессорами, уровень прокальцитонина $\geq 0,15$ нг/мл, инвазивный гемодинамический мониторинг. Также критериями исключения являлся возраст пациента <18 лет, острая печеночная или почечная недостаточность непосредственно перед имплантацией ЭКМО, отказ пациента от участия в исследовании. Работа будет продолжена.				
Раздел календарного плана: № 2.1. Обследование пациентов, верификация диагнозов и другие процедуры	октябрь – ноябрь 2021 г.	Согласно ожидаемому результату договора проводиться обследование пациентов для верификации диагнозов. Пациенты в отделении ОАРИТ с клинической картиной септического состояния, с признаками гипоперфузии: сывороточный лактат > 2 ммоль/л, низкое насыщение центральной венозной крови кислородом (ScvO₂) ($<70\%$) или высокое ScvO₂ ($> 85\%$), метаболический ацидоз, олигурия, высокий уровень венозного и артериального CO₂, (CO₂ > 50 мм. рт. ст.); Гемодинамическая поддержка с вазопрессорами и/или тониками; Уровень прокальцитонина $\geq 0,15$ нг / мл; Инвазивный гемодинамический мониторинг были включены в исследование. Пациенты в возраст <18 лет, беременность (положительный результат теста hCG); хирургическое вмешательство в контексте с септическим кровотоком; IV стадия сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; острый коронарный синдром; острые гематологические злокачественные				

		новообразования; иммуносупрессия, системная стероидная терапия (> 10 мг преднизолона / день); вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и СПИД; пациенты с донорскими органами; тромбоцитопения (< 20.000 / мл); пациенты с более 10% площади поверхности тела пораженных ожогами третьей степени были исключены с исследования. Пациенты по группам: - Группа вмешательства №1 с использованием экстракорпорального цитокинового адсорбера: подгруппа А - пациенты на ЭКМО $n=0$; подгруппа В - пациенты с сепсисом $n=3$ - Группа вмешательства №2 с использованием экстракорпорального гемоперфузионного картриджа: подгруппа С - пациенты на ЭКМО $n=0$; подгруппа D-пациенты с сепсисом $n=3$. - Группа контроля без использования экстракорпорального адсорбера: подгруппа Е - пациенты на ЭКМО $n=0$; подгруппа F-пациенты с сепсисом $n=3$.				
Раздел календарного плана: № 2.2. Изучение непосредственных клинических результатов после применения адсорбента пациентам	октябрь – ноябрь 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана договора проводится работа по изучению непосредственных клинических результатов после применения адсорбента пациентам после имплантации ЭКМО. Работа будет продолжена.				

после имплантации ЭКМО				
Раздел календарного плана: № 2.3. Изучение непосредственных клинических результатов после применения адсорбента для септических больных	октябрь – ноябрь 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана договора проводится работа по изучению непосредственных клинических результатов после применения адсорбента для септических больных. Осуществляется сбор клинической информации, а также получены предварительные результаты. Клинические результаты данных сравнительная характеристика пациентов с сепсисом, у которых был установлен экстракорпоральный гемоперфузионный цитокиновый адсорбер Jafton (подгруппа D) (n=3) и CytoSorb (подгруппа B) (n=3), а также контрольная (подгруппа F) (n=3), продемонстрированы далее: по сравнению возраста в группе экстракорпоральный гемоперфузионный цитокиновый адсорбер Jafton (группа 1) средний возраст в группе экстракорпоральный гемоперфузионный цитокиновый адсорбер CytoSorb (группа 2) (n=3) и в контрольной группе (n=3) был умеренно выше (50,51 и 62), соответственно. Другие прогностические факторы риска как пол (мужской:женский) 2:1, 2:1, и 2:1, индекс массы тела (кг/м²) 29,4(1,9), 33(2,1), и 33,6 (3,0), шкала APACHE II 15, 11, и 15, EuroScore II 2,8, 2,2, и 2,4 соответственно в группах были одинаковые между группами. Параметры ИК длительность (мин) – 201, 98, и 73, кросс (мин) 135,50, и 49 соответственно в группах. Получены предварительные результаты анализа собранной клинической информации. Показатели лабораторных данных как ИЛ - 6 до установки адсорбента в сравнении группах были 17, 271 и 1922 и после 37, 147 и 2239, СРБ (mg/L)		

			2.9,5.7 и 11 до и 8.9, 7.5 и 35 после, уровень прокальцитонина (mg/L) 0.4, 0.1, и 0,1 до и после 0.5, 1.1 и 0,17, уровень лактата 1.2, 2.1 и 2.1 ммоль/л до и после 1.0 и 1.7 ммоль/л, соответственно в группах В и D. Дозы кардиотонической поддержки (мкг/кг/мин) первые 24 часа статистически не различались в сравнении между группами Jafon, CytoSorb и контрольный добутамин 6.5vs7.2vs5, соответственно. Среднее время (стандартное отклонения) длительность нахождения на ИВЛ 24(23) часов, 60(30) и 144(26) часов в группах, соответственно. Средняя (область распространения) длительность нахождения в ОАРИТ 2(0.8) дней в 1 группе и 12 (4) дней во 2 группе и 10 дней в третьей группе. Среднее продолжительность пребывания в стационаре 26(14) дней в 1 группе и 24(4) дней во 2 группе, 20 дней в третьей группе. <i>Выживаемость</i> В первых двух группах на 30 день выживаемость была 100%, а в третьей контрольной группе выживаемость 30%. В группе контроля у 2 пациентов развились полиорганная недостаточность. Работа будет продолжена.				
	<i>Раздел</i> календарного плана: № 5. Формирование промежуточного и заключительного отчетов	октябрь – ноябрь 2021 г.	По данному разделу, согласно ожидаемому результату календарного плана подготовлен промежуточный отчет.				
				Итого	2	x	13 005 939,10

Сведения об использовании запасов, полученных от заказчика:

Договорная цена по договору на 2021 год составляет – 37 159 826 (тридцать семь миллионов сто пятьдесят девять тысяч восемьсот двадцать шесть) тенге.

Сумма аванса перечисленная исполнителю – 18 579 913 (восемнадцать миллионов пятьсот семьдесят девять тысяч девятьсот тринадцать) тенге.

Ранее заактивированная сумма по выполненным работам – 24 153 886,90 (двадцать четыре миллиона сто пятьдесят три тысячи восемьсот восемьдесят шесть) тенге 90 тын.

Суммы фактических расходов, произведенных Исполнителем для выполнения указанных видов работ – 13 005 939,10 (тринадцать миллионов пять тысяч девятьсот тридцать девять) тенге 10 тын.

Сумма требуемая к перечислению Исполнителю – 3 715 982,60 (три миллиона семьсот пятнадцать тысяч девятьсот восемьдесят два) тенге 60 тын.

Сдал (Исполнитель): И.о. Председателя Правления НАО «Национальный научный кардиохирургический центр»  Бекбосынова М.С.  подпись М.П.	Принял (Заказчик): Заместитель председателя ГУ «Комитет науки МОН РК»  Орынбеков Д.Р.  подпись Дата подписания (принятия) работ _____ М.П. _____ 14 АЕН 2021
---	---

