



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

1 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

1. Объект экспертизы	Определение процента сенсибилизации HLA-антителами методом проточной цитометрии
2. Заявитель	РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан
3. Заявленные показания	- трансплантация солидного органа
4. Компараторы, применяемые в РК	Определение HLA-антител на основе лимфоцитотоксического теста (30 072 тенге)
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Проточная цитометрия является современным методом, позволяющим определить процент сенсибилизации сывороток антителам и проводить тест на идентификацию HLA-антител по классам I и II. Состоит из 5 этапов: 1) связывание антител присутствующих в образце к HLA-антителам на микросферах; 2) инкубация исследуемых образцов; 3) промывка; 4) мечение исследуемых образцов; 5) считывание образцов. Предварительная стоимость проведения метода на одного пациента – 58 877, 6 тенге.
6. Специалисты/Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть: 1) наличие обученного персонала по проведению методики, наличие сертификатов об обучении, прохождении мастер-классов на рабочем месте и (или) зарубежом; 2) наличие необходимой материально-технической базы.
7. Результаты ОМТ	Метод проточной цитометрии обладает более высокой чувствительностью в сравнении с методом комплемент-зависимой цитотоксичности. По специфичности во включенных в экспертизу исследованиях явных преимуществ и недостатков в сравнении с альтернативным методом не выявлено. Для достижения лучших показателей в определении процента сенсибилизации сыворотки HLA-антителами рекомендуется использование проточной цитометрии в комбинации с методом КЗЦ.

1. Описание заболевания

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков.

Трансплантация солидного органа (печени, поджелудочной железы, почек, сердца, легких и тонкой кишки) является важным и единственным способом лечения в терминальной стадии органной недостаточности¹.

¹ Jacob, M., French, J., & Manas, D. (Basic outline of solid organ transplantation. // In V. Bhattacharya & G. Stansby (Eds.), Postgraduate Vascular Surgery: The Candidate's Guide to the FRCS (pp. 298-316).



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 299 от 16.09.2019	2 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

В качестве фактора риска можно отметить то, что состояние больного может ухудшиться из-за длительной продолжительности предтрансплантационного периода. Для большинства видов трансплантации солидных органов спрос превышает предложение и приводит к необходимости создания листа ожидания для пациентов, которые не могут сразу получить орган. Также лица, нуждающиеся в трансплантации, должны пройти процедуру оценки, которая включает медицинскую и психосоциальную оценку².

1.2. Популяция (характеристика, количество).

Распространённость/заболеваемость.

На основе рабочих данных Глобальной обсерватории по донорству и трансплантации (ГОДТ) ВОЗ, которые были проанализированы за период с 2008 года и далее по 104 странам, на которые приходится практически 90% общей численности населения, был сделан вывод о том, что в мире ежегодно осуществляется 100 800 пересадок солидных органов: 69 400 пересадок почек (46% от доноров при жизни), 20 200 пересадок печени (14,6% от доноров при жизни), 5 400 пересадок сердца, 3 400 пересадок легких и 2 400 пересадок поджелудочной железы³.

В Европе за 2018 год проведено в общей сложности 44 219 операций по трансплантации, из них по пересадке почек – 27 789, печени – 10 504, сердца – 2 809, легких – 2 183, поджелудочной железы – 801, в процентном соотношении на миллион человек составило 35.71%, 13.45%, 3.6%, 2.8% и 1.03%, соответственно⁴.

По данным НПО США UNOS (Объединенная сеть обмена органами) в 2019 году количество людей, нуждающихся в трансплантации жизненно важного органа, достигло 113 379 человек. В период с января по июнь текущего года проведено 19 513 операций по трансплантации. В 2018 году проведено 21 167 операций по трансплантации печени, 8 250 операций – по трансплантации почек, 3 408 – по трансплантации сердца, 2 530 – по трансплантации легких, 192 больным проведена пересадка поджелудочной железы и 32 больным – сердечно-легочная трансплантация⁵.

В Канаде более 4 500 больных ожидают донорство органа, из них за один год могут умереть 260 человек, не дожидаясь трансплантации. Каждый год в лист ожидания по трансплантации вносятся более 1 600 нуждающихся. 76% канадцев из листа ожидания нуждаются в пересадке почки. Далее из органов наибольшим спросом в пересадке пользуются печень, 10%; легкие, 6% и сердце, 4%. В среднем пациент из листа ожидания ждет необходимую операцию 4 года⁶.

Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511997297.028 -
https://www.researchgate.net/publication/287906745_Basic_outline_of_solid_organ_transplantation

² Kuntz, K., Weinland, S. R., & Butt, Z.. Psychosocial Challenges in Solid Organ Transplantation. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 22(2-3), 122-135. (2015) <https://doi.org/10.1007/s10880-015-9435-6>

³ <https://www.who.int/transplantation/gkt/statistics/ru/>

⁴ <http://www.transplant-observatory.org/summary/>

⁵ <https://unos.org/data/transplant-trends/>

⁶ <http://www.theorganproject.net/transplantation-statistics/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

3 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

Согласно анализу деятельности Центров трансплантаций на соответствие индикаторам оценки работы за 2017-2018 годы, представленному РГП на ПХВ «Республиканский центр по координации трансплантации и высокотехнологичных медицинских услуг» МЗ РК (от 9 ноября 2018 года)⁷:

Трансплантация	Количество выполненных трансплантаций в год	Выживаемость
АО «Национальный научный кардиохирургический центр»		
сердца	2017 г. - 19 2018 г. - 8	86%
легких	2017 г. - 6 2018 г. - 0	67%
АО «Национальный научный медицинский центр»		
почки	2017 г. – 32 2018 г. – 0	100%
печени	2017 г. – 5 2018 г. – 0	100%
Филиал Корпоративного фонда “University Medical Center” «Национальный научный центр материнства и детства»		
почки	2017 г. – 8 2018 г. – 6	100%
печени	2017 г. – 1 2018 г. – 1	100%
АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии»		
почки	2017 г. – 55 2018 г. – 71	98%
печени	2017 г. – 15 2018 г. – 7	95%
АО «Национальный научный центр им. А.Н. Сызганова»		
почки	2017 г. – 53 2018 г. – 31	100%
печени	2017 г. – 29 2018 г. – 17	88%
ГКП «Городская больница скорой медицинской помощи» акимата г. Шымкент		
почки	2017 г. – 16 2018 г. – 32	97%
печени	2017 г. – 5 2018 г. – 3	87%
ГКП на ПХВ «Актюбинский медицинский центр», г. Актобе»		
почки	2017 г. – 12 2018 г. – 4	100%

⁷ <https://transplant.kz/images/Journal-1-8-2018.pdf>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

4 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

печени	2017 г. – 6 2018 г. – 1	71%
--------	----------------------------	-----

В Отчете о деятельности службы трансплантологии РК в страновой офис ВОЗ для ежегодного вопросника Глобальной обсерватории по донорству и трансплантации по итогам работы за 2017 год указано, что в РК имеется 24 актуальных и эффективных посмертных доноров, из них 13 мужчин и 11 женщин в возрасте 15-59 лет и старше. Число живых доноров почки – 165, печени – 52. По состоянию на 31 декабря 2017 года в Листе ожидания количество активных пациентов, нуждающихся в пересадке почки – 2465, печени – 325, сердца – 102, легких – 4⁸.

1.3. Последствия для общества, нагрузка на бюджет.

Wong G. et al. (2012) провели исследование, в котором сравнили выживаемость и экономические преимущества трансплантации почки и диализа у людей разных возрастов и с сопутствующими заболеваниями. По результатам исследования, трансплантация умершего донора с сопутствующими заболеваниями или без, обеспечивает прирост выживаемости от 6 месяцев и более в сравнении с трехлетней выживаемостью пациентов, оставшихся на диализе со средним коэффициентом добавочной эффективности (ICER) менее \$50,000/LYS и приводит к снижению расходов, связанных с диализом⁹.

В обзоре по психосоциальным вызовам до и после трансплантации органа Karl-Heinz Schulz и Sylvia Kroencke (2015) приведены стресс-факторы до пересадки солидного органа. Отмечено, что при терминальной стадии органной недостаточности страх смерти, внутренние конфликты и неуверенность в своевременной трансплантации являются преобладающими эмоциональными раздражителями пациента и могут привести к ухудшению его состояния.¹⁰

Таким образом, данные свидетельствуют о том, что своевременная трансплантация приводит к уменьшению как прямых, так и косвенных издержек со стороны государства, а также к улучшению качества жизни пациентов и их близких.

2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане

2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее.

В клинических протоколах диагностики и лечения по трансплантации легких (2017), печени (2017), почки (2017), сердечно-легочного комплекса (2017) и сердца (2017) в числе диагностических мероприятий наряду с определением специфичности лейкоцитарных антител и наличия донор-специфических антител методом флуоресцентной цитометрии включены *перекрестная проба на совместимость «кросс-*

⁸ Там же.

⁹ Wong G. et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. // PLoS One. 2012;7(1):e29591. doi: 10.1371/journal.pone.0029591. Epub 2012 Jan 18. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22279541>

¹⁰ Schulz H., Kroencke S. Psychosocial challenges before and after organ transplantation // Transplant Research and Risk Management. 4 August 2015 Volume 2015:7 Pages 45–58. - <https://doi.org/10.2147/TRRM.S53107>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№ 299 от 16.09.2019	5 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

матч» серологическим методом и определение в крови уровня (процента сенсибилизации) лейкоцитарных антител методом ИФА.

2.2. Стоимость/Затраты.

По Приказу МЗ РК от 5 сентября 2018 года № КР ДСМ-10 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги, оказываемые в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования»¹¹:

Определение HLA-антител на основе лимфоцитотоксического теста - 30 072 тенге;

Определение уровня сенсибилизации-процента HLA-антител в образце сыворотки методом ИФА – 39 203 тенге.

2.3. Недостатки.

Метод комплемент-зависимой цитотоксичности (КЗЦ) может быть использован для определения ограниченной специфичности антител, но результаты часто выражаются в виде процентной доли панели, на которую реагируют образцы (% панель-реактивных антител: % ПРА). Данный термин имеет ограниченный характер и в настоящее время не рекомендуется его применение, так как % ПРА полностью зависит от состава панели, используемой для тестирования. Если у пациента моноспецифическое антитело к специфичности, которая является общей в популяции и используется рандомная панель, то % ПРА будет высоким, но если панель тщательно отобрана для включения редких и общих специфичностей, значение % ПРА для того же антитела может быть низким. Кроме того, значения % ПРА не могут быть сопоставлены между панелями или лабораториями. Также выявляются только комплементсвязывающие антитела и чувствительность метода зависит от жизнеспособных мишениевидных клеток и используемой пробы кроличьего комплемента. Данные факты указывают на низкую чувствительность метода КЗЦ¹².

По сравнению с КЗЦ ИФА является более чувствительным методом определения HLA-антител, но имеет потенциальный недостаток, заключающийся в том, что он не различает комплементсвязывающие антитела от некомплементсвязывающих антител¹³.

3. Вмешательство

3.1. Необходимость внедрения.

Вышеперечисленные недостатки методов определения HLA-антител обуславливает необходимость внедрения метода с высокой чувствительностью. Внедрение таких современных методов анализа открывает новые возможности в выявлении антилейкоцитарных антител.

¹¹ <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1800017353>

¹² Susan V.Fuggle, Craig J.Taylor Histocompatibility in Kidney Transplantation // Kidney Transplantation–Principles and Practice (Seventh Edition) 2014, Pages 142-160. - <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4096-3.00010-6>

¹³ Tait BD (2016) Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients – Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. *Front. Immunol.* 7:570. doi: 10.3389/fimmu.2016.00570 - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00570/full>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

6 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации.

Данная методика позволяет одновременно определять несколько мишеней (аналитов) в одном образце. В этом методе используют полистироловые микросферы, несущие на своей поверхности антигены HLA, к которым добавляют исследуемую сыворотку. В состав микросфер интегрированы два флуорофора в различной концентрации. В случае наличия в сыворотке антител на поверхности микросфер образуется комплекс антиген-антитело, затем в систему вносят конъюгат (анти-IgG человека, меченные фикоэритрином). Измерение проводят с помощью проточного анализатора.

Этапы метода проточной цитометрии:

1 этап. Связывание антител присутствующих в образце к HLA-антigenам на микросферах. Раскачивается необходимый объем исследуемой сыворотки и реагенты, содержащие микросферы в соответствии с инструкцией производителя.

2 этап. Инкубация исследуемых образцов. Длительность инкубации 30 минут при комнатной температуре в темноте.

3 этап. Промывка. После каждого последующего этапа проводится отмывка исследуемой сыворотки буферным раствором.

4 этап. Мечение исследуемых образцов. К каждому образцу добавляется раствор конъюгата фикоэритрина с козьими антителами к человеческому IgG, перемешивается и повторяются 2 и 3 этапы.

5 этап. Считывание образцов. Реактивность исследуемой сыворотки оценивается по флуоресцентному сигналу от каждой микросферы. Все данные нормализуются по результатам, полученным при тестировании негативной контрольной сыворотки. Реактивность тестируемого образца вычисляется на основании значений интенсивности флуоресценции. Значения интенсивности флуоресценции от каждой микросферы равны значениям от этих частиц, поделенным на интенсивность флуоресценции негативного контроля микросферы¹⁴.

Показания

Проточная цитометрия позволяет анализировать несколько параметров клетки одновременно. Некоторые из параметров данной технологии описаны ниже:

- функциональный анализ для определения биологической активности внутри клеток, такой как генерация активных форм кислорода, изменения митохондриальной мембранны во время апоптоза, скорость фагоцитоза в маркированных бактериях, содержание нативного кальция и изменение содержания металла в ответ на лекарственные препараты и другие;

- определение жизнеспособности клеток после добавления патогенных организмов или лекарственных препаратов. Любое нарушение целостности клеточной мембрany

¹⁴ Стандартизированная операционная процедура применения нового метода диагностики, лечения и медицинской реабилитации РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

7 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

может быть определено с помощью красителей, которые могут проникать в проколотую клеточную мембрану. Флуоресцентные зонды, такие как бис-оксонол, могут связываться с белками, находящимися в клеточной мемbrane, что позволяет идентифицировать различные стадии некроза;

- определение апоптоза и некроза. Изменения в плазматической мембране и формы клеток могут быть оценены с помощью проточной цитометрии;
- анализ клеточного цикла¹⁵.

Сведений по противопоказаниям к проведению проточной цитометрии не обнаружено.

3.3. История создания, различные модели/версии/модификации.

Проточная цитометрия была применена впервые для определения лейкоцитарных антител у пациентов, нуждающихся в трансплантации органа, в 1995 году. В 1997 году в городе Остин (Техас, США) начали производить необходимое оборудование первого поколения. Разработчиком данной технологии является американский ученый в области трансплантологии, профессор хирургии в Медицинской школе Калифорнийского университета Пауль Терасаки. Он изучал гуморальные теории отторжения трансплантата, согласно которым лейкоцитарные антитела вызывают отторжение аллотрансплантата. Его открытие сыграло огромную роль в развитии определения гистосовместимости в области трансплантации.

3.3 Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть:

1) наличие обученных специалистов (специалистов лаборатории иммунологического типирования тканей (HLA-лабораторий), а также специалистов с высшим медицинским образованием, имеющий сертификат по следующим специальностям: трансплантолог, гематолог, нефролог, гепатолог, кардиолог);

2) наличие необходимой материально-технической базы:

- наличие помещений, согласно требованиям приказу и.о. Министра национальной экономики Республики Казахстан от 15 апреля 2015 года № 338 «Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к лабораториям, использующим потенциально опасные химические и биологические вещества».

- наличие перечня оборудования:

№	Наименование	Количество
1.	Мультиплексный анализатор цитометр LABScan3D	1
2.	Мини-центрифуга/вортекс Комбиспин "FVL-2400N"	2
3.	Центрифуга для микропробирок	1
4.	Термошайкер TS-100 для микропробирок	1
5.	Вортекс-шайкер (Mix Mate)	4

¹⁵ <https://www.news-medical.net/life-sciences/Flow-Cytometry-Methodology-Uses-and-Data-Analysis.aspx>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

8 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

6.	Центрифуга планшетная (320R Universal)	1
7.	Шейкер терmostатированный PST 60	2

3.4 Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления.

Необходимость внедрения метода проточной цитометрии заключается в возможности прогнозировать возникновение ранней реакции отторжения трансплантата до появления гистологически подтвержденного анализа посредством биопсии и сокращения количества применяемых инвазивных методов исследования в несколько раз, так как ранняя и качественная на пред и пост трансплантационном этапе является залогом долгосрочного функционирования трансплантата.

Наличие побочных явлений не выявлено.

3.5 Опыт использования в мире (какие производители).

Во многих исследовательских центрах мира проточная цитометрия является рутинным методом определения HLA-антител благодаря своей высокой чувствительности.

3.6 Опыт использования в Казахстане.

Метод проточной цитометрии включен в клинических протоколы диагностики и лечения по трансплантации легких (2017), печени (2017), почки (2017), сердечно-легочного комплекса (2017) и сердца (2017).

3.7 Затраты/Стоимость.

По информации, представленной Заявителем, предварительная стоимость проведения метода на одного пациента ≈ 58 877, 6 тенге.

4 Поиск доказательств

4.1 Поиск (Ключевые слова).

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: “flow cytometry” and “solid organ transplantation”.

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 306 источников.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2008 по 2018 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. Так как высококачественных исследований найдено не было, повторный поиск был произведен без ограничения дизайна исследований. При поиске исследований по экономической эффективности без применения фильтров публикаций по исследуемой теме не обнаружено.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

Популяция,	пациенты, нуждающиеся в трансплантации солидного органа
-------------------	---



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

9 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

пациенты	
Вмешательство	проточная цитометрия
Альтернативное вмешательство	- метод комплемент-зависимой цитотоксичности - мултиплексный анализ на платформе Luminex
Исходы	- чувствительность - специфичность
Источники	- исследования

В итоге были отобраны исследования путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.





Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 299 от 16.09.2019

Страница

10 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

4.2 Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

Ayna TK. et al. (2013) в своем исследовании сравнили результаты методов КЗЦ и проточной цитометрии (ПЦ) до трансплантации трупной почки. 47 кандидатов на трансплантацию почки, протестированных на кросс-матчинг, включали 10 пациентов на трансплантацию трупных донорских органов. Клетки селезенки использовались в качестве источника лимфоцитов для всех кросс-матчинговых тестов. Соотношение клеток Т и В, выделенных из селезенки, составило 38.8% и 34.8%, соответственно. Степень конкордантности двух методов составила 76.6% с 23.4% дискордантных результатов. 4.2% были позитивными КЗЦ, но негативными ПЦ; 191% негативными КЗЦ, но позитивными ПЦ. Согласно авторам, результаты позитивной КЗЦ, но негативной ПЦ обусловлены процедурой промывки комплексов антиген-антитело в ПЦ. Также полагается, что до трансплантации почки необходимо осуществить как минимум два метода для кросс-матчинга. КЗЦ обнаруживает иммуноглобулины G1 (IgG1) и IgG3, являющимися критическими для отторжения. ПЦ способна выявить все субгруппы IgG благодаря своей высокой чувствительности. Как результат, оба метода являются предпочтительными стратегиями для обнаружения ДСА¹⁶.

Baranwal AK. et al. (2017) провели сравнительный анализ значений средней интенсивности флуоресценции (СИФ) донор-специфических антител (ДСА), основанной на мултиплексном анализе на платформе Luminex (ЛМ) с результатами методов КЗЦ и ПЦ у живых доноров при трансплантации почек. Образцы сыворотки крови 116 первичных реципиентов, ожидающих почечной трансплантации, были протестированы на наличие антидонорных антител методами КЗЦ и ПЦ с их соответствующими донорами, а также на наличие ДСА к HLA с использованием чувствительного анализа гранул одночного антигена (ГОА). Ни один из пациентов, имеющих класс 1 ДСА к HLA со значениями СИФ<1000, не показал положительный ответ на Т-клеточную ПЦ или КЗЦ, тогда как в группе со значениями СИФ между 1000 и 3000, 54% ответили положительно на ПЦ, но ни один на метод КЗЦ. В группе со значениями СИФ>3000, 95% случаев были положительными на ПЦ. Между тем, в данных группах со значениями СИФ между 3000 и 5000, только 36% были положительными на кросс-матчинг КЗЦ, а в группе с СИФ>7000 – 90%. На основе полученных результатов, авторы заключили, что предельное значение СИФ в 3000 для ГОА-основанном анализе ЛМ значительно коррелируют с ПЦ, тогда как значения СИФ в 7000 и выше показали положительный кросс-матчинг КЗЦ. Предельное значение СИФ, полученное в качестве суррогатного маркера для методов КЗЦ и ПЦ, поможет устранить ограничения различных техник, основанных на клетках¹⁷.

¹⁶ Ayna TK. et al. Comparison of complement-dependent cytotoxic and flow-cytometry crossmatch results before cadaveric kidney transplantation // *Transplant Proc.* 2013 Apr;45(3):878-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.083. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622576>

¹⁷ Baranwal AK. et al. Comparative analysis of Luminex-based donor-specific antibody mean fluorescence intensity values with complement-dependent cytotoxicity & flow crossmatch results in live donor renal transplantation // *Indian J Med Res.* 2017 Feb;145(2):222-228. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_222_16. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639599>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

№ 299 от 16.09.2019

Страница

11 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

В исследовании Peräsaari J.P. et al. (2018) проведено сравнение прогностической ценности виртуального кросс-матча с тремя техниками, используемыми в клинической лаборатории для определения предельных значений ДСА с лучшей прогнозируемостью: ПЦ, КЗЦ и ЛМ. В кросс-матчинге использовалось 288 образцов сыворотки, взятых у 235 пациентов. Из 83 кросс-матчингов, проведенных против ДСА, лучшие результаты показал метод ПЦ (83%). ЛМ и КЗЦ показали 71% и 66%, соответственно. Низкий коэффициент КЗЦ в определении ДСА объясняется недостаточностью чувствительности. В соответствии с заключением авторов, лучшая корреляция наблюдается между ПЦ и виртуальным кросс-матчингом¹⁸.

Koçyılğıt AÖ. et al. провели сравнительное исследование (2019) методов ПЦ, КЗЦ и ЛМ для предтрансплантационной оценки пациентов, нуждающихся в трансплантации почки от родственника или умершего донора. Типирование ткани HLA 1120 пациентов было протестировано с использованием последовательного специфического олигонуклеотидного зонда с низким разрешением. ПЦ и ЛМ выполнены в соответствии с инструкцией от производителя. Тест КЗЦ проводился согласно стандартной процедуре. В качестве статистической значимости установлена $P < .05$. ПЦ, КЗЦ и ЛМ проведено 58.2% ($n = 652$), 91% ($n = 1019$) и 55.4% ($n = 620$) пациентам. Средний возраст пациентов и доноров составил 43.81 ± 13.634 и 44.63 ± 15.308 , соответственно. По результатам исследования определены статистически значимые различия между ПЦ/КЗЦ, ЛМ/КЗЦ и ПЦ/ЛМ ($P < .0001$), хотя была и умеренная корреляция между ними (для класса I $r = .599$, $r = .693$, и $r = .507$; для класса II $r = .546$, $r = .471$, and $r = .495$, соответственно). Авторами отмечено, что КЗЦ может обнаружить только комплементсвязывающие донор-специфические антитела и, тем самым, привести к ложным отрицательным показателям. Метод ПЦ не может различить анти-HLA-антитела от не-HLA-антител, хотя более чувствительный и специфичный, чем метод КЗЦ. Эффект прозоны является наиболее распространенным ограничением метода ЛМ, который считается самым чувствительным и специфичным среди указанных 3 методов. Авторы пришли к выводу, что для устранения ограничений и увеличения показателя успешных трансплантаций необходимо использование как минимум 2 методов¹⁹.

Цель исследования Güleç D. et al. (2019) заключалась в сравнении чувствительности и специфичности методов ПЦ, КЗЦ и ЛМ по отношению к анализу ГОА. В исследовании протестировано 69 высокочувствительных пациентов с панель-реактивными антителами класса I и/или класса II с помощью ПЦ. Образцы сыворотки были перекрестно сопоставлены с клетками здоровых добровольцев 3 методами, а результаты оценены согласно HLA и группам перекрестно-реагирующих эпитопов (ГПРЭ). По результатам исследования, чувствительность была выше у ПЦ (Т-клеточная)

¹⁸ Peräsaari J.P. et al. Donor-specific HLA antibodies in predicting crossmatch outcome: Comparison of three different laboratory techniques. // Transpl Immunol. 2018 Feb;46:23-28. doi: 10.1016/j.trim.2017.11.002. Epub 2017 Nov 20. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29157597>

¹⁹ Koçyılğıt AÖ. et al. A Comparative Study: Flow Cytometry, Complement-dependent Cytotoxicity, and Luminex Methods. // Transplant Proc. 2019 May;51(4):1027-1028. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.110. Epub 2019 Feb 8. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31101165>



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

12 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

(0.91) и ЛМ класса I (0.87). Специфичность метода КЗЦ лимфоцита периферической крови (1.0) была лучше по сравнению с остальными 2 методами (0.33 и 0.57, соответственно). Чувствительность ЛМ класса II (0.88) была лучше остальных методов (0.42 для КЗЦ и 0.82 для ПЦ (В-клеточная)). Специфичность КЗЦ (В-клеточная), ПЦ (В-клеточная) и ЛМ класса II была одинаковой (0.44, 0.44 и 0.33, соответственно). Результаты ГПРЭ аналогичны результатам HLA. В заключении авторы отмечают, КЗЦ обладает высокой специфичностью по определению анти-HLA-антител, но низкой чувствительностью. Для повышения чувствительности метод ПЦ или ЛМ можно использовать совместно с методом КЗЦ. Данные результаты могут быть полезными для лабораторий и клиницистов при оценке здоровья пациента и выживаемости трансплантата²⁰.

4.3. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д)

В базах данных доказательной медицины исследований по экономической эффективности проточной цитометрии не обнаружено.

4.5. Другие аспекты (социальные/правовые/этические аспекты)

Не применимо

5. Заключение

5.1. Выводы о клинической эффективности и безопасности.

Метод проточной цитометрии обладает более высокой чувствительностью в сравнении с методом комплемент-зависимой цитотоксичности. По специфичности во включенных в экспертизу исследованиях явных преимуществ и недостатков в сравнении с альтернативным методом не выявлено. Для достижения лучших показателей в определении процента сенсибилизации сыворотки HLA-антителами рекомендуется использование проточной цитометрии в комбинации с методом КЗЦ.

5.2. Выводы об экономической эффективности.

В базах данных доказательной медицины исследований, оценивающих экономическую эффективность проточной цитометрии, найдено не было.

5.3. Преимущества и недостатки метода.

Преимущества метода:

- высокая чувствительность;
- способность анализировать субпопуляционный состав крови за короткое время.

²⁰ Güleç D. et al. Comparison of Single Antigen Bead-Based, Cell-Based, and Solid Phase-Based Crossmatch Methods. // Transplant Proc. 2019 May;51(4):1016-1020. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.003. Epub 2019 Feb 7. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31101162>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских
технологий**

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№ 299 от 16.09.2019

13 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

Недостатки метода:

- высокая стоимость в сравнении с другими методами.

6. Конфликт интересов отсутствует.

Главный специалист отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

А. Жусупова

Начальник отдела ОМТ ЦРИЛСиМТ

З. Жолдасов

Руководитель ЦРИЛСиМТ

А. Табаров