

## Заявление

## о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	119991, Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр.1.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Цыгин А.Н., д.м.н., профессор, зав. нефрологическим отд. ФГБНУ НЦЗД, тел. +7910-468-87-47, e-mail: <a href="mailto:tsygin@nczd.ru">tsygin@nczd.ru</a> . Савостьянов К.В. к.б.н., зав лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии ФГБНУ НЦЗД, тел. +7495-744-33-33, e-mail: <a href="mailto:7443333@gmail.com">7443333@gmail.com</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Персонализация терапевтических подходов к лечению детей с врожденным и приобретенным нефротическим синдромом на основе верификации диагноза методами секвенирования нового поколения и иммуноморфологического исследования.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	200

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 29 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 14 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



Баранов А.А.

(должность, ф.и.о., подпись)

«1» сентября 2015 г.

## **Протокол клинической апробации**

### **метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

#### **I. Паспортная часть**

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

**Персонафикация терапевтических подходов к лечению детей с врожденным и приобретенным нефротическим синдромом на основе верификации диагноза методами секвенирования нового поколения и иммуноморфологического исследования.**

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр.1.

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

Баранов Александр Александрович, директор ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России

Цыгин Алексей Николаевич, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России

## **II. Обоснование клинической апробации метода**

### **4. Аннотация метода.**

В исследование необходимо включить 200 детей с клиническими проявлениями нефротического синдрома (НС) в возрасте от 0 до 17 лет включительно.

Отбор детей будет производиться из числа госпитализированных в специализированное отделение пациентов в соответствии с критериями включения и исключения.

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

В настоящее время в Российской Федерации система оказания медицинской помощи детям с нефротическим синдромом недостаточно эффективна ввиду отсутствия систематизации подходов, что обусловлено отсутствием обоснованного подразделения больных на терапевтически-ориентированные группы с учетом выявления генных мутаций и морфологических вариантов. Настоящая апробация направлена на внедрение указанных методов и повышения результативности лечения при их использовании.

Результаты клинической апробации позволят оптимизировать организацию помощи детям с нефротическим синдромом путем раннего выявления его проблемных форм со своевременным их направлением в специализированные стационары, обладающие возможностями применения метода. На основе полученных результатов и накопленного опыта возможно создание клинического протокола (рекомендаций) по диагностике и лечению нефротического синдрома. В клиническом аспекте ожидается

оптимизация дифференциальной диагностики различных форм НС, что позволит подобрать оптимальную терапию для больных с приобретенным НС, избежать неоправданной терапии при наследственных вариантах, сфокусировав внимание на нефропротективных приемах и подготовке к трансплантации почки. В результате ожидается улучшение почечной выживаемости детей с НС.

Экономическим эффектом метода будет снижение длительности пребывания в стационаре, уменьшение числа госпитализаций на 30%, конверсия на стационарзамещающие технологии, сокращение необходимости направления больных в федеральные лечебные учреждения, снижение потребности в дорогостоящей заместительной почечной терапии

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

В настоящее время диагностика нефротического синдрома у детей и подбор терапии базируется на основании определения следующих параметров: выраженность отечного и гипертензионного синдромов, стероидчувствительность, возраст дебюта, функциональное состояние почек, опыт предшествовавшей терапии, тяжесть побочных явлений. Вместе с тем у 30-40% детей, стандартная терапия с использованием протоколов APN и KDIGO оказывается неэффективной и/или вызывает осложнения от проводимой терапии.

Комплексный диагностический подход в рамках апробируемого метода с использованием самых современных диагностических технологий позволяет изменить традиционный подход при назначении патогенетической терапии и значительно повысить ее эффективность.

Предлагаемый метод верификации диагноза нефротического синдрома у детей с использованием секвенирования нового поколения и иммуноморфологического исследования создает возможность подбора и проведения индивидуальной терапии с учетом особенностей течения

заболевания у детей, с наиболее сложными формами нефротического синдрома.

Предлагаемый метод комплексной диагностики и верификации различных форм нефротического синдрома включает в себя методики, которые ранее не использовались в Российской Федерации в качестве «рутинных» методов, определенных действующими клиническими протоколами (рекомендациями), утвержденными профессиональным врачебным сообществом, или стандартами медицинской помощи.

Оказание медицинской помощи детям с нефротическим синдромом с применением метода секвенирования нового поколения и иммуноморфологического исследования, по результатам которых будет проведена индивидуально подобранная патогенетическая терапия является инновационной, имеет небольшой опыт применения за рубежом и в отечественной нефрологии.

Сопоставление молекулярно-генетических, клинических и иммуноморфологических данных у российских детей с НС позволит обеспечить внедрение нового алгоритма поэтапного ведения детей с врожденным и инфантильным НС, включающего комплекс терапевтических, нутриционных мероприятий и методов заместительной почечной терапии, и значительно повысить качество оказания медицинской помощи данному контингенту детей.

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

При взятии образца крови могут произойти такие нежелательные явления, как обморок, боль, жжение в месте прокола иглой. Также, хотя и редко, в месте прокола может возникнуть инфекция и экхимоз.

В ходе апробации метода предполагается использование диагностических методов и лекарственных препаратов, официально разрешенных на территории Российской Федерации. Исследования *in vitro* не сопряжены с каким либо риском. Выполнение биопсии почки в нефрологическом отделении НЦЗД проводится в течение 15 лет опытным оператором с частотой осложнений в виде транзиторной макрогематурии в 6% случаев и развитием курабельной артерио-венозной фистулы в 0,15% случаев. Ни в одном случае не потребовалось хирургического пособия для ликвидации осложнений биопсии почки.

Прочие риски могут быть связаны с осложнениями НС, как такового, но не с применением метода. К таковым могут быть отнесены сопутствующие иммуносупрессии инфекции, стероидные остеопороз, язвенное поражение ЖКТ, задержка роста, артериальная гипертензия. В отношении этих потенциальных осложнений имеется отработанная тактика коррекции.

**8. Ссылки на литературные источники публикаций научных исследований метода или его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт - фактор).**

- 1) Pushkov A.A., Nikitin A.G., Pakhomov A.V., Zhurkova N.V., Savostyanov K.V., Vashakmadze N.D., Namazova-Baranova L.S. New method for the molecular genetic diagnosis of heritable disorders of connective tissue using next-generation sequencing (NGS). *Journal of inherited metabolic disease*.-2014, Vol. 37.-№.1- P.175. (Импакт - фактор журнала 4.138).
- 2) Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 1. С. 78-85. (импакт-фактор 0,670)

Сергеева Т.В., Вознесенская Т.С., Картамышева Н.Н., Боровик Т.Э., Кутафина Е.К., Семенова Н.Н., Цыгин А.Н. Диетотерапия при хронической болезни почек у детей.

Российский педиатрический журнал. 2014. Т. 17. № 6. С. 23-27. (импакт-фактор – 0,651)

4) Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии. Нефрология. 2014. Т. 18. № 4. С. 93-100. (импакт-фактор – 0,670)

5) Матвеева М.В., Зробок О.И., Вашурина Т.В., Мазо А.М., Дмитриенко С.В., Леонова Л.В., Цыгин А.Н. Оценка эффективности такролимуса у детей с нефротическим синдромом, рефрактерным к терапии циклоспорином А. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. № 2. С. 81-85. (импакт-фактор – 0,724)

6) Гирина С.С., Пулин А.А., Корниенко В.Ю., Пинелис В.Г., Цыгин А.Н., Асанов А.Ю., Козловская Л.В., Фомин В.В., Мухин Н.А. Клиническое значение мутаций гена подоцина в оценке резистентности протеинурических форм хронического гломерулонефрита к стандартной иммуносупрессивной терапии.

Клиническая нефрология. 2014. № 4. С. 4-10. (импакт-фактор – 0,656)

7) Цыгин А. Нефротический синдром при болезни минимальных изменений. Врач. 2013. № 6. С. 2-6. (импакт-фактор – 0,398)

8) Цыгин А.Н., Гарбузов Р.В., Филинов И.В., Цыгина Е.Н., Скутина Л.Е., Зробок О.И., Поляев Ю.А., Дворяковский И.В. Почечная артериовенозная фистула как осложнение нефробиопсии. Диагностическая и лечебная тактика. Нефрология и диализ. 2013. Т. 15. № 1. С. 87-90. (импакт-фактор – 0,946)

9) Matveeva M., Kucherenko A.G., Leonova L., Komarova O.V., Vashurina T.V., Zrobok O.I., Tsygin A.N., Tsygin A.N. Assessment of cyclosporine a efficacy and

- safety in childhood steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *International Journal of Pediatric Nephrology*. 2013. Т. 28. № 8. С. 1689-1690. (Импакт-фактор – 2,856)
- 10) Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012. Т. 16. № 1. С. 89-115. (импакт-фактор -0,670)
- 11) Вашурина Т.В., Зробок О.И., Маргиева Т.В., Матвеева М.В., Андреевко Н.В., Леонова Л.В., Повилайтите П.Е., Цыгин А.Н. Редкая форма митохондриопатии, обусловленной дефицитом коэнзима q: стероид-резистентный нефротический синдром вследствие мутации  $coq6$ . *Нефрология и диализ*. 2012. Т. 14. № 2. С. 133-136. (импакт-фактор – 0,946)
- 12) Цыгин А.Н., Картамышева Н.Н., Шкляев Д.П., Леонова Л.В., Повилайтите П.Е. Мембранопролиферативный гломерулонефрит ii типа. Случай диагностики и комментарии. *Клиническая нефрология*. 2011. № 4. С. 60-62. (импакт-фактор – 0,656)
- 13) Matejas V., Uebe S., Zenker M., Hinkes B., Dötsch J., Hildebrandt F., Alkandari F., Al-Gazali L., Annexstad E., Aytac M.B., Barrow M., Bláhová K., Bockenhauer D., Cheong H.I., Maruniak-Chudek I., Cochat P., Gajjar P., Hennekam R.C., Janssen F., Kagan M. et al. Mutations in the human laminin  $\beta 2$  ( $\lambda mb 2$ ) gene and the associated phenotypic spectrum. *Human Mutation*. 2010. Т. 31. № 9. С. 992-1002. (импакт-фактор – 5,144)
- 14) Hinkes B., Gbadegesin R., Vlangos C.N., Chaib H., Hoskins B.E., Ashraf S., Liu J., Attanasio M., OToole J.F., Hasselbacher K., Mucha B., Otto E.A., Hildebrandt F., Wiggins R.C., Garg P., Verma R., Goyal M., Wharram B.L., Holzman L.B., Seelow D. et al. Positional cloning uncovers mutations in  $p1ce1$



responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nature Genetics. 2006. Т. 38. № 12. С. 1397-1405 (импакт-фактор – 35,532)

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

В обсуждении и разработке метода принимали участие специалисты отделения нефрологии и трансплантации Госпиталя для детей и подростков Университета Хельсинки (Финляндия) в рамках программы сотрудничества нефрологических центров под эгидой Международного общества нефрологии (ISN).

В НЦЗД имеется многолетний опыт ведения больных с НС различного возраста. Выполняются биопсии почек, молекулярно-генетические исследования, применяются различные схемы терапии, позволившие достигнуть ремиссии у 70% резистентных больных.

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

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

**Цель:** Улучшить качество оказания медицинской помощи детям с нефротическим синдромом за счет разработки комплексной клинической, иммуноморфологической и молекулярно-генетической диагностики для оптимизации терапевтической тактики и повышения почечной выживаемости больных.

### **Задачи:**

1. Внедрить в практику методы молекулярно-генетической диагностики нефротического синдрома.
2. Провести молекулярно-генетическую диагностику нефротического синдрома у стероид-резистентных детей методом секвенирования нового поколения.
3. Персонифицировать терапевтические подходы к лечению детей с врожденным и приобретенным нефротическим синдромом на основе

верификации диагноза методами секвенирования нового поколения и иммуноморфологического исследования, и обеспечить оказание медицинской помощи с использованием данной методики

4. Провести анализ особенностей клинического течения нефротического синдрома от характера морфологических изменений в почках, молекулярно-генетических и иммуноморфологических исследований и эффективности персонифицированной терапии детей с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, направленной на достижение их максимальной выживаемости и улучшению показателей развития.
5. Создать на основе полученных результатов Национальные клинические протоколы (рекомендации) по диагностике и лечению нефротического синдрома у детей.

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

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

Изучение проблемы НС в детском возрасте проводится в нефрологическом отделении НЦЗД в течение многих лет, в ходе которых накоплен большой опыт, отраженный в ряде публикаций. Изучены клинические особенности в возрастном аспекте, выработаны показания к различным видам лечения в зависимости от чувствительности и резистентности к стероидной терапии. Достигнуто снижение побочных эффектов стероидной терапии.

Впервые в РФ начато освоение методов лечения пациентов с врожденным НС. О высокой степени безопасности биопсии почки сказано выше. Однако, недостаточное развитие молекулярно-генетических методов диагностики данных заболеваний, недостаточная осведомленность врачей об этой патологии приводят к диагностическим ошибкам, и как следствие, неверной тактике лечения пациентов.

Внедрение методов секвенирования генов нового поколения позволит вывести диагностику на новый уровень, что должно способствовать персонализации терапии улучшению результатов лечения и повышения качества жизни детей с данной патологией.

## **12. Описание дизайна клинической апробации.**

Медицинская помощь детям с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом в рамках клинической апробации будет проводиться в течение 3 лет. Пациенты будут включаться в исследование постепенно по мере госпитализации в специализированное отделение.

Для оценки безопасности будет проведен анализ следующих переменных: основные показатели жизнедеятельности организма (рост, вес, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела), нежелательные явления.

Клиническая апробация будет проводиться в соответствии с нормативными правовыми актами, действующими на территории Российской Федерации. Клиническая апробация будет проводиться в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинской декларации о правах человека.

Рапортирование о серьезных нежелательных явлениях будет проводиться в соответствии с требованиями Российского законодательства.

В ходе клинической апробации будет оцениваться динамика клинических проявлений и активности нефротического синдрома по показателям протеинурии, уровня сывороточного альбумина, холестерина, содержания иммуноглобулинов и комплемента, электролитного состава плазмы, гемоглобина, С-реактивного белка. Будет определяться концентрация в крови циклоспорина и такролимуса. Оценка функции почек будет проводиться на основании расчетной скорости клубочковой

филтрации, уровню цистатина-С и при необходимости с помощью радионуклидных методов.

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

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации.

1.Лабораторные анализы:

Гематология	Клиническая биохимия	Анализ мочи	Серология
Развернутый анализ крови	Мочевина Креатинин Общий билирубин Трансаминазы (Аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) Расчетная скорость клубочковой филтрации (СКФ) Фосфор Кальций Натрий Калий Альбумин Холестерин	Общий анализ мочи. Суточная протеинурия	С-реактивный белок Антинуклеарный фактор (ANA) Антитела к ds-ДНК Комплемент (С3 и С4)

2. Новые диагностические методы для подбора персонифицированной терапии:

- Исследование с помощью секвенирования нового поколения кодирующих и прилегающих интронных областей генов *ACTN4*, *NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE1*, *CD2AP*, *TRPC6*, *WT-1*, *INF2*, *COQ6*, *COL4A3*, *COL4A4*, мутации в которых могут приводить к развитию нефротического синдрома.

- Пункционная биопсия почки со светооптической, иммуногистохимической и электронной микроскопией биоптата исследования субпопуляций лимфоцитов периферической крови.

Оценка эффективности лечения будет проводиться на основании частоты достижения полной и частичной ремиссии НС, снижения признаков стероидной токсичности, улучшению или поддержанию почечной функции и показателей роста и развития детей.

## 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**

На первом этапе будет проводиться отбор пациентов, наблюдающихся в специализированном отделении с клиническими проявлениями нефротического синдрома. Пациенты будут включаться в исследование на протяжении двух лет. На этом же этапе будут выделены пациенты со стероидчувствительным и стероидрезистентным вариантом нефротического синдрома на основании результатов текущей или предшествовавшей терапии преднизолоном в стандартных дозах, а также дети с врожденным НС (дебют в первые три месяца жизни) и инфантильным НС (дебют с 4 по 12 месяц жизни), которым решение о проведении патогенетической терапии будет приниматься индивидуально после исключения связи НС с внутриутробными инфекциями или генными мутациями.

Будут изучены методы посиндромной терапии (инфузии альбумина, нефропротективные и антипротеинурические препараты, нутритивная поддержка).

Всем детям со стероидрезистентным, врожденным и инфантильным НС будет выполнена биопсия почки со светооптическим, иммуногистохимическим и электронно-микроскопическим исследованием биоптата. На основе полученных результатов биопсии и установления морфологического диагноза будет обоснована патогенетически направленная терапия, с последующей оценкой ее эффективности. Будут использованы схемы лечения с применением пульс-терапии метилпреднизолоном, ингибиторами кальцинейрина, микофенолатами, алкилирующими агентами. Перед началом терапии и в ходе ее проведения всем отобранным пациентам будет выполнено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения, результаты которого будут учтены при определении терапевтической тактики.

У всех пациентов, включенных в молекулярно-генетическое исследование, будет выделена ядерная геномная ДНК из цельной венозной крови, согласно стандартным протоколам, утвержденным в лаборатории. После чего будет проведено исследование всех кодирующих и прилегающих интронных областей генов *ACTN4*, *NPHS1*, *NPHS2*, *PLCE1*, *CD2AP*, *TRPC6*, *WT-1*, *INF2*, *COQ6*, *COL4A3*, *COL4A4* в том числе, методом секвенирования нового поколения, позволяющего одновременно анализировать протяженные участки генома человека.

Будет выявлена частота встречаемости отдельных вариантов в исследованных генах в группе обследованных пациентов, а также мутации, характерные для популяций, населяющих территорию России. Будет дана полная клиническая характеристика пациентов, у которых выявлены мутации в исследуемых генах.

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

Ожидаемая продолжительность клинической апробации – 3 года. Планируется включить 200 пациентов.

На первом этапе будет проводиться отбор пациентов с клиническими проявлениями нефротического синдрома. У пациентов будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность проводимой терапии.

Период динамического наблюдения за больными будет составлять не менее двух лет. В ходе мониторинга будут осуществляться повторные госпитализации не реже двух раз в год (через 6 и 12 месяцев).

Все данные исследования пациентов будут фиксироваться в индивидуальной регистрационной карте и электронной истории болезни, которая будет доступна для последующего анализа.

**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.

<b>№ визита</b>	<b>1.</b>	<b>2.</b>	<b>3.</b>
<b>Длительность (дни)</b>	<b>14-21</b>	<b>5-7</b>	<b>3-5</b>
Анамнез заболевания	<b>X</b>		
Оценка сопутствующей патологии	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Подписание информированного согласия	<b>X</b>		
Оценка критериев включения/исключения	<b>X</b>		
Молекулярно-генетическое исследование	<b>X</b>		
Биопсия почки (если не выполнена ранее)	<b>X</b>		
Оценка активности нефротического синдрома по критериям K-DIGO	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Тест на беременность	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Основные показатели жизнедеятельности организма	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
Физикальное обследование	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>



УЗИ брюшной полости, почек, сердца	X	X	X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, анализ мочи)	X	X	X
Консультация офтальмолога	X		X
Проверка сопутствующего лечения	X	X	X
Оценка безопасности	X	X	X

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

**13. Критерии включения пациентов:**

- Пациенты в возрасте от 0 до 17 лет включительно
- Клинические проявления НС (протеинурия более 50 мг/кг в сутки или более 40 мг/м<sup>2</sup> в час)
- Отсутствие признаков туберкулеза.
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

**14. Критерии не включения пациентов:**

- Четвертая и пятая стадии хронической болезни почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 кв.м).
- Отказ пациента и/или его законных представителей от участия в исследовании.

**15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации**

(т.е. основания прекращения применения апробируемого метода).

- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
- Отказ пациента и/или его законных представителей от участия в исследовании.

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

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

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационарные, дневной стационар

Форма – плановая медицинская помощь.

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

Наименование услуги

Общий (клинический) анализ крови

Анализ крови биохимический общетерапевтический

Анализ мочи общий

Исследование уровня железа сыворотки крови

Определение концентрации С-пептида в сыворотке крови

Исследование уровня общего белка в крови

Исследование уровня альбумина в крови

Исследование уровня глобулиновых фракций в крови

Исследование уровня мочевины в крови

Исследование уровня мочевой кислоты в крови

Исследование уровня креатинина в крови

Исследование уровня общего билирубина в крови

Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови

Исследование уровня глюкозы в крови

Исследование уровня общих липидов в крови

Исследование уровня натрия в крови

Исследование уровня калия в крови  
Исследование уровня общего кальция в крови  
Исследование уровня неорганического фосфора в крови  
Исследование уровня хлоридов в крови  
Исследование уровня холестерина в крови  
Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови  
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови  
Исследование уровня амилазы в крови  
Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови  
Исследование уровня факторов свертывания в крови  
Исследование уровня фибриногена в крови  
Исследование уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови  
Исследование уровня комплемента и его фракций в крови  
Исследование уровня ангиотензиногена, его производных и ангиотензинпревращающего фермента в крови  
Исследования уровня общего магния в сыворотке крови  
Исследование уровня ионизированного кальция в крови  
Исследование уровня криоглобулинов в сыворотке крови  
Исследование антител к антигенам ядра клетки и ДНК  
Исследование антител к кардиолипину  
Серологические реакции на различные инфекции, вирусы  
Тесты тубулярной реабсорбции  
Микроскопическое исследование осадка мочи  
Определение белка в моче  
Исследование уровня мочевой кислоты в моче  
Исследование уровня глюкозы в моче  
Исследование уровня кальция в моче  
Тест на кровь в моче

Определение объема мочи  
Определение удельного веса (относительной плотности) мочи  
Исследование уровня фосфора в моче  
Определение альфа-амилазы в моче  
Микроскопическое исследование осадка мочи  
Определение белка в моче  
Исследование уровня креатинина в моче (проба Реберга)  
Электронная микроскопия тканей почек  
Иммуноморфологическое исследование тканей почек  
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)

Исследование уровня буферных веществ в крови  
Эхокардиография  
Описание и интерпретация рентгенографических изображений  
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников  
Рентгенография кисти руки  
Рентгеноденситометрия  
Эзофагогастродуоденоскопия  
Суточное мониторирование артериального давления  
Рентгенография поясничного отдела позвоночника  
Регистрация электрокардиограммы  
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных  
Описание и интерпретация компьютерных томограмм  
Спиральная компьютерная томография почек и надпочечников  
Компьютерная томография почек и верхних мочевыводящих путей с болюсным контрастированием

Ежедневный осмотр врачом-нефрологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара

Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный

Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный

Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный

Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога

Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре

Взятие крови из периферической вены

Взятие крови из пальца

Постановка очистительной клизмы

Постановка газоотводной трубки

Уход за сосудистым катетером

Пособие при парентеральном введении лекарственных препаратов

Измерение массы тела

Измерение роста

Термометрия общая

Общий (клинический) анализ крови

Анализ крови биохимический общетерапевтический

Анализ мочи общий

Исследование уровня мочевого кислоты в крови

Исследование уровня фибриногена в крови

Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови

Исследование уровня общего кальция в крови

Исследование уровня неорганического фосфора в крови

Исследование уровня общего глобулина в крови

Определение альбумин/глобулинового соотношения в крови

Исследование уровня глобулиновых фракций в крови

Исследование уровня факторов свертывания в крови  
Определение антистрептолизина-О  
Тест на кровь в моче  
Определение объема мочи  
Определение удельного веса (относительной плотности) мочи  
Исследование уровня креатинина в крови  
Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови  
Исследование уровня общего трийодтиронина (Т3) в крови  
Исследование уровня тиреотропина плазмы крови  
Исследование уровня лекарственных средств в крови  
Определение антигена HBeAg Hepatitis B virus  
Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus  
Определение антигена HBcAg Hepatitis B virus  
Определение антител класса M , G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus  
Определение основных групп крови (A, B, 0)  
Определение резус-принадлежности  
Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови  
Дополнительно: молекулярно-генетическое исследование, в том числе методом секвенирования нового поколения, пункционная биопсия почки со светооптической, иммуногистохимической и электронной микроскопией биоптата исследования субпопуляций лимфоцитов периферической крови.

**18. Перечень лекарственных препаратов с указанием средней суточной и курсовой дозы**

<b>МНН</b>	<b>Усредненная частота предоставления</b>	<b>Единицы измерения</b>	<b>СДД</b>	<b>СКД</b>
метилпреднизолон	0,500	мг	48	1440
азатиоприн	0,300	мг	100	4500
микофенолата мофетил	0,200	мг	1500	67500
микофеноловая кислота	0,200	мг	1440	43200
циклофосфамид	0,100	мг	1000	4000
хлорамбуцил	0,100	мг	10	450
циклоспорин	0,800	мг	200	2800
амлодипин	0,200	мг	5	150
каптоприл	0,100	мг	50	1500
гидрохлоротиазид	0,600	мг	25	750
фуросемид	0,700	мг	40	1200
спиронолактон	0,500	мг	75	2250
гепарин натрия	0,500	МЕ	5000	150000
эпоэтин бета	0,200	МЕ	2000	14000
альбумин человека	1,000	г	40	200
кларитромицин	0,180	мг	500	5000
флуконазол	0,600	мг	150	1500
кальцитриол	0,200	мкг	10	300
Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	0,300	мл	100	500
Натрия гидрокарбонат	0,500	мл	100	500

Амоксициллин + Клавулановая кислота	0,030	мг	1750	17500
Цефтриаксон	0,002	мг	2000	14000
Цефотаксим	0,010	мг	2400	16800
Кальцитонин	0,100	мкг	20	2800
Омепразол	0,020	мг	20	280
Фамотидин	0,020	мг	20	280

Наименования специализированных продуктов питания.

Высокобелковые питательные смеси для детей с врожденным НС (например: Инфатрини, Педиашур и др.). Частота приема – ежедневно до 500 мл.

## **VII. Оценка эффективности метода**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

**В 2015г.** будет предоставлен промежуточный отчет №1, включающий результаты молекулярно-генетического исследования 40 пациентов.

**В 2016г.** будет предоставлен промежуточный отчет №2, включающий результаты молекулярно-генетического исследования 100 пациентов и анализ эффективности и безопасности терапии 40 пациентов, включенных в 2015г.

**В 2017г.** будет предоставлен окончательный отчет, включающий результаты молекулярно-генетического исследования 200 пациентов и анализ эффективности и безопасности терапии 200 пациентов.



Критерии оценки:

1. Достижение полной (протеинурия менее 200 мг/24 часа) и частичной (снижение протеинурии в два и более раза) ремиссии НС при отсутствии снижения почечной функции по показателю СКФ.
2. Снижение выраженности отечного и гипертензионного синдромов.
3. Достижение адекватного физического развития детей
4. Длительность сохранения ремиссии.
5. Снижение потребности в кортикостероидных препаратах.
6. Удлинение почечной выживаемости по кривым Каплана-Мейера.

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

Оценка качества жизни по педиатрическим опросникам. Оценка безопасности проводимой терапии

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

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов через 6 и 12 месяцев лечения.

**В 2015г.** планируется включить 40 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено молекулярно-генетическое исследование и назначена персонафицированная терапия. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №1.

**В 2016г.** в клиническую апробацию планируется включить 160 пациентов, у которых также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено молекулярно-генетическое

исследование и назначена персонифицированная терапия. Также планируется повторно госпитализировать 40 пациентов, включенных в 2015г. для оценки эффективности и безопасности терапии через 6 и 12 месяцев от начала лечения. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №2.

**В 2017г.** будет оцениваться эффективность и безопасность проводимой терапии у 80 больных, включенных в клиническую апробацию в 2016г. дважды за год (через 6 и 12 месяцев от начала лечения). В конце года будет предоставлен окончательный отчет по результатам лечения 200 пациентов.

### **VIII. Статистика**

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

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения  $p$  будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квартили, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных

сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, а также с использованием критерия Крускала-Виллиса (или подобного критерия) для упорядоченных категорий.

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

Согласно международной статистике, распространенность нефротического синдрома составляет 12-16:100000 детского населения, до 20% из них оказываются резистентными к стероидам. Доля носителей мутаций среди них составляет от 10 до 30%.

В рамках клинической апробации планируется обследовать 200 пациентов с клиническими проявлениями НС (протеинурия более 50 мг/кг в сутки или более 40 мг/м<sup>2</sup> в час) для определения предполагаемого числа носителей мутаций генов, ассоциированных с нефротическим синдромом.

**IX. Объем финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

На базе программного обеспечения Microsoft Excel рассчитан объем финансовых затрат для гипотетической группы из 300 пациентов, имеющих показания к данному виду исследования и терапии.

Учитывали затраты:

- на проведение клинического обследования пациента согласно протоколу ведения пациента нефротическим синдромом;

- на проведение молекулярно-генетического исследования, в том числе секвенирования нового поколения;
- таргетную индивидуализированную терапию;
- расходные материалы для введения препаратов;
- терапию нежелательных явлений вследствие применения ГИБП с учетом частоты развития этих явлений.

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 264 093 руб. 43 коп. Планируемое количество случаев апробации – 200. Общая стоимость апробации составит 52 818 686 руб. 00 коп, в том числе в 2015 г. – 5 070 528 руб. 40 коп ( 40 пациентов).; 2016 г. – 30 394 827 руб. 90 коп. (150 пациентов); 2017 г. – 17 353 329 руб. 70 коп ( 10 пациентов)

<b>Наименование расходов</b>	<b>Сумма (руб.)</b>
Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, включая научных сотрудников, принимающих участие в реализации протокола	53 375 руб. 60 коп.
Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, лечебного питания, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках протокола клинической апробации	161 165 руб. 94 коп.

Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	24 129 руб. 82 коп.
Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	25 422 руб. 07 коп.
из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	20 337 руб. 65 коп.
<b>ИТОГО:</b>	<b>264 093 руб. 43 коп.</b>

Подпись руководителя  
Федеральной медицинской организации

Директор ФГБУ «НЦЗД» Минздрава РФ  
Академик РАН



А.А. Баранов