

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Метод диагностики центрального гипокортицизма у детей и подростков с врожденным и приобретенным гипопитуитаризмом

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

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Фомин Виктор Викторович, д.м.н., профессор, проректор по лечебной ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Гипопитуитаризм – эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным подавлением секреции одного или более гормонов гипофиза – соматотропного гормона (СТГ) (дефицит гормона роста), тиреотропного гормона (ТТГ) (вторичный гипотиреоз), адренокортикотропного гормона (АКТГ) (вторичный гипокортицизм), лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) (вторичный гипогонадизм), антидиуретического гормона (АДГ) (центральный несахарный диабет).

Различают врожденный и приобретенный гипопитуитаризм.

Врожденный гипопитуитаризм может развиваться в результате пренатальной и родовой травмы, мутации генов, вовлеченных в формирование гипофиза или контролирующих продукцию гормонов гипофиза, при «дефектах среднего мозга», например, септооптической дисплазии.

Приобретенный гипопитуитаризм может развиваться в результате опухоли гипоталамуса и гипофиза (краниофарингиома, гамартома, нейрофиброма, герминома, аденома гипофиза), опухоли других отделов мозга (глиома зрительного перекреста), черепно-мозговой травмы, инфекции, сосудистой патологии, вследствие нейрохирургического лечения, лучевой и химиотерапии.

Совершенствование протоколов хирургического, химиотерапевтического и радиологического лечения детей и подростков с объемными образованиями хиазмально-селлярной области привело к улучшению выживаемости детей и подростков с данной патологией. Это привело к увеличению числа пациентов, требующих выявления различных компонентов гипопитуитаризма и их лечения.

Вторичный гипокортицизм является одной из составляющих гипопитуитаризма. Некомпенсированный вторичный гипокортицизм, на фоне интеркуррентных заболеваний, стрессов является жизнеугрожающим состоянием, но диагностика вторичного гипокортицизма в настоящее время недостаточно разработана. «Золотым стандартом» диагностики является проведение стимуляционного теста с инсулином. Однако, часть детей, получивших лечение по поводу объемных образований хиазмально-селлярной области, угрожаема по развитию эпилепсии, что является противопоказанием для проведения данного обследования. Альтернативным методом диагностики как вторичного

гипокортицизма, так и дефицита гормона роста, является проведение стимуляционного теста с глюкагоном. Согласно отдельным литературным данным, стимуляционный тест с глюкагоном не уступает по чувствительности и специфичности стимуляционному тесту с инсулином.

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

Впервые в России на большой когорте детей и подростков с гипопитуитаризмом будет оценена эффективность, специфичность и чувствительность стимуляционного теста с глюкагоном, по сравнению со стимуляционным тестом с инсулином. Все участникам апробации будут проведены два стимуляционных теста: с инсулином и глюкагоном. В дальнейшем пациенты будут разделены на две группы по наличию или отсутствию гипокортицизма. В каждой группе будут исследоваться дополнительные маркеры (анализ суточной мочи на кортизол, ритм кортизола и АКТГ) с целью возможности совершенствования диагностических алгоритмов. Ожидаемым результатом является высокая специфичность и чувствительность стимуляционного теста с глюкагоном, что поможет уменьшить медико-экономические затраты на ведение пациентов с вторичным гипокортицизмом и улучшить качество оказания помощи детям и подросткам с данной патологией

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

Предлагаемый к клинической апробации альтернативный метод диагностики вторичного гипокортицизма – стимуляционный тест с глюкагоном, согласно литературным данным, не уступает по чувствительности и специфичности применяемому стимуляционному тесту с инсулином. В то же время, тест с глюкагоном обладает меньшими побочными эффектами, в частности, его проведение допустимо у пациентов с эпилепсией.

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

При проведении стимуляционных тестов с глюкагоном или инсулином с целью обеспечения безопасности пациентов в обязательном порядке устанавливается периферический венозный катетер.

При установке периферического венозного катетера в ходе стимуляционного теста с глюкагоном или инсулином возможно развитие таких нежелательных явлений, как боль, жжение, кровотечение и образование экхимозов и гематом в месте венепункции.

При проведении теста с глюкагоном в ответ на введение глюкагона у человека наблюдается кратковременное (несколько минут) повышение гликемии (в пределах неопасных значений) с последующим развитием гипогликемии. При проведении теста с инсулином в ответ на введение инсулина у человека наблюдается развитие гипогликемии. Гипогликемия является провокацией, в ответ на которую происходит максимальный выброс контринсулярных гормонов, в частности исследуемых при гипопитуитаризме СТГ и кортизола, поэтому проведение диагностического теста без подверженности пациента кратковременному гипогликемическому состоянию не представляется возможным. При выраженной клинической картине гипогликемии (жалобы на чувство голода, холодный пот, тремор, затруднение дыхания и т.п.) состояние может быть купировано сладким питьем либо введение раствора глюкозы внутривенно.

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

1) Grinspoon SK & Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994 79 923–931 (Импакт-фактор журнала 4,142)

- 2) Erturk E, Jaffe CA & Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 2350–2354 (Импакт-фактор журнала 5,641)
- 3) Hoffman DM, O’Sullivan AJ, Baxter RC & Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994 343 1064–1068. *European journal of endocrinology* (2010) 162 GST for the diagnosis of GH and ACTH deficiencies 481 (Импакт-фактор журнала 3,482)
- 4) Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 379–381 (Импакт-фактор журнала 5,641)
- 5) Giuffrida FM, Berger K, Monte L, Oliveira CH, Hoff AO, Maciel RM & Vieira JG. Relationship between GH response and glycemic fluctuations in the glucagon stimulation test. *Growth Hormone & IGF Research* 2009 19 77–81 (Импакт-фактор журнала 2,352)
- 6) Yuen KC, Biller BM, Molitch ME & Cook DM. Clinical review: is lack of recombinant growth hormone (GH)-releasing hormone in the United States a setback or time to consider glucagon testing for adult GH deficiency? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 2702–2707 (Импакт-фактор журнала 6,202)
- 7) Christian Berg, Timo Meinel, Harald Lahner, Ali Yucee, Klaus Mann and Stephan Petersenn. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *European Journal of Endocrinology* (2010) 162 477–482 (Импакт-фактор журнала 3,482)

9. **Иные сведения, связанные с разработкой метода – нет.**

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель исследования: усовершенствовать и оптимизировать методы диагностики центрального гипокортицизма.

Задачи исследования:

- 1) определить чувствительность и специфичность стимуляционного теста с глюкагоном, по сравнению с тестом с инсулином у детей и подростков для диагностики вторичного гипокортицизма;
- 2) определить возможные альтернативные маркеры вторичного гипокортицизма;
- 3) стандартизировать протокол диагностики и ведения пациентов с вторичным гипокортицизмом

IV. Дизайн клинической апробации

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

Исследование гормонального статуса у детей и подростков после комплексного лечения опухолей хиазмально-селлярной области является необходимым диагностическим мероприятием для своевременного выявления дефицита гормонов и назначения заместительной гормональной терапии. «Золотым стандартом» диагностики вторичного гипокортицизма является стимуляционный тест с инсулином [1,2], помимо секреции кортизола, в ходе этой пробы можно определить секрецию гормона роста и диагностировать СТГ-дефицит [3,4]. Однако, часть детей, получивших лечение по поводу комплексного лечения объемных образований хиазмально-селлярной области имеют эпилепсию, что является противопоказанием для проведения данного обследования. Альтернативным методом диагностики как гипокортицизма, так и дефицита соматотропного гормона является проведение стимуляционного теста с глюкагоном, не вызывающим тяжелые гипогликемические состояния [5,6]. Согласно литературным данным, стимуляционный тест с глюкагоном не уступает по чувствительности и специфичности стимуляционному тесту с инсулином [7].

В рамках пилотного проекта в детском эндокринологическом отделении проведено обследование 5 пациентов, согласно предлагаемому протоколу. Полученные результаты тестов согласуются с литературными данными и подтверждают высокую чувствительность и специфичность метода.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные параметры:

Сравнительная оценка результатов исследования у каждого из пациентов:

- однократное исследование уровня кортизола в крови,
- исследование суточного ритма кортизола в крови,
- исследование кортизола в суточной моче,
- стимуляционный тест с инсулином,
- стимуляционный тест с глюкагоном.

Дополнительные параметры:

Выявление других (кроме вторичного гипокортицизма) составляющих гипопитуитаризма (недостаточность СТГ, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, несахарный диабет), других осложнений комплексного лечения опухолей хиазмально-селлярной области (неврологические, офтальмологические и др).

- Оценка основных показателей жизнедеятельности организма (температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), измерение антропометрических показателей (рост, масса тела), оценка полового развития (стадия по Таннеру).
- Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому (при наличии показаний), биохимический анализ крови, гормональное исследование крови (свТ4, ТТГ, кортизол, пролактин, ИРФ-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиол/тестостерон) и в ходе 2-х стимуляционных тестов (СТГ в 13 точках).
- Оценка результатов инструментальных исследований: ЭКГ, рентгенография левой кисти с определением костного возраста, УЗИ щитовидной железы, органов малого таза/мошонки.

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

Исходно	Через 6 месяцев
<p>Визит 1. Этап 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Осмотр, физикальное обследование, антропометрия, оценка полового развития ▪ Лабораторные исследования ▪ Инструментальные исследования ▪ Консультации специалистов ▪ При выявлении гормональной недостаточности (дефицит СТГ, гипотиреоз, гипогонадизм, несахарный диабет)– назначение соответствующей заместительной гормональной терапии 	<p>Визит 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Осмотр, физикальное обследование, антропометрия, оценка полового развития ▪ Лабораторные исследования ▪ Инструментальные исследования ▪ Консультации специалистов ▪ Оценка компенсации вторичного гипокортицизма ▪ При выявлении гормональной недостаточности (дефицит СТГ, гипотиреоз, гипогонадизм, несахарный диабет)– назначение соответствующей заместительной гормональной терапии
<p>Визит 1. Этап 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Дополнительные исследования кортизола (суточный ритм, суточная моча) ▪ Стимуляционные тесты с инсулином и глюкагоном ▪ При выявлении гипокортицизма – назначение заместительной гормональной терапии 	

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

1. Осмотр с оценкой основных показателей жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), измерение антропометрических показателей (рост, масса тела), оценка полового развития (стадия по Таннеру).
2. Лабораторные исследования:
 - общеклинический анализ крови
 - общеклинический анализ мочи
 - анализ мочи по Зимницкому (при наличии показаний)
 - биохимический анализ крови
 - гормональное исследование крови (свТ4, ТТГ, кортизол, пролактин, ИРФ-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиол/тестостерон)
3. Инструментальные исследования:
 - ЭКГ,
 - рентгенография левой кисти с определением костного возраста,
 - УЗИ щитовидной железы,
 - УЗИ органов малого таза/мошонки
4. Консультации специалистов (при наличии показаний):
 - Консультация офтальмолога
 - Консультация невролога
5. Дополнительные исследования кортизола:
 - гормональное исследование мочи (кортизол)
 - исследование суточного ритма кортизола в крови (в 2-х точках – в 8.00-9.00 и 21.00-22.00)
6. Стимуляционные тесты:
 - стимуляционный тест с инсулином из расчета 0,1 МЕ/кг с измерением гликемии портативным глюкометром и заборами крови для исследования кортизола и СТГ в 6

точках (0, 15, 30, 45, 60 и 90 минут)

▪ стимуляционный тест с глюкагоном в дозе 1,0 мг с измерением гликемии портативным глюкометром и заборами крови для исследования кортизола и СТГ в 6 точках (0, 30, 60, 90, 120, 160, 180 минут)

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

Пациенты будут включаться в исследование на протяжении двух лет. Ожидаемый период участия пациентов в клинической апробации, включая период наблюдения, составит 6 месяцев. Первый визит будет разбит на 2 этапа.

На первом этапе будет проводиться отбор пациентов, наблюдающихся в детском эндокринологическом отделении с привлечением пациентов из детских онкологических и нейрохирургических отделений других учреждений, будут проводиться осмотр, сбор жалоб, анамнеза врачом-детским эндокринологом, взятие анализов крови и мочи, инструментальные исследования, консультации специалистов. По результатам первичного гормонального исследования может быть выявлен вторичный гипотиреоз, который должен быть компенсирован медикаментозно (назначение левотироксина натрия) до проведения исследований второго этапа. Также по результатам первичного гормонального исследования может быть выявлен вторичный гипогонадизм, который потребует в дальнейшем назначения заместительной терапии половыми стероидами (этинил эстрадиол у девочек и смесь эфиров тестостерона у мальчиков). По результатам исследования мочи может быть выявлен несахарный диабет, который потребует назначения заместительной гормональной терапии (десмопрессин).

На втором этапе первого визита будут проводиться специализированные исследования – дополнительные исследования кортизола и стимуляционные тесты. Все данные будут регистрироваться в индивидуальной регистрационной карте, будет проводиться анализ предыдущей медицинской документации. В последующем будет проводиться оценка результатов специализированных исследований кортизола (сопоставление результатов исследования суточного ритма кортизола, концентрации кортизола в суточной моче, результатов теста с глюкагоном с «золотым стандартом» – результатами теста с инсулином) у каждого пациента. По результатам обследования у некоторых пациентов будет выявлен дефицит СТГ и/или гипокортицизм, что потребует назначения заместительной терапии соматропином и/или гидрокортизоном.

На втором визите через 6 месяцев после назначения заместительной гормональной терапии по результатам повторного лабораторного и инструментального обследования будет оцениваться адекватность дозировок и проводиться коррекция назначенных препаратов.

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.

Месяцы	Первичное обследование		Период наблюдения (через 6 мес)
	Этап 1	Этап 2	
Анамнез заболевания	X		
Оценка сопутствующей патологии	X		

Оценка критериев включения/исключения	X		
Основные показатели жизнедеятельности организма	X		X
Антропометрические измерения, оценка полового развития	X		X
Лабораторные исследования (общеклинические исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови, гормональное исследование крови (свТ4, ТТГ, кортизол, пролактин, ИРФ-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиол/тестостерон)	X		X
Инструментальные исследования (ЭКГ, рентгенография левой кисти с определением костного возраста, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов малого таза/мошонки)	X		X ¹
Консультации специалистов (офтальмолога, невролога)	X ¹		X ¹
Дополнительные гормональные исследования кортизола (исследование кортизола в суточной моче, исследование суточного ритма кортизола в крови)		X	
Стимуляционные тесты с инсулином и с глюкагоном		X	
При выявлении гормональной недостаточности – назначение соответствующей заместительной гормональной терапии	X ¹	X ¹	X ¹
Оценка компенсации вторичного гипокортицизма (при его наличии)			X ¹

¹ – при наличии показаний

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

13. Критерии включения пациентов.

Пациенты 5-17 лет, перенесшие один из видов лечения, который мог бы затронуть целостность гипоталамо-гипофизарной области (нейрохирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия).

14. Критерии невключения пациентов.

Пациенты, получающие терапию глюкокортикоидными препаратами на момент обследования и в течение 1 месяца, предшествующего обследованию. Наличие эпилепсии в анамнезе.

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

Выявленные неврологические осложнения в процессе обследования, являющиеся противопоказанием для проведения одного из тестов.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационарные.

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Наименование	Кратность
Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный	1
Общий (клинический) анализ крови	2
Анализ крови биохимический общетерапевтический	2
Анализ мочи общий	2
Анализ мочи по Зимницкому	2 ¹
Гормональное исследование крови (свТ4, ТТГ, кортизол, пролактин, ИРФ-1, ЛГ, ФСГ, эстрадиол/тестостерон)	2
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	2 ¹
Прием (осмотр, консультация) врача-окулиста первичный	2 ¹
Исследование кортизола в суточной моче, исследование суточного ритма кортизола в крови	1
Стимуляционный тест с инсулином (исследование кортизола и СТГ в 6 точках)	1
Стимуляционный тест с глюкагоном (исследования кортизола и СТГ в 7 точках)	1
УЗИ щитовидной железы	2
УЗИ органов малого таза/мошонки	2
ЭКГ	2
Рентгенография левой кисти с определением костного возраста	2
Забор крови из вены	17
Установка периферического венозного катетера	3
Койко-день	20

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

Глюкагон гидрохлорид генноинженерный 1,0 – однократное введение внутримышечно в ходе теста с глюкагоном

Инсулин растворимый (человеческий) генноинженерный в дозе 0,1 МЕ/кг – однократное введение внутривенно в ходе теста с инсулином

Левотироксин натрий – при наличии/выявлении гипотиреоза ежедневный прием перорально утром натощак за 30 минут до еды в дозе 3-5 мкг/кг/сутки, подобранной индивидуально под контролем исследования концентрации свТ4

Этинил эстрадиол – при наличии/выявлении гипогонадизма у девочек в дозе 0,5-2 мг в сутки перорально ежедневно

Тестостерон (смесь эфиров) – при наличии/выявлении гипогонадизма в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней

Гидрокортизон – после установки диагноза вторичный гипокортицизм в суточной дозе 5-10 мг/м2/сутки в 2 приема

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания – нет;

Перечень используемых биологических материалов – нет;

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека – внутривенный катетер 22 G

Иное – нет.

VII. Оценка эффективности метода

17. Перечень показателей эффективности.

- Оценка чувствительности и специфичности диагностического стимуляционного теста с глюкагоном, по сравнению с тестом с инсулином у детей и подростков для диагностики вторичного гипокортицизма.
- Определение возможных альтернативных маркеров вторичного гипокортицизма.
- Стандартизация протокола диагностики и ведения пациентов с вторичным гипокортицизмом

18. Перечень критериев дополнительной ценности.

Выявление распространенности составляющих гипопитуитаризма (недостаточность СТГ, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм, несахарный диабет) и других осложнений (неврологические, офтальмологические и др) среди пациентов, после комплексного лечения опухолей хиазмально-селлярной области.

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

На каждого пациента, включенного в исследование, заполняется *индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента*. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов по результатам 1 и 2 визитов.

В 2016г. планируется включить 15 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и назначена индивидуализированная терапия. Часть пациентов вернется на второй визит (через 6 месяцев) в течение этого же года. В конце года будет предоставлен промежуточный отчет №1.

В 2017г. в клиническую апробацию планируется включить 15 пациентов, у которых также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и назначена индивидуализированная терапия. Также планируется повторно госпитализировать пациентов, включенных в 2016-2017г. (через 6 месяцев после первого визита) для оценки компенсации гипопитуитаризма (СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм, несахарный диабет) через 6 месяцев от проведения первичного обследования. В конце года будет предоставлен окончательный отчет.

VIII. Статистика

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

При статистической обработке результатов апробации будут использованы методы медицинской статистики (статистических программ Statistica v.6 и BioStat (Primer of Biostatistics version 4.03)). Количественные переменные будут представлены в виде средних значений \pm стандартная ошибка метода и стандартное отклонение, качественные – в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (в процентах %). Достоверность различий представлена с помощью дисперсионного анализа критерия Стьюдента, критерий Вилкоксона для сравнения независимых выборок. Достоверным уровнем значимости $p < 0.05$. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA).

21. 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.

Планируется включение 30 пациентов 5-17 лет после оперативных вмешательств и/или комплексной химио-лучевой терапии по поводу объемных образований хиазмально-селлярной области

IX. Объем финансовых затрат

22. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании стандартов оказания специализированной помощи детям с гипопитуитаризмом (E23.0). Также нормативы учитывают фактические расходы при 2-х госпитализациях пациента (первичной и повторной). Прямые затраты на комплекс обследования и лечения 1 ребенка: метод прямого калькулирования расходов. Норматив финансовых затрат включает в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь).

23. Предварительный расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения);

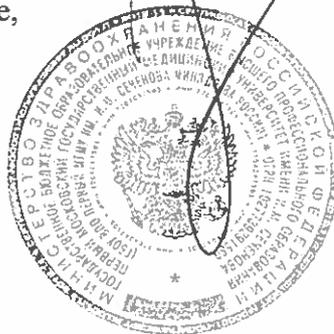
Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименование и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет **165 489 руб. 45 коп.** Планируемое количество случаев апробации - 30. Общая стоимость апробации составит **4 964 683 руб. 50 коп.**

Расчет стоимости клинической апробации метода диагностики центрального гипокортицизма у детей и подростков с врожденным и приобретенным гипопитуитаризмом

Наименование затрат	Сумма
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	26 691 руб. 85 коп.
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	106 767 руб. 40 коп.
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	10 676 руб. 70 коп.
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	21 353 руб. 50 коп.
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	8 541 руб. 40 коп.
Итого на 1 пациента:	165 489 руб. 45 коп.
Итого на 30 пациентов:	4 964 683 руб. 50 коп.

Проректор по лечебной работе,
Д.м.н., профессор



В.В.Фомин