



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МИНЗДРАВА РОССИИ)

119991, Москва  
Ломоносовский проспект, 2, стр.1  
ИНН 7736182930  
КПП 773601001

Телефон: 8 499 134-30-83  
Факс: 8 499 134-70-01  
e-mail: info@nczd.ru  
www.nczd.ru

Исх. № 88-13/РВ

02.02.2018

Директору Департамента  
медицинской помощи детям  
и службы родовспоможения  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
Е.Н.Байбариной

Уважаемая Елена Николаевна!

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России направляет заявление о рассмотрении протокола клинической апробации «Новый алгоритм ведения детей с изолированными и сочетанными врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, включающий генетическое обследование методом секвенирования нового поколения».

Приложение: согласие на размещение в сети «Интернет» - 1 стр.  
заявление и протокол – 20 стр.  
ИРК – 10 стр.

Директор

А.А. Баранов

Форма

## 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 автономное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Александр Александрович Баранов e-mail: <a href="mailto:baranov@nczd.ru">baranov@nczd.ru</a> Телефон: +74991343083 Маргиева Теа Валикоевна, Телефон: +79150505830 e-mail: <a href="mailto:tea@nczd.ru">tea@nczd.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Новый алгоритм ведения детей с изолированными и сочетанными врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, включающий генетическое обследование методом секвенирования нового поколения
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	150

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 19 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 10 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

 А.А. Баранов

## **Протокол клинической апробации**

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

#### **1) Паспортная часть**

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

Новый алгоритм ведения детей с изолированными и сочетанными врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, включающий генетическое обследование методом секвенирования нового поколения.

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

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

Маргиева Теа Валикоевна, руководитель отделения нефро-урологических, метаболических болезней и заместительной почечной терапии

#### **2) Обоснование клинической апробации метода**

##### **4. Аннотация метода.**

В клиническую апробацию планируется включить 150 детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей в возрасте от 3 мес до 18 лет.

Наследственные заболевания, протекающие с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, особенно почек вносят существенный вклад в структуру

инвалидизирующей педиатрической патологии. Особенно сложной и неблагоприятной в прогностическом плане является группа наследственных заболеваний, протекающих с ВПР почек, поражением слуха и зрения. Большая часть заболеваний данной группы носит прогрессирующий характер.

Патология слуха наиболее часто представлена нейросенсорной тугоухостью, кондуктивной тугоухостью, ВПР наружного уха. Поражение органов зрения, как правило, носит прогрессирующий характер: миопия различной степени тяжести, катаракта, глаукома, атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит. Реже встречается ВПР глазного яблока, колобомы, нарушения цветового зрения.

Наиболее часто среди заболеваний данной группы синдромальные формы почечных дисплазий и гидронефротических трансформаций почек, мультикистоза почек.

Среди наследственных моногенных синдромов, протекающих с ВПР мочеполовой системы, патологией органов зрения, нарушениями слуха, сопровождающиеся прогредиентным течением, можно выделить синдром Барде-Бидля, за развитие которого отвечают 24 гена. Для заболевания описано как аутосомно-рецессивное, так и дигенное наследование. К заболеваниям данной группы, имеющих прогрессирующий характер относятся синдром Лоуренса-Муна, синдром Цельвейгера, синдром Альстрема, синдром Лоу, папиллоренальный синдром и многие другие.

Молекулярно-генетическая диагностика заболеваний данной группы заболеваний не только позволит точно верифицировать диагноз, определить прогноз и персонифицированный алгоритм ведения для пациента, но и даст возможность предотвратить рождение еще одного больного ребёнка в поражённой семье.

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

ВПР мочеполовой системы являются одними из наиболее распространенных и наиболее легко обнаруживаемых аномалий при проведении УЗИ. Врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей чаще изолированные, реже развиваются в сочетании с пороками других органов и систем, которые могут указывать на генетически детерминированное состояние. При таких синдромах обычно наблюдается прогрессирующее течение поражения почек, приводящее к формированию хронической почечной недостаточности. В причин терминальной стадии почечной недостаточности с необходимостью проведения заместительной почечной терапии в детском возрасте врожденные аномалии развития занимают первое место. Замедлить почечное повреждение при данной группе болезней возможно при назначении нефропротективной терапии. Однако, в настоящее время в РФ диагностика ХБП на ранних стадиях явно недостаточна, нефропротективная терапия назначается не всем нуждающимся и не своевременно. Следствием этого является диагностика пациентов уже в терминальной стадии почечной недостаточности, когда пациент уже инвалидизирован и нуждается в заместительной почечной терапии, что значительно снижает качество жизни пациента, его семьи и является дорогостоящим лечением. У пациентов находящихся на заместительной почечной терапии наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, неблагоприятного исхода. Кроме того, при синдромах с вовлечением других органов и систем (ЦНС, органов зрения, слуха, костей), происходит нарушение функции пораженных органов, что значительно ухудшает состояние ребенка, повышает риск инвалидизации и неблагоприятного исхода. Учитывая все изложенное, ранняя диагностика, а также предотвращение развития и прогрессирования заболевания имеет огромное не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

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

Понимание этиологии аномалий развития почек и мочевыводящих путей в сочетании с другими поражениями ЦНС, слуха и органов зрения, имеет важное

значение для выработки адекватной тактики ведения и понимания прогноза для пациента. В обычной практике с данными аномалиями врачи сталкиваются до рождения ребенка, в дальнейшем ими занимаются хирурги-урологи, которые часто не обращают внимания на сопутствующие патологии, таким образом, наблюдается поздняя диагностика синдромальных состояний и прогрессирования заболевания вплоть до необратимого нарушения функции пораженных органов (например зрения и/или слуха). Вместе с тем отсутствие единого протокола для данной категории детей в медицинских учреждениях России по диагностике с четкими критериями по назначению патогенетического лечения заболевания приводит к развитию ХПН, дисфункции других пораженных органов и систем и повышению летальности.

Внедрение новых диагностических технологий при обследовании детей с ВПР мочеполовой системы в сочетании с другими поражениями ЦНС, слуха и органов зрения, выявление корреляции между клиническими симптомами, т.е. фенотип с генотипом (с помощью молекулярно-генетического анализа) позволит минимизировать использование инвазивных методик, что может значительно улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории детей

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

При введении радиофармпрепарата в вену больного могут произойти такие нежелательные явления, возможные при любой патологии, как обморок, боль, жжение в месте прокола иглой. Также, хотя и редко, в месте прокола может возникнуть инфекция и экхимоз.

**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. Kirsten Y. Renkema, Paul J. Winyard, Ilya N. Skovorodkin, Elena Levtchenko, An Hindryckx, Cécile Jeanpierre, Stefanie Weber, Rémi Salomon, Corinne Antignac, Seppo Vainio, Andreas Schedl, Franz Schaefer, Nine V.A.M. Knoers, Ernie M.H.F. Bongers, ; Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 12, 1 December 2011, Pages 3843–3851. IMPACT FACTOR – 4,470
2. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. Parrish A, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(4):796. doi:10.3390/ijms18040796. IMPACT FACTOR – 3,226
3. Yosypiv IV. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Genetic Disorder? *International Journal of Nephrology*. 2012;2012:909083. doi:10.1155/2012/909083. IMPACT FACTOR – 1,52
4. Lu W, Quintero-Rivera F, Fan Y, Alkuraya FS, Donovan DJ, Xi Q, et al. (2007) *NFIA* Haploinsufficiency Is Associated with a CNS Malformation Syndrome and Urinary Tract Defects. *PLoS Genet* 3(5): e80. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030080>  
  
IMPACT FACTOR – 6,1
5. Vivante A, Hwang D-Y, Kohl S, et al. Exome Sequencing Discerns Syndromes in Patients from Consanguineous Families with Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2017;28(1):69-75. doi:10.1681/ASN.2015080962. IMPACT FACTOR- 8,966
6. B. E. Hoskins, C. H. Cramer II, V. Tasic et al., “Missense mutations in *EYA1* and *TCF2* are a rare cause of urinary tract malformations,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 2, pp. 777–779, 2008. IMPACT FACTOR – 4,470

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

### **3) Цели и задачи клинической апробации.**

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

**Цель:** улучшить качество оказания медицинской помощи детям с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей.

### **Задачи.**

1. Анализ структуры врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей (изолированных и сочетанных с пороками развития других органов и систем) на основании генетического исследования.
2. Определение частоты сочетанных пороков и степени нарушения функции пораженных органов и систем и с определением персонифицированного алгоритма ведения
3. Определение критериев назначения генетического обследования детям при обнаружении скрининговыми методами (УЗИ и др.) изолированных врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей и сочетанных с поражением других органов и систем.
4. Внедрение в общую практику стандартизованного протокола обследования и лечения детей с аномалиями развития почек и мочевыводящих путей (изолированными и сочетанными).

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

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

Врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей являются основной причиной ХБП у детей с широким спектром пороков развития. Моногенную причину можно обнаружить примерно у 12% пациентов. Однако морфологический клинический фенотип ВПР почек и мочевыводящих путей часто не указывает на специфические гены и тем самым подлежат исследованию. По данным исследования Vivante A и др. (2017) чтобы определить вероятность обнаружения причинно значимых мутаций проводился полноэкзомное секвенирование, проанализированы 33 разных кровных



семейств пациенты с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей. Выявлены причинные мутации в девяти из 33 изученных семей (27%). Обнаружены рецессивные мутации в девяти известных патогенных генах: ZBTB24, WFS1, HPSE2, ATRX, ASPH, AGXT, AQP2, CTNS и PKHD1. Примечательно, что при мутациях в этих генах наблюдаются как мультиорганные синдромы, так и изолированные аномалии развития почек и мочевыводящих путей. Ни один из вышеупомянутых моногенных генов не подозревался на клинических основаниях до этого исследования. В большинстве зарубежных исследований сообщается о наличии известных потенциальных генов, мутация в которых вызывает (1,9-20%) несиндромальные ВПР почек и мочевыводящих путей. Мутации в HNF1 $\beta$ , Pax2, UMOD или Eya1 обнаружены у 1,9% из 538 пациентов из 456 семейств преимущественно европейского населения с несиндромных типах ВПР почек. Мутации в ядерном факторе гепатоцитов-1 $\beta$  (HNF1 $\beta$ ) идентифицированы у 10% японских детей с почечной дисплазией и мультикистозом почек. Мутации в генах HNF1 $\beta$ , Eya1, Six1, Sall1 и Pax2 идентифицированы у 5-15% детей из европейского населения с несиндромальным САКУТ. Массовое параллельное секвенирование экзонов из 30 генов-кандидатов в объединенной ДНК у детей с односторонним почечной агенезией, почечной гиподисплазией или пузырно-мочеточниковым рефлюксом в Соединенных Штатах выявило новые мутации в 4 генах (Ret, BMP4, FRAS1 и FREM2) в 17% случаев.

Также было обнаружено, учитывая генетический характер возникновения ВПР почек и мочевыводящих путей, что в 10 % и другие члены семьи также имеют поражения почек и мочевыводящих путей, однако клинические симптомы заболевания возникают в более поздних стадиях болезни. В связи с чем, генетическое обследование у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей является необходимым для прогнозирования и выработки тактики ведения пациентов.

## **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;**

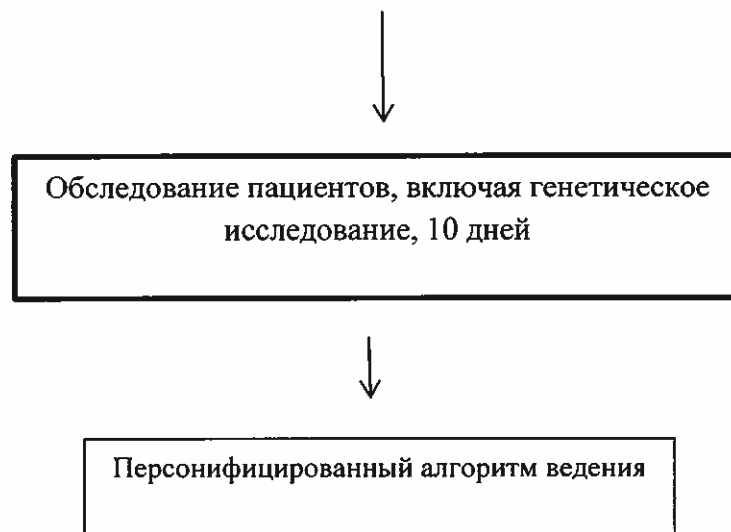
**Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации:**

1. Основные показатели жизнедеятельности организма (вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальное обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органа зрения, слуха, центральной нервной системы.
2. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, КЩС, биохимический анализ крови, биохимический анализ мочи.
3. Оценка размеров почек, состояния паренхимы, размеров мочевых путей методом УЗИ.
4. ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости.
5. Оценка степени повреждения паренхимы почек методом статической нефросцинтиграфии.
6. Консультация генетика.
7. Генетические методы исследования (молекулярно-генетический анализ)
8. Осмотр 3 специалистов в зависимости от имеющихся сопутствующих патологий, включающих: офтальмолог; сурдолог; гинеколог; невролог.

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

Набор 150 пациентов

Дети с врожденными аномалиями  
развития почек и мочевыводящих путей



### **12.3. Описание метода, инструкции по его проведению**

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

Клиническая апробация будет проводиться в течение 2-х лет (2018-2019 гг.).

Состоит из следующих этапов:

1 Этап (срок госпитализации и обследования 10 дней)

2 Этап (анализ полученных данных)

**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>Визит</b>	
	<b>Первый визит</b>
Госпитализация, койко-дни	10
Анамнез заболевания	X
Оценка сопутствующей патологии	X
Наследственный анамнез	X
Верификация диагноза	X
Консультация 3-х специалистов	X
Физикальное обследование	X
Основные показатели жизнедеятельности организма	X
ЭхоКГ, ЭКГ	X
УЗИ почек, мочевого пузыря; УЗИ органов брюшной полости	X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, КЩС, анализ мочи общий)	X
Биохимический анализ мочи (креатинин, кальций, фосфор, оксалаты, мочева кислота, белок, альбумин)	X
Консультация генетика	X
Молекулярно-генетический анализ крови (клинический экзом)	X
Статическая нефросцинтиграфия	X
Проверка сопутствующего лечения	X
Оценка безопасности	X

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

### **13. Критерии включения пациентов.**

- Пациенты в возрасте до 18 лет
- Подтвержденный диагноз врожденной аномалии развития почек и мочевых путей (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, мегауретер, поликистоз почек, гипоплазия почек, аплазия почки, мультикистоз почки и др.)
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

### **14. Критерии невключения пациентов.**

- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния.
- Текущее инфекционное заболевание.
- Острая или хроническая почечная недостаточность

### **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.
- Нежелание пациента или его родителей (его законных представителей) выполнять рекомендации врача.

## **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-нефролога/уролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врачей-специалистов	3
Общий (клинический) анализ крови	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Взятие крови из вены	1
Обработка венозной крови	1
Катетеризация периферической вены (для введения контраста)	1
Внутривенное вливание (введение контраста)	1
Анализ крови на кислотно-щелочное состояние	1
Анализ мочи общий	1
Биохимический анализ мочи (креатинин, кальций, фосфор, мочева кислота, оксалаты, белок, альбумин)	1
ЭКГ	1
УЗИ органов брюшной полости	1
УЗИ почек, мочевого пузыря	1
Консультация генетика	1
Молекулярно-генетический анализ (клинический экзом)	1
Эхокардиография	1
Статическая нефросцинтиграфия с DMSA	1
Ежедневный осмотр врачом-нефрологом\урологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	10

### Перечень используемых биологических материалов.

нет

**Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.**

Используемые медицинские изделия: катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка), шприц медицинский инъекционный однократного применения,

канюля внутривенная однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, бинт эластичный иммобилизирующий, перчатки хирургические однократного применения, катетер для внутривенных вливаний однократного применения и иное.

## **VII. Оценка эффективности метода**

**В начале 2019 г.** будет предоставлен промежуточный отчет №1, включающий результаты обследования 60 пациентов.

**В начале 2020 г.** будет предоставлен окончательный отчет, включающий результаты окончательного обследования 90 пациентов и анализ корреляции применяемых методов для диагностики

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

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

Эффективность предлагаемого алгоритма действий будет оцениваться по степени замедления/ускорения почечного прогрессирования на фоне наблюдения и индивидуализированного подхода к определению факторов прогрессирования болезни и назначению нефропротективной терапии

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

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

Годы	2018г.	2019г.
Число пациентов, включенных в клиническую апробацию	60	90

**В 2018г.** планируется включить 60 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено заявленное обследование, выявлены имеющиеся факторы прогрессирования, а также имеющихся сопутствующих заболеваний, с выявлением генетической природы болезни. В начале 2018 года будет предоставлен промежуточный отчет №1.

**В 2019г.** в клиническую апробацию планируется включить 90 пациентов, у которых также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания и эффективность ранее проводимой терапии, будет проведено заявленное обследование, выявлены имеющиеся факторы прогрессирования, а также имеющихся сопутствующих заболеваний, с выявлением генетической природы болезни. В сентябре 2019 года будет предоставлен окончательный отчет.

### **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 доказательно эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.**

В рамках клинической апробации планируется обследовать 150 пациентов с врожденными аномалиями развития почек и мочевых путей

В клинической апробации будет проводиться обследование пациентов в течение 2 лет.

Для достижения достоверности в группу должны быть включены не менее 150 больных.

## **IX. Объем финансовых затрат**

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

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании запланированного объема клинической апробации, учитывают фактические расходы при двух госпитализациях пациента (первичной и повторной). 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, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в

--	--

медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования), организации питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации), 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).

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

Наименование расходов	Сумма (руб.)
Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, включая научных сотрудников, принимающих участие в реализации протокола	53 112,00
Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, лечебного питания, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, , другие медицинские изделия, используемые в рамках протокола клинической апробации	56 691,00
Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	10 685,00
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)	7 023,00
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	6 487,00
<b>ИТОГО:</b>	<b>127 511,00</b>

### Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации

**Общая стоимость апробации (150 чел.) – 19 126 650,00 руб. , в том числе с разбивкой по годам: 2018 г – 60 пациентов -7 650 660,00 руб.; 2019 г – 90 пациентов – 11 475 990,00 руб**

Директор


А.А.Баранов

---

## Индивидуальная Регистрационная Карта

---

Новый алгоритм ведения детей с изолированными и сочетанными врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, включающий генетическое обследование методом секвенирования нового поколения

---

Участвующий в КА центр № \_\_\_\_

Номер пациента \_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_

Инициалы пациента \_\_\_\_

### Схема визитов и процедур обследования

Визит	
	<b>Первый визит</b>
<b>Госпитализация, койко-день</b>	<b>10</b>
Анамнез заболевания	X
Оценка сопутствующей патологии	X
Наследственный анамнез	X
Верификация диагноза	X
Консультация 3-х специалистов	X
Физикальное обследование	
Основные показатели жизнедеятельности организма	X
ЭхоКГ, ЭКГ	X
УЗИ почек, мочевого пузыря; УЗИ органов брюшной полости	X
Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, КЩС, анализ мочи общий)	X
Биохимический анализ мочи (креатинин, кальций, фосфор, оксалаты, мочевая кислота, белок, альбумин)	X
Консультация генетика	X
Молекулярно-генетический анализ крови	X
Статическая нефросцинтиграфия	X
Проверка сопутствующего лечения	X
Оценка безопасности	X

## ВИЗИТ 1/СКРИНИНГ

Руководитель

№ пациента \_\_ \_\_

Дата визита: \_\_ - \_\_ - \_\_

Дата рождения: \_\_ - \_\_ - \_\_

### Демографические данные:

Дата рождения: \_\_ - \_\_ - \_\_

Пол: женский  мужской

### Этническая принадлежность / Раса:

Белая  Черная  Латиноамериканская

Азиатская  Другая,  
пожалуйста, укажите какая: \_\_\_\_\_

Дата подписания формы информированного согласия: \_\_ - \_\_ - \_\_

Отвечает пациент всем критериям включения? Да  Нет

### Критерии включения

Да Нет

1. Пациенты в возрасте до 18 лет
2. Подтвержденный диагноз врожденной аномалии развития почек и мочевых путей (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз, мегауретер, поликистоз почек, гипоплазия почек, аплазия почки, мультикистоз почки и др.)
3. Отрицательный тест на беременность (в случаях, где он уместен, и у всех девушек старше 14 лет); пациентам, способным иметь детей, будет рекомендовано использовать приемлемые барьерные методы контрацепции.

## ВИЗИТ 1/СКРИНИНГ

Руководитель

№ пациента \_ \_ \_ \_

Дата визита: \_ \_ - \_ \_ - \_ \_ \_ \_ \_

Дата рождения: \_ \_ - \_ \_ - \_ \_ \_ \_ \_

### Критерии невключения:

Да Нет

1. Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния.
2. Текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной.
3. Острая или хроническая почечная недостаточность

### Критерии исключения пациента из клинической апробации:

Да Нет

1. Социальные причины или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
2. Нежелание пациента или его родителей (его законных представителей) выполнять рекомендации врача.

**ВИЗИТ 1/СКРИНИНГ**

Руководитель \_\_\_\_\_

№ пациента \_\_\_\_\_

Дата визита: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

**Основные показатели жизнедеятельности организма:**

Вес \_\_, \_\_ кг

Рост, \_\_\_\_,0 см

Артериальное давление (сидя) \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Частота сердечных сокращений (сидя) \_\_\_\_ / мин

Температура тела \_\_\_\_, \_\_ °С

частота дыхания \_\_ / мин

**Оценка сопутствующей патологии**У пациента установлено одно из ниже перечисленных заболеваний?  Нет  Да

Система	Диагноз	Состояние			
		Нет	Закончилось	Текущее заболевание	
				контролируемое	активное
Офтальмологическая	Увеит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ирит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Иридоциклит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Конъюнктивит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ЛОР-органов	Нейросенсорная тугоухость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Отит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Снижение слуха (глухота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сердечно-сосудистая	Боль в сердце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Артериальная гипертония	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Сердечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Заболевание коронарной артерии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Инфаркт миокарда	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Периферические отеки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Церебральная ишемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гиперлипидемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Шум сердца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Заболевание клапана сердца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Респираторная	Астма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Фиброз легких	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Желудочно-кишечная	Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Язва желудка, 12-перстной кишки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



	Воспалительное заболевание кишечника	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Желудочно-кишечная непереносимость нестероидных противовоспалительных средств	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Система кроветворения	Анемия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Почки	Гематурия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Протеинурия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Почечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Мочекаменная болезнь	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Скелетно-мышечная	Остеопороз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Эндокринная	Сахарный диабет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гипотиреоз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Нервная система	Судороги	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Параличи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Амавроз (полная слепота)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Энцефаломиелит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Менингит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Энцефалит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Отставание в психическом развитии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ВИЗИТ 1/СКРИНИНГ**

4

Руководитель \_\_\_\_\_

№ пациента \_\_\_\_

Дата визита: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

**Анамнез заболевания**

Дата постановки диагноза Хроническая болезнь почки \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (месяц/год)

**Другие диагнозы**

1. \_\_\_\_\_ Дата диагноза \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Месяц/год)

2. \_\_\_\_\_ Дата диагноза \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Месяц/год)

3. \_\_\_\_\_ Дата диагноза \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Месяц/год)

4. \_\_\_\_\_ Дата диагноза \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Месяц/год)

**ВИЗИТ 1/СКРИНИНГ**

5

Руководитель \_\_\_\_\_

№ пациента \_\_\_\_

Дата визита: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Дата обследования: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Лабораторные показатели:

Проведены:  Да  Нет

Дата обследования: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Кислотно-щелочное состояние крови	Результат	Единицы измерения	Нормы	Оценка
pH			7,35 – 7,45	норма
BE		ммоль/л	-2 - 2	
HCO <sub>3</sub> -		ммоль/л	20 - 23	
K		ммоль/л	3,5-5,5	
Na		ммоль/л	136 - 146	

<b>Гематология</b>	<b>Результат</b>	<b>Единицы измерения</b>	<b>Нормы</b>	<b>Оценка</b>
Гемоглобин		г/л	120,0-145,0	
Число эритроцитов		$10^{12}/л$	4,00-5,20	
Число лейкоцитов		$10^9/л$	5,60-8,70	
Число нейтрофилов		%	43-65	
Число лимфоцитов		%	31-53	
Число моноцитов		%	4-8	
Число базофилов		%	0-1	
Число эозинофилов		%	1-5	
Число тромбоцитов		$10^9/л$	150-450	
Скорость оседания эритроцитов		мм/ч	1-15 (девочки) 1-10 (мальчики)	

<b>Клиническая биохимия</b>	<b>Результат</b>	<b>Единицы измерения</b>	<b>Нормы</b>	<b>Оценка</b>
Мочевина		ммоль/л	1,8-6,4	
Креатинин		мкмоль/л	27-62	
Общий билирубин		мкмоль/л	3,7-20,5	
АЛТ		Ед/л	5-40	
АСТ		Ед/л	5-42	

<b>Анализ мочи</b>	<b>Результат</b>	<b>Единицы измерения</b>	<b>Нормы</b>	<b>Оценка</b>
РН			1000-1030	
Белок		г/л	0,00-0,03	
Эритроциты,		клеток/мкл	0-5	
Лейкоциты		клеток/мкл	0-5	
Глюкоза		моль/л	0	
Микроскопическое исследование				
<b>Нефросцинтиграфия статическая</b>	<b>Правая почка</b>	<b>Левая почка</b>		
<b>Размеры почек мм</b>				

<b>Распределение препарата</b>			
<b>Индекс интегрального захвата</b>			
<b>Молекулярно-генетический анализ крови:</b>			
<b>ЭХО - КГ</b>			
<b>ЭКГ</b>			
<b>Консультации специалистов</b>			
<b>УЗИ Почек и мочевого пузыря</b>			
<b>УЗИ органов брюшной полости</b>			

Руководитель \_\_\_\_\_

№ пациента \_\_\_\_\_

Дата визита: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

**Предшествующая терапия**

(МНН)	Начало (месяц / год)	Конец (месяц / год)
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___
_____	___ / ___	___ / ___

**Пациент принимает:**

1. Другие препараты в течение последних 4 недель.
2. Наркотические анальгетики

\_\_\_\_\_ да \_\_\_\_\_ нет  
 \_\_\_\_\_ да \_\_\_\_\_ нет

**Текущая терапия (сопутствующая терапия)**

МНН	Разовая доза	Интервал
_____	_____ мг/кг/в день	
_____	_____ мг/кг/ в день	
_____	_____ мг/кг/в неделю	

**СОГЛАСИЕ**  
**на опубликование протокола клинической апробации**  
**на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской**  
**Федерации в сети «Интернет»**

г. Москва

«\_\_»\_\_\_\_\_ 2018 г.

Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России) в лице директора, академика РАН А.А.Баранова, действующего на основании Устава:

Дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» под названием «Новый алгоритм ведения детей с изолированными и сочетанными врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей, включающий генетическое обследование методом секвенирования нового поколения».

1. Настоящее Соглашение распространяется на текст Протокола и сопроводительные документы, включая данное Соглашение.

2. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты его подписания обеими Сторонами и действует до момента отзыва заинтересованными сторонами.

Директор



А.А.Баранов