

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	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода диагностики органического гиперинсулинизма с помощью ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови у взрослых пациентов
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	18

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 30 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 27 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

и.о. директора ФГБУ "НМИЦ эндокринологии"
Минздрава России

академик М.В. Шестакова

(должность, ф.и.о., подпись)

18 февраля 2019 г.

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

**по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)**

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода диагностики органического гиперинсулинизма (Код МКБ E16.1 Другие формы гипгликемии) с помощью ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови у взрослых пациентов»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология; Онкология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	18	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 гг. 2019 г. – 3 пациента 2020 г. – 10 пациентов 2021 г. – 5 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	202 500 руб.	
8. Экспертное мнение – <u>необязательно зачеркнуть</u>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

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	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода диагностики органического гиперинсулинизма с помощью ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови у взрослых пациентов
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	18

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 29 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 27 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

и.о. директора ФГБУ "НМИЦ эндокринологии"
Минздрава России

академик М.В. Шестакова

(должность, ф.и.о., подпись)

" _____ " _____ г.

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»**

Я, Шестакова Марина Владимировна, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода диагностики органического гиперинсулинизма с помощью ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови у взрослых пациентов» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

и.о. директора
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, академик РАН



М.В. Шестакова

« 18 » февраля 2019 года

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода диагностики органического гиперинсулинизма с помощью ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови у взрослых пациентов.

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

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

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академик РАН, Шестакова Марина Владимировна

Директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академик РАН, Мельниченко Галина Афанасьевна

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

-название предполагаемого к проведению клинической апробации Метода: Метод ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови для диагностики органического гиперинсулинизма;

-основной профиль медицинской помощи по протоколу: эндокринология;

-цель клинической апробации: доказать безопасность и клинико-экономическую эффективность Метода ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией с контрастным усилением при обследовании пациентов с органическим гиперинсулинизмом относительно данных патоморфологического исследования;

-заболевание/состояние (в соответствии с МКБ-10), на диагностику которого направлен метод: органический гиперинсулинизм (код МКБ E16.1 Другие формы гипогликемии) – это тяжелое, инвалидизирующее и потенциально летальное эндокринное заболевание, связанное с гиперпродукцией инсулина и развитием гипогликемического синдрома. В подавляющем большинстве случаев причиной органического гиперинсулинизма является инсулин-продуцирующая опухоль поджелудочной железы – инсулинома (код МКБ E16.1 Другие формы гипогликемии). Инсулинома может располагаться в крючковидном отростке, головке, теле и хвосте поджелудочной железы. В 10% случаев встречается множественная инсулинома. Кроме того, причиной органического гиперинсулинизма может быть незидиобластоз (множественный микроаденоматоз) - диффузная трансформация протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки. В исключительных случаях опухоль бывает эктопической. На момент клинической манифестации, инсулинома, как правило, имеет небольшие размеры. Эта особенность инсулиномы, а также ее морфологическая характеристика, обуславливает сложности ее топической диагностики.

-половозрастная характеристика пациентов: клиническая апробация данного метода планируется взрослым пациентам (от 18 до 99 лет) мужского и женского пола;

-краткое описание предлагаемого Метода: Метод ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови предназначен для топического поиска источника гиперсекреции инсулина в поджелудочной железе. Метод основан на введении глюконата кальция в артерии поджелудочной железы (правая печеночная, желудочно-двенадцатиперстная, верхняя брыжеечная, проксимальный и дистальный отделы селезеночной артерии) с последующим забором крови из вены поджелудочной железы (правой печеночной) и определением уровня инсулина. Повышение концентрации инсулина более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем до введения кальция предполагает наличие опухоли в бассейне соответствующей артерии;

-название метода, предложенного для сравнительного анализа: мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием;

-форма оказания медицинской помощи: плановая медицинская помощь;

-вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации;

-условия оказания медицинской помощи: стационарная медицинская помощь.

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

-распространенность в РФ заболевания (состояния), на оказание помощи при котором будет направлена клиническая апробация: распространенность органического гиперинсулинизма в РФ – 0,4%. Однако, с учетом существующих сложностей в диагностике органического гиперинсулинизма, фактическая распространенность заболевания гораздо выше;

-заболеваемость в РФ по данному заболеванию, на 100 тыс. населения: по данным статистики, заболеваемость органическим гиперинсулинизмом составляет 0,4 случая на 100 тыс. населения в год и приходится на наиболее трудоспособный возраст – 35-40 лет;

-смертность в РФ по данному заболеванию, на 100 тыс. населения: при злокачественной инсулиноме уровень смертности может составлять до 0,02 на 100 тыс. населения;

-показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию, на 10 тыс. населения: первичной – 0,005 на 10 тыс. населения; общей – 5 на 10 тыс. населения. Инвалидизация при органическом гиперинсулинизме обусловлена развитием необратимых изменений в центральной нервной системе (вплоть до деменции и тяжелых психических расстройств) и морбидного ожирения с тяжелыми осложнениями (приводящими, прежде всего, к увеличению сердечно-сосудистой смертности);

-недостатки текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с рассматриваемым заболеванием: Уже много лет и в настоящее время для топического поиска источника гиперсекреции инсулина большинство специалистов используют стандартное визуализирующее исследование – мультиспиральную компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием. Однако, данный метод обладает недостаточной диагностической точностью и выявляет инсулиному только в 75% случаев вследствие специфических патоморфологических особенностей данной опухоли. Более того, метод не позволяет диагностировать незидиобластоз/микроаденоматоз. Недостатком метода также является риск развития контраст-индуцированной нефропатии у больных из групп риска.

При отрицательном результате данного исследования алгоритм дальнейшего обследования пациента не предусмотрен. В результате с целью

поиска причины органического гиперинсулинизма в клинической практике проводится множество различных дополнительных визуализирующих исследований, в том числе дорогостоящих, инвазивных и с высоким риском осложнений (например, чрескожный чреспеченочный забор крови, ассоциированный с риском кровотечения, желчеистечения и инфекционных осложнений). Стоимость такого обследования может достигать 150 000 руб. и более. Выбор дополнительных методов визуализации часто зависит от возможностей медучреждения, в котором обследуется пациент, или от решения лечащего врача. При этом нередко (более чем в 50% случаев) результаты разных методов визуализации противоречат друг другу. Более того, некоторые специалисты инициируют лапаротомию и интраоперационное обследование (пальпация и УЗИ поджелудочной железы), а также превентивную дистальную резекцию поджелудочной железы.

Вследствие вышеизложенных причин, в настоящее время, в клинической практике очень распространена ситуация, когда топический диагноз при органическом гиперинсулинизме не установлен (более чем в 30% случаев). Таким образом, назрела необходимость пересмотреть тактику проведения визуализирующего обследования для диагностики органического гиперинсулинизма, существовавшую ранее.

-иные социально-значимые сведения о данном заболевании: пациенты с органическим гиперинсулинизмом имеют крайне высокий риск развития угрожающих жизни состояний – гипогликемической комы и острых психотических расстройств;

-существующие методы (альтернативные предлагаемому), входящие в перечни ОМС, ВМП (код, наименование, краткое описание):

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы (А04.15.001): преимуществами метода являются: возможность оценки васкуляризации опухоли; оценка состояния региональных лимфатических узлов, наличия метастазов; отсутствие ионизирующего облучения; неинвазивность, портативность, небольшая стоимость, доступность. Однако, точность визуализации при ультразвуковом исследовании зависит во многом от подготовки и степени развития подкожной жировой клетчатки пациента, размера опухоли и расположения других органов брюшной полости. Особенно сложны для визуализации опухоли тела и хвоста поджелудочной железы. Кроме того, точность диагностики в определенной степени зависит от уровня квалификации специалиста, проводящего исследование и возможностей аппаратуры. Таким образом, несмотря на все преимущества, УЗИ имеет низкий уровень чувствительности (0-66%).

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (А05.30.005), магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства (А05.30.007): преимуществами данного метода являются: высокая диагностическая точность; высокое пространственное разрешение; отсутствие ионизирующего облучения; неинвазивность. Однако, метод является дорогостоящим. Противопоказанием к исследованию является наличие в

организме электронных медицинских приборов, имплантов, клаустрофобия. Кроме того, существуют ограничения по весу больного.

-основные преимущества метода по сравнению с существующими методами: ангиография с артериально-стимулированным венозным забором крови позволяет точно определить локализацию инсулиномы или диагностировать множественное/тотальное микропоражение поджелудочной железы (например, незидиобластоз) на основании повышения уровня инсулина в пробах из различных анатомических областей поджелудочной железы в ответ на введение глюконата кальция.

Преимуществами данного метода являются:

- определение локализации инсулиномы;
- единственный метод диагностики незидиобластоза (первично-множественное поражение, множественный микроаденоматоз) на дооперационном этапе;
- возможность исследовать поджелудочную железу на всем ее протяжении.

-данные о клинической эффективности метода: клиническая эффективность метода доказана (в некоторых исследованиях ангиография с артериально-стимулированным венозным забором крови позволила определить причину органического гиперинсулинизма в 100% случаев);

-основные недостатки метода по сравнению с существующими методами: высокая стоимость; инвазивность

-ожидаемые результаты внедрения предлагаемого к проведению клинической апробации Метода, в том числе организационные, клинические, экономические аспекты: точная и быстрая диагностика органического гиперинсулинизма позволит произвести адекватное и своевременное лечение, что соответственно поможет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с данной патологией, снизить уровень инвалидизации, связанной с необратимыми изменениями в ЦНС и развитием морбидного ожирения. С учётом вышесказанного, его внедрение в клиническую практику позволит сократить время обследования пациентов и рационализировать финансовые расходы.

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

-название предполагаемого Метода: Метод ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови для диагностики органического гиперинсулинизма;

-страна-разработчик Метода: Швеция

-история создания Метода (коротко): Метод селективной флебографии поджелудочной железы был разработан Göthlin J. и др. (Acta Radiol Diagn (Stockh). 1974;15(5):474-80.) в 1974г. Miller DL и др. применили данный метод в диагностике синдрома Золлингера-Эллисона (Radiology. 1992;182(1):235-

41.). В 90-е годы XX века метод получил широкое распространение в западных странах.

-широта использования Метода на сегодняшний день (фактические данные по внедрению Метода в клиническую практику): в настоящее время метод применяется исключительно в специализированных центрах;

-причины, по которым Метод в настоящий момент не используется в практическом здравоохранении в РФ: в силу экономической составляющей, данный метод малодоступен в Российской Федерации. Кроме того, так как метод зависит от квалификации специалиста и предполагает большой экспертный опыт и практические навыки, в настоящее время исследование должно проводиться только в специализированных центрах;

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

-наименование прогнозируемого осложнения: гематома места артериальной пункции;

-возможная степень тяжести осложнения: легкая, средняя;

-описание осложнения: гематома – это ограниченное скопление крови в месте артериальной пункции;

-частота встречаемости осложнения: не более 3%;

-сроки оценки осложнения: в течение первых суток после проведения исследования;

-метод контроля осложнения: визуальная оценка места артериальной пункции;

-наименование прогнозируемого осложнения: аллергическая реакция, обусловленная введением контрастного вещества;

-возможная степень тяжести осложнения: легкая, средняя, тяжелая;

-описание осложнения: аллергические реакции могут проявляться крапивницей, зудом, брадикардией, бронхоспазмом, ларингоспазмом, отеком лица, отеком Квинке, анафилактическим шоком;

-частота встречаемости осложнения: 1,1% (крапивница, зуд, брадикардия, бронхоспазм, ларингоспазм, отечность лица, отек Квинке), менее 1 на 10000 (анафилактический шок, остановка дыхания или сердечной деятельности, судороги, коллапс);

-сроки оценки осложнения: в течение первых суток после проведения исследования;

-метод контроля осложнения: оценка жалоб, анамнеза и осмотр больного;

-наименование прогнозируемого осложнения: контраст-индуцированная нефропатия;

-возможная степень тяжести осложнения: легкая, средняя, тяжелая;

-описание осложнения: контраст-индуцированная нефропатия проявляется снижением объема выделяемой мочи, вплоть до ее отсутствия; отеками, повышением артериального давления. При лабораторном исследовании определяется повышение креатинина;

-частота встречаемости осложнения: 1%;

-сроки оценки осложнения: в течение первых суток после проведения исследования;

-метод контроля осложнения: анализ крови на креатинин, оценка жалоб, анамнеза и осмотр больного;

-определение и перечень осложнений, которые будут расцениваться как серьезные: Серьезными будут расцениваться осложнения, которые угрожают жизни пациента (анафилактический шок, остановка дыхания или сердечной деятельности, судороги, коллапс, острая почечная недостаточность).

Для уменьшения риска осложнений ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови перед исследованием, накануне госпитализации, должно быть выполнено обследование для исключения противопоказаний и коррекции возможных нарушений.

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 в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. Moreno-Moreno P, Alhambra-Expósito MR, Herrera-Martínez AD, et al. Arterial Calcium Stimulation with Hepatic Venous Sampling in the Localization Diagnosis of Endogenous Hyperinsulinism. International Journal of Endocrinology. 2016;2016:1-6. **Импакт-фактор 2.34**
2. Moreno PM, Alcántara CG, del Carmen Muñoz-Villanueva M. Usefulness of arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling in the localization diagnosis of endogenous hyperinsulinism. Endocrinología y Nutrición. 2010;57(3):95-99. **Импакт-фактор 1.268**
3. Guettier JM, Kam A, Chang R, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):1074-1080. **Импакт-фактор 5.455**
4. Moon JH, Kim EK, Khang AR, et al. An insulinoma with an aberrant feeder from the splenic artery detected by super-selective arterial calcium stimulation with venous sampling. The Korean Journal of Internal Medicine. 2015;30(1):118-121. **Импакт-фактор 2.131**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель исследования – доказать безопасность и клинико-экономическую эффективность метода ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови (код МКБ E16.1 *Другие формы гипогликемии*) по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией с контрастным усилением при обследовании пациентов с органическим гиперинсулинизмом относительно данных патоморфологического исследования.

Задачи:

- 1) Проанализировать и сравнить экономическую эффективность ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови в диагностике причины органического гиперинсулинизма и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением.
- 2) Проанализировать и сравнить клиническую эффективность ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови в топической диагностике причины органического гиперинсулинизма и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в соответствии с данными патоморфологического исследования.
- 3) Проанализировать и сравнить безопасность ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови в диагностике причины органического гиперинсулинизма и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением.
- 4) Внедрить в систему здравоохранения оптимальный алгоритм диагностики причины органического гиперинсулинизма.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Инсулинома – это, наиболее часто, доброкачественная солитарная опухоль поджелудочной железы (менее чем в 1% случаев встречаются эктопические инсулиномы). Размеры опухоли, как правило, менее 2 см. Эта особенность инсулиномы, а также ее морфологическая характеристика, обуславливают сложности в топической диагностике. В результате в клинической практике проводится множество различных визуализирующих исследований, что значительно увеличивает затраты на обследование пациентов. В отличие от других методов, на чувствительность ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови в диагностике инсулиномы не оказывают влияние размеры и локализация опухоли. Метод обладает более высокой чувствительностью, чем ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (Guettier JM, Kam A, Chang R, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1074-1080. **Импакт-фактор 5.455**). Более того, в некоторых исследованиях ангиография с артериально-стимулированным венозным

забором крови позволила определить локализацию инсулиномы в 100% случаев (Moreno-Moreno P, Alhambra-Expósito MR, Herrera-Martínez AD, et al. Arterial Calcium Stimulation with Hepatic Venous Sampling in the Localization Diagnosis of Endogenous Hyperinsulinism. International Journal of Endocrinology. 2016;2016:1-6. **Импакт-фактор** 2.34), в том числе у пациентов с отрицательными результатами других методов визуализации. Высокая чувствительность метода обусловлена хорошей васкуляризацией опухоли, уникальным ответом опухолевых клеток на введение глюконата кальция и супрессией продукции инсулина остальной тканью поджелудочной железы.

Незидиобластоз обусловлен трансформацией протокового эпителия поджелудочной железы в β -клетки. Результаты всех методов визуализирующей диагностики при незидиобластозе отрицательные. Подтверждение островковой гиперфункции возможно только по данным ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором.

Данный метод зарегистрирован в России, однако, в настоящее время, не получил широкого распространения в клинической практике, показания и тактика проведения этого исследования была не разработана. Требуется накопление опыта применения ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови для внедрения метода в систему здравоохранения.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Основной оцениваемый параметр: прогностическая ценность положительного результата ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в соответствии с данными патоморфологического исследования послеоперационного материала.

Дополнительный оцениваемый параметр: финансовые затраты на топическую диагностику источника гиперсекреции инсулина с применением метода ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением.

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

Планируется проведение одномоментного исследования

1 этап (скрининг пациентов, формирование исследуемых групп) – 1 календарный день:

Создание выборки пациентов с органическим гиперинсулинизмом (уровень инсулина 3 мЕд/мл и более и/или уровень С-пептида 0,6 нг/мл и более и/или уровень проинсулина 5 пмоль/л и более на фоне гликемии менее 2,8

ммоль/л и симптомов нейрогликопении) согласно критериям включения при отсутствии критериев не включения.

2 этап (догоспитальный) – 1 календарный день:

- подписание добровольного согласия на включение в клиническую апробацию;
- оформление врачебной комиссии.

Пациенты, включенные в исследование, будут госпитализированы в стационар.

3 этап (госпитальный) – 3 календарных дня:

Исследования	Дни		
	1	2	3
осмотр в приемном отделении	+		
первичный осмотр эндокринолога	+		
осмотр пациента заведующим отделением	+		+
осмотр (консультация) анестезиолога-реаниматолога	+	+ ¹	+ ¹
осмотр (консультация) сердечно-сосудистого хирурга	+	+ ¹	+ ¹
ангиография с артериально-стимулированным венозным забором крови		+	
контроль гликемии по глюкометру	+	+	+
ежедневный осмотр пациента лечащим врачом		+	+
общий анализ крови			+
анализ крови на креатинин (при необходимости)			+
осмотр (консультация) кардиолога, нефролога (при необходимости)	+	+	+
инструментальные исследования: электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки (при необходимости)		+	+
врачебный консилиум (при необходимости)		+	+

+¹ при необходимости

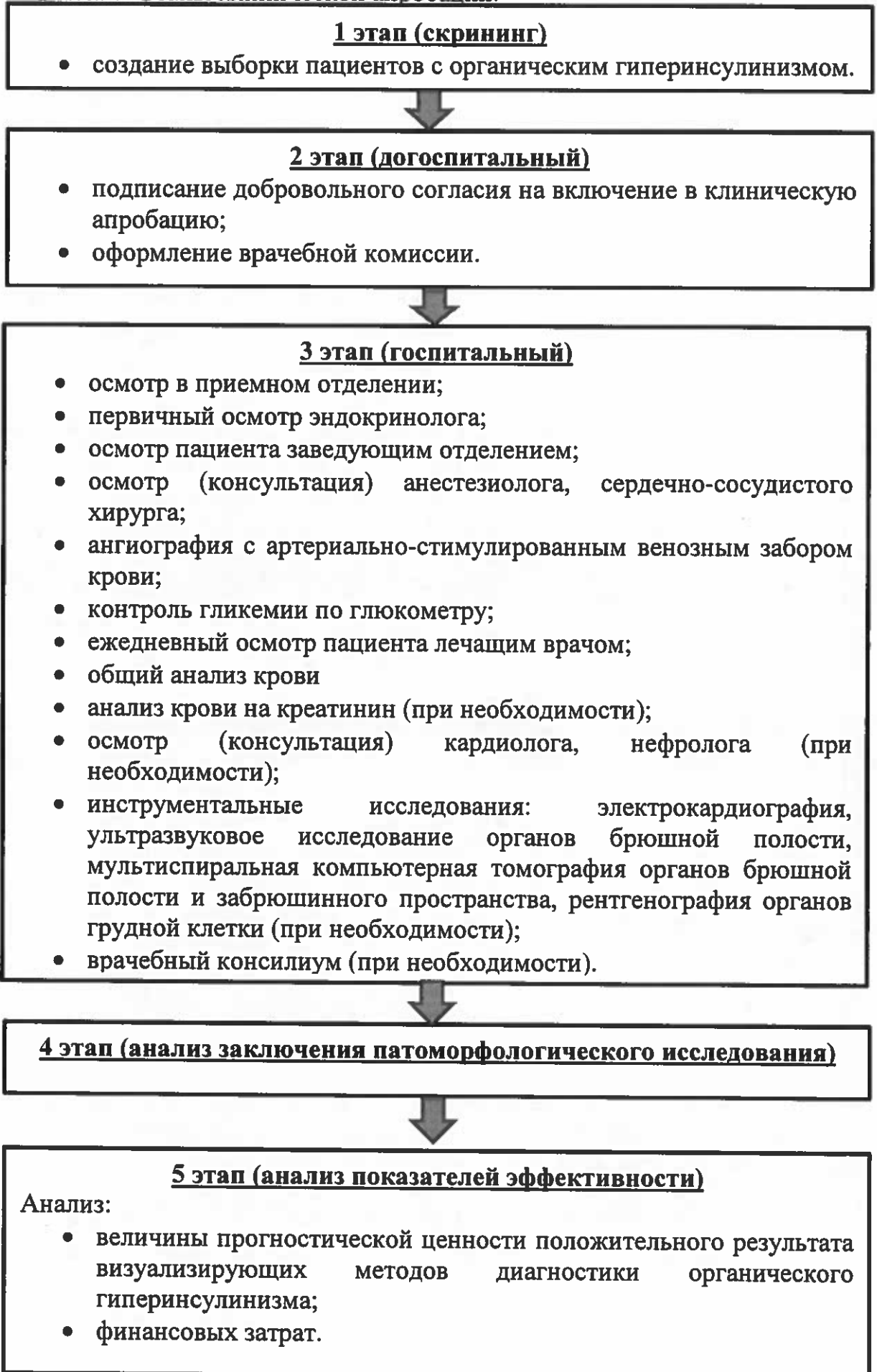
4 этап (анализ результатов оперативного лечения и исследования послеоперационного материала):

В большинстве случаев, при наличии точного топического диагноза, пациенты будут направлены на хирургическое лечение. В течение 28 дней после хирургического лечения будет проведен анализ данных медицинской документации пациентов с патоморфологическим заключением.

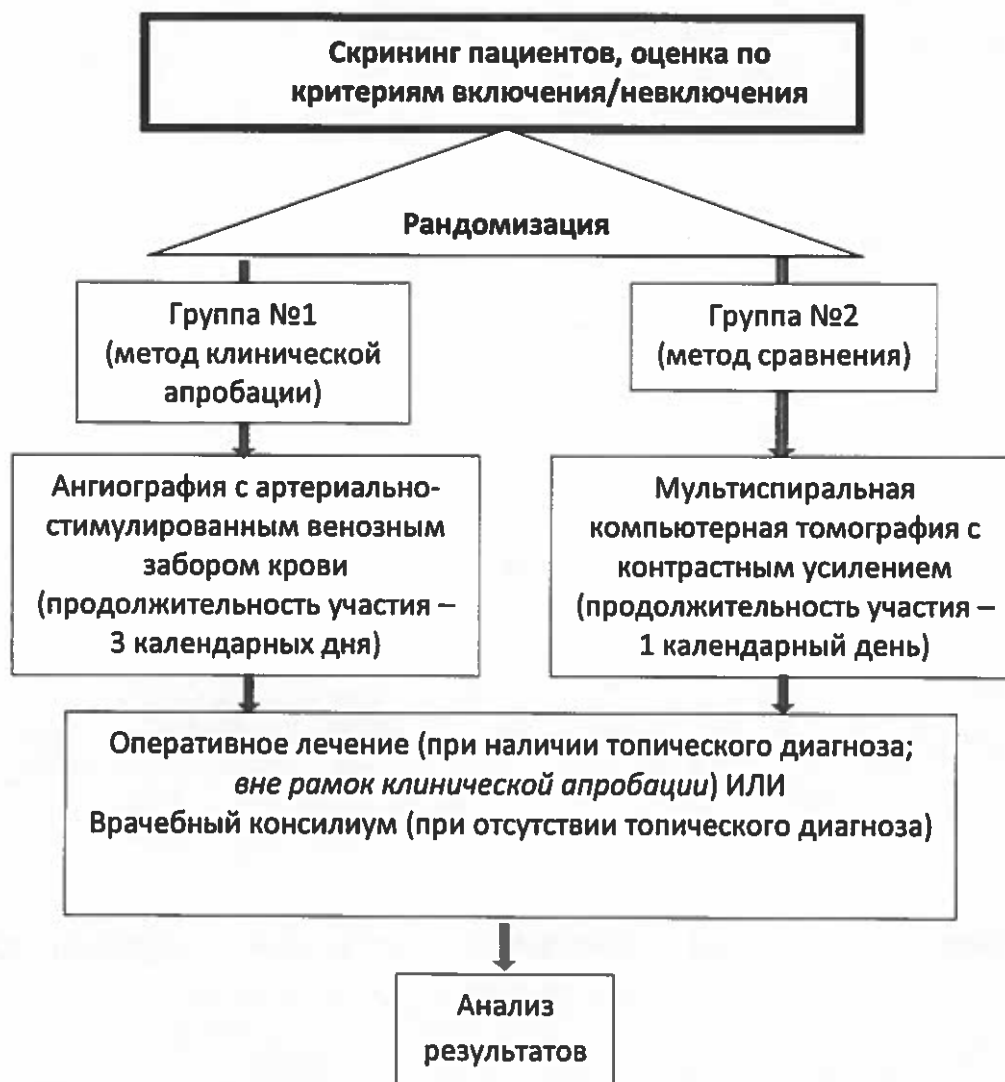
5 этап (анализ показателей эффективности):

Анализ показателей эффективности будет проведен по завершении набора всех пациентов в 2021г.

Схема 1. Этапы клинической апробации.



12.3. Описание метода, инструкции по его применению.
Схема 2. Графическая схема клинической апробации Метода.



Рандомизация пациентов на равные по объему группы диагностики будет проведена с использованием пронумерованного набора перетасованных заклеенных непрозрачных конвертов. При необходимости будет проведена предварительная стратификация по основным факторам, влияющим на изучаемый эффект (конфаундерам).

Инструкция по применению метода

Т.к. планируется проведение исследований с введением контрастных веществ, которые выводятся почками и/или могут оказывать влияние на их функцию, все пациенты будут госпитализированы на фоне отмены нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды) и диуретиков за 2 дня до клинической апробации. Исследования будут проведены на фоне адекватной гидратации пациентов (пероральный прием жидкости, при повышенном риске контраст-индуцированной нефропатии – внутривенная инфузия физиологического раствора). Пациентам из групп риска (возраст более 75 лет; острая почечная недостаточность, заболевания почек, трансплантация почек, операции на почках, отек легких в анамнезе; гематокрит <39% у мужчин и <36% у женщин; прием нефротоксических препаратов; СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²) будет проводиться контрольный биохимический анализ крови (креатинин) после исследований. При необходимости будет выполнена консультация нефролога.

Кроме того, всем больным на следующий день после проведения исследования будет выполнен общий анализ крови. При подозрении на развитие осложнений будет проведено дополнительное обследование: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, электрокардиография с консультацией кардиолога.

Ангиография с артериально-стимулированным венозным забором крови:

После пункции бедренной вены по обычной методике катетер проводится в нижнюю полую вену, а затем устанавливается в правую печеночную вену. Далее пунктируется бедренная артерия и катетер через аорту вводится в чревный ствол, а затем и в верхнюю брыжеечную артерию. Далее выполняется целиакография и верхнюю мезентерикография.

Для селективной стимуляции различных отделов поджелудочной железы катетер в произвольном порядке проводится в следующие точки: правую печеночную и желудочно-двенадцатиперстную артерии, проксимальный и дистальный отделы селезеночной и верхнюю брыжеечную артерии.

При классическом анатомическом варианте строения артериального русла желудочно-двенадцатиперстная артерия участвует в кровоснабжении головки и частично крючковидного отростка поджелудочной железы. Печеночная артерия питает ткань печени, то есть возможные внутривенные метастазы.

Дистальный отдел селезеночной артерии кровоснабжает хвост, а проксимальный – тело поджелудочной железы. Верхняя брыжеечная артерия (нижние панкреатодуоденальные артерии) участвует в кровоснабжении головки, перешейка и частично крючковидного отростка поджелудочной железы.

Для проведения исследования 2,0 мл 10% раствора глюконата кальция разводится в 23 мл физиологического раствора (общий объем – 25 мл), при стимуляции вводится в артерию болюсно по 5 мл, что составляет 3,6 мг кальция в болюсе.

Забор крови из правой печеночной вены осуществляется через одну, две и три минуты.

Достоверным в плане определения места расположения инсулиномы считается повышение уровня иммунореактивного инсулина после стимуляции соответствующей зоны поджелудочной железы более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция.

При незидиобластозе во всех зонах поджелудочной железы определяется повышение уровня иммунореактивного инсулина после стимуляции более чем в 2 раза в сравнении с его уровнем в печеночной вене до введения кальция.

Минимальное время между стимуляциями различных артериальных бассейнов – не менее 5–10 минут после взятия последней пробы крови при предыдущей стимуляции.

Средняя длительность исследования – 2 часа (минимально 1 час, максимально 3,5 часа).

Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением:

Мультиспиральная компьютерная томография не требует специальной подготовки. При выполнении исследования с болюсным контрастным усилением проводится установка кубитального катетера в наружную кубитальную вену. Исследование проводится с введением в периферическую вену неионного низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата. Протоколом исследования включает в себя нативную (бесконтрастное исследование), артериальную, портальную и раннюю отсроченную фазы сканирования, выполненные на одной задержке дыхания в каждую из фаз. Далее выполняется реконструкция полученных данных.

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

Набор пациентов будет проводиться в течение 3-х лет (2019-2021 гг.). Ожидаемая продолжительность участия 1 пациента (в календарных днях) – от 3 до 4 (до 6, с учётом нерабочих дней). Заочная консультация эндокринолога по данным медицинской документации будет проведена в течение 28 дней после хирургического лечения.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Уровень инсулина исходно и после стимуляции в разных зонах поджелудочной железы при проведении ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови; результаты патоморфологического исследования; нежелательные явления при проведении ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

Для включения в исследование все пациенты должны подписать информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

1. способность участвовать в процедурах Протокола;
2. возраст 18-99 лет;
3. пол: мужской и женский;
4. органический гиперинсулинизм на фоне гипогликемического синдрома (подтвержден при лабораторном обследовании: уровень инсулина 3 мЕд/мл и более и/или уровень С-пептида 0,6 нг/мл и более и/или уровень проинсулина 5 пмоль/л и более на фоне гликемии менее 2,8 ммоль/л и симптомов нейрогликопении) – код по МКБ: E16.1 Другие формы гипогликемии;
5. отрицательные, сомнительные или противоречивые данные визуализирующих методов диагностики органического гиперинсулинизма;
6. в случае если пациент получает препараты аналогов соматостатина, требуется их отмена (короткодействующих – за 1-2 дня, длительнодействующих – за 4 недели до клинической апробации);
7. отмена нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды), диуретиков за 2 дня до госпитального этапа клинической апробации.

14. Критерии невключения пациентов.

1. возраст менее 18 лет
2. беременность, роды, период лактации
3. прохождение военной службы
4. злоупотребление алкоголем
5. острые инфекции

6. обострение хронических заболеваний
7. тяжелые, угрожающие жизни состояния
8. психические расстройства
9. тяжелая полиорганная, опухолевая, аутоиммунная и другая патология

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода).

1. Отказ пациента от участия в клинической апробации (на любом этапе).
2. Развитие значимой сопутствующей психической или соматической патологии (острые и обострение хронических заболеваний).
Периодичность оценки критерия – ежедневно на госпитальном этапе.
3. При получении новых данных о безопасности методов топоческой диагностики инсулиномы, применяемых в рамках клинической апробации, если риск для здоровья будет превышать пользу от исследования. Периодичность оценки критерия – ежедневно до проведения исследования.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи: стационарная медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Параметры	Частота	Кратность предоставления услуги одному пациенту
Первичный осмотр пациента в приемном отделении	1	1
Первичный осмотр пациента в отделении	1	1
Осмотр пациента заведующим отделением	1	2
Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	3
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,02	1
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,02	1

Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача сердечно-сосудистого хирурга	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога	0,01	1
Один день в четырехместной палате	1	3
Электрокардиография	0,02	1
Рентгенография органов грудной клетки	0,01	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	0,01	1
Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с забрюшинным пространством	0,01	1
Взятие крови из периферической вены	1	3
Взятие крови из пальца	1	12
Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма+СОЭ)	1	1
Группа крови, резус-фактор	1	1
Креатинин сыворотки крови	0,05	2
Глюкоза капиллярной крови (из пальца)	1	12
Инсулин иммунореактивный сыворотки крови	1	20
Артериально-стимулированный забор крови	1	1
Анестезиологический мониторинг	1	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	0,02	1

Ограничения по медицинским вмешательствам во время участия в клинической апробации:

-в случае если пациент получает препараты аналогов соматостатина, требуется их отмена (короткодействующих – за 1 день, длительнодействующих – за 4 недели до клинической апробации);

-требуется отмена нефротоксических препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоsporин А, препараты на основе платины, сульфаниламиды), диуретиков за 2 дня до госпитального этапа клинической апробации.

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

№	Международное непатентованное наименование/ группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в сутки	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
1	Декстроза (40% раствор) (B05BA03)	Внутривенно	60	2	До 6 дней	-	мл	С целью профилактики тяжелой гипогликемии и с целью купирования гипогликемии (при необходимости)
2	Омепразол (A02BC01)	Перорально	20	2	До 6 дней	400	мг	Для подготовки к проведению ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови (при необходимости)
3	Диазепам (N05BA01)	Внутримышечно	5	1	1 день	-	мг	Для седации перед проведением ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
4	Натрия хлорид (0,9% раствор) (B05CB01)	Внутривенно	500	1	2 дня	-	мл	Профилактика контраст-индуцированной нефропатии при проведении ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
5	Прокаин 0,5% (N01BA02)	Местно	30	1	1 день	-	мл	Обезболивание места пункции при проведении ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
6	Йопамидол (V08AB04)	Внутривенно	10-15	7	1 день	-	мл	Контрастирование при проведении ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
7	Октреотид (H01CB02)	Подкожно	100	3	До 6 дней	-	мкг	С целью профилактики гипогликемии (при необходимости)
8	Кальция глюконат (10% раствор) (A12AA03)	Внутриартериально	2	5	1 день	-	мл	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
9	Гепарин натрия (B01AB01)	Подкожно	5000	1	1 день	-	МЕ	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
10	Хлоропирамин (R06AC03)	Перорально	25	3-4	До 5 дней	300-400	мг	При развитии зуда, крапивницы

11	Преднизолон (H02AB06)	Внутривенно	60-120	1	1 день	-	мг	При развитии анафилактического шока или ларингоспазма или отека Квинке ¹
12	Фуросемид (C03CA01)	Внутривенно	40	1	1 день	-	мг	При развитии ларингоспазма ²
13	Эпинефрин (C01CA24)	Подкожно	0,2-0,75	1	1 день	-	мл	При остановке сердца, развитии анафилактического шока или отека Квинке ³

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания: не применяется.

Перечень используемых биологических материалов: не применяется.

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
1	Катетер для периферических сосудов, с антибактериальным покрытием	2	Введение растворов декстрозы, натрия хлорида
2	Шприц общего назначения, одноразового использования	10	Промывание катетера для периферических сосудов, введение раствора натрия хлорида
3	Система для проведения забора крови/внутривенной инфузии	5	Забор крови из периферической вены, введение растворов натрия хлорида, декстрозы
4	Шприц для подкожных инъекций с защитой от УФ-излучения/ в комплекте с иглой	1	Введение гепарина натрия
5	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевей, неопудренные, нестерильные	16	Контроль гликемии при помощи глюкометра, установка и промывание катетера для периферических сосудов, забор крови из периферической вены, введение растворов декстрозы, натрия хлорида
6	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с разделительным гелем	2	Сбор и транспортировка крови для анализов
7	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с К2ЭДТА	2	Сбор и транспортировка крови для анализов
8	Катетер ангиографический, одноразового использования	3	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
9	Интродьюсер для ввода медицинских инструментов при сердечно-сосудистых	1	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови

¹ Далее перевод в отделение интенсивной терапии

² Далее перевод в отделение интенсивной терапии

³ Далее перевод в отделение интенсивной терапии

	заболеваниях, управляемый		
10	Микрокатетер для периферических/коронарных сосудов	1	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
11	Заглушка/заплата для закрытия бедренной артерии, из коллагена	1	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
12	Проводник для доступа к периферическим сосудам, ручной	3	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови
13	Комплект белья/подушек хирургический	1	Проведение ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови

Иное: не применяется.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Положительный результат визуализирующих методов для диагностики причины органического гиперинсулинизма и определения локализации источника гиперсекреции инсулина: ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением (в соответствии с данными патоморфологического исследования)

Целевой результат (планируемый): увеличение частоты положительных результатов определения локализации источника гиперсекреции инсулина на 15-20%.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Отсутствие увеличения финансовых затрат на топическую диагностику источника гиперсекреции инсулина с применением метода ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением.

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

Регистрация и учет показателей эффективности будут проводиться в Индивидуальной регистрационной карте и электронной базе. Анализ эффективности будет проводиться с помощью соответствующих математических и статистических методов по завершении набора пациентов.

VIII. Статистика

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

Статистический анализ данных будет выполняться с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13 (StatSoft, Inc., США).

Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M(SD)$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам будет использован тест Манна-Уитни, ANOVA Краскел-Уоллиса, для сравнения связанных групп – тест Вилкоксона и ANOVA Фридмена. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера.

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони, Бенджамини-Хохберга).

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

В случае необходимости и обоснованности с целью анализа данных пациентов по назначенному лечению (Intention-to-treat) будет выполняться восстановление пропущенных данных выбывших пациентов методом Last Observation Carried Forward. Во всех случаях будет выполнен анализ данных Per Protocol.

При анализе точности диагностического теста будут рассчитаны чувствительность и специфичность относительно референсного метода, а также их 95% ДИ. В случае обеспечения соответствия долей позитивных и негативных случаев реальной практике также будут рассчитаны прогностические ценности положительного и отрицательного результата диагностического теста и их 95% ДИ.

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.

Расчет минимально необходимых объемов групп выполнен на основании следующих параметров:

1. основной (первичный) критерий оценки эффекта – прогностическая ценность положительного результата визуализирующих методов для

диагностики причины органического гиперинсулинизма и определения локализации источника гиперсекреции инсулина: ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением (в соответствии с данными патоморфологического исследования),

2. сравнить методы ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови и мультиспиральной компьютерной томографией с контрастным усилением по первичному критерию оценки эффекта,
 3. статистическая мощность - 90%,
 4. уровень статистической значимости – 5%,
 5. ожидаемая клинически значимая величина прогностической ценности положительного результата метода ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови в диагностике инсулиномы – 80%,
 6. ожидаемая клинически значимая величина прогностической ценности положительного результата метода ангиографии с артериально-стимулированным венозным забором крови в диагностике незидиобластома (множественного микроаденоматоза) – 100%,
 7. предельная доля выбывания пациентов – 20%.
- Допустимый уровень ошибки 1 рода (альфа-ошибки) – 4%.

Исходя из указанных параметров, планируется включить 18 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2019 г. запланировано включение 3 пациентов; в 2020 г. – 10 пациентов; в 2021 г. – 5 пациентов. Выборка пациентов достаточна для статистического анализа и решения задачи апробации метода визуализирующей диагностики органического гиперинсулинизма.

В группу сравнения, также будет включено 18 пациентов.

Оценка возможности включения и наблюдения за необходимым количеством пациентов: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ является ведущим учреждением, в которое направляются пациенты с органическим гиперинсулинизмом со всех регионов России. В частности, в 2016-2018 гг. в центре было обследовано 18 больных с данным состоянием, которым требовалось дополнительное визуализирующее исследование.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка,

техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$ - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$ - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$ - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА.

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

перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения);

№	Наименование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость, руб. (последние 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	2	3	4	5	6
1. Госпитальный этап					
1.1	Первичный осмотр пациента в приемном отделении	500	1	500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.2	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	4000	1 ⁴	80	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.3	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	2500	1 ⁵	50	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

⁴ Частота 0,02

⁵ Частота 0,02

1.4	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	2000	1	2000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.5	Прием (осмотр, консультация) врача сердечно-сосудистого хирурга	3000	1	3000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.6	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога	2000	1 ⁶	20	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.7	Один день в четырехместной палате	2500	3	7500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.8	Электрокардиография	1000	1 ⁷	20	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.9	Рентгенография органов грудной клетки	1350	1 ⁸	13,5	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.10	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	2000	1 ⁹	20	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.11	Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с забрюшинным пространством	6000	1 ¹⁰	60	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.12	Взятие крови из периферической вены	300	3	900	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.13	Взятие крови из пальца	200	12	2400	
1.14	Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма+СОЭ)	750	1	750	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.15	Группа крови, резус-фактор	750	1	750	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.16	Креатинин сыворотки крови	250	2 ¹¹	25	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.17	Глюкоза капиллярной крови (из пальца)	250	12	3000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.18	Инсулин иммунореактивный сыворотки крови	700	20	14000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

⁶ Частота 0,01

⁷ Частота 0,02

⁸ Частота 0,01

⁹ Частота 0,01

¹⁰ Частота 0,01

¹¹ Частота 0,05

1.19	Артериально-стимулированный забор крови	100000	1	100000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.20	Анестезиологический мониторинг	6000	1	6000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.21	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	2000	1 ¹²	40	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.22	Местная анестезия	2000	1	2000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
1.23	Послеоперационное наблюдение, перевязка	450	1	450	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Наименование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость, руб. (последние 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	2	3	4	5	6
1. Госпитальный этап					
1.1	Декстроза	16,01	5 ¹³	24,02	Государственный реестр лекарственных средств
1.2	Натрия хлорид	1067,72	3	3203,16	Государственный реестр лекарственных средств
1.3	Омепразол	18,63	1 ¹⁴	1,86	Государственный реестр лекарственных средств
1.4	Диазепам	42	1	42	Государственный реестр лекарственных средств
1.5	Прокаин	18,66	1	18,66	Государственный реестр лекарственных средств
1.6	Йопамидол	1100	7	7700	Интернет
1.7	Октреотид	3300	9 ¹⁵	2970	Государственный реестр лекарственных средств
1.8	Кальция глюконат	117,99	5	589,95	Государственный реестр лекарственных средств
1.9	Гепарин натрия	108,52	1 ¹⁶	10,85	Государственный реестр лекарственных средств

¹² Частота 0,02

¹³ Частота 0,3

¹⁴ Частота 0,1

¹⁵ Частота 0,1

¹⁶ Частота 0,1

1.10	Хлоропирамин	93,89	3 ¹⁷	0,94	Государственный реестр лекарственных средств
1.11	Преднизолон	92,96	1 ¹⁸	0,93	Государственный реестр лекарственных средств
1.12	Фуросемид	19,2	1 ¹⁹	0,19	Государственный реестр лекарственных средств
1.13	Эпинефрин	96,9	1 ²⁰	0,97	Государственный реестр лекарственных средств

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Наименование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость, руб. (последние 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	2	3	4	5	6
1.Наименование этапа					
1.1	Катетер для периферических сосудов, с антибактериальным покрытием	2500	2	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.2	Шприц общего назначения, одноразового использования	35	10	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.3	Система для проведения забора крови/внутривенной инфузии	200	5	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.4	Шприц для подкожных инъекций с защитой от УФ-излучения/ в комплекте с иглой	25	1	Входит в стоимость артериально-стимулированного	-

¹⁷ Частота 0,01

¹⁸ Частота 0,01

¹⁹ Частота 0,01

²⁰ Частота 0,01

				венозного забора крови	
1.5	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, нестерильные	50	16	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.6	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с разделительным гелем	309	2	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.7	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с К2ЭДТА	180	2	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.8	Катетер ангиографический, одноразового использования	2500	3	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.9	Интродьюсер для ввода медицинских инструментов при сердечно-сосудистых заболеваниях, управляемый	2000	1	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.10	Микрокатетер для периферических/коронарных сосудов	38000	1	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.11	Заглушка/заплата для закрытия бедренной артерии, из коллагена	15000	1	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-
1.12	Проводник для доступа к периферическим сосудам, ручной	2500	3	Входит в стоимость артериально-стимулированного	-

				венозного забора крови	
1.13	Комплект белья/подушек хирургический	3000	1	Входит в стоимость артериально-стимулированного венозного забора крови	-

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани);

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих курс, чел.	Общая стоимость, руб. (произведение 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	2	3	4	5	6
1.	-				

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих лечебное питание, чел.	Общая стоимость, руб. (произведение 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	2	3	4	5	6
1.	-				

Основная стоимость метода клинической апробации (60%) складывается из затрат на приобретение материальных запасов (2187 тыс. руб.).

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 202,5 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 18 пациентов.

Общая стоимость апробации составит 3645,0 тыс. руб., в том числе:

в 2019 году – 3 пациента на сумму 607,5 тыс. руб.,

в 2020 году – 10 пациентов на сумму 2025,0 тыс. руб.,

в 2021 году – 5 пациентов на сумму 1012,5 тыс. руб.

Таким образом, исходя из количества участников клинической апробации (18 пациентов) и стоимости затрат на одного пациента, общая стоимость финансовых затрат составит – 3645,0 тыс. руб.

Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения или реабилитации.

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	70,8
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, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	121,4
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
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).	10,3
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	5,0
Итого стоимость 1 пациента:	202,5

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России

Академик М.В. Шестакова

"18" февраль 2019 г.

