

2019-15-20

**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 персонализированной коррекции образа жизни, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, для лечения ожирения у подростков
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	40

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 25 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 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.

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 персонализированной коррекции образа жизни, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, для лечения ожирения у подростков».

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

М.В.Шестакова



« 18 » февраля 2019 года

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 персонифицированной коррекции образа жизни, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, для лечения ожирения у подростков»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	40	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 гг. 2019 г. – 0 пациентов 2020 г. – 20 пациентов 2021 г. – 20 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	97 000 руб.	
8. Экспертное мнение – <u>ненужное 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		

**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 персонифицированной коррекции образа жизни, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, для лечения ожирения у подростков

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.

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

Безлепкина Ольга Борисовна - и.о. директора Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, д.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Метод клинической апробации — персонифицированная коррекция образа жизни для лечения ожирения (E66.0) у подростков — основан на комплексной оценке основного обмена в покое и анализа состава тела.

Оценка основного обмена в покое (RMR) проводится путем измерения количества поглощенного кислорода и выделенного углекислого газа и дальнейшей конвертации измеренных показателей по формулам в показатели энергетических затрат и окисления макронутриентов.

В клинической практике широко распространены специальные формулы для расчета прогнозируемого уровня RMR, в частности формула, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для детей, Харрисона-Бенедикта и др. [1]. Однако данные формулы не учитывают индивидуальные особенности энергетического обмена. Непрямая респираторная калориметрия является объективным способом оценки основного обмена в покое, т.к. позволяет выявить детей со сниженным и ускоренным энергообменом в покое [2]. Помимо базального метаболизма, данный метод позволяет индивидуально оценить скорости окисления макронутриентов (белков, жиров и углеводов), что является важной составляющей персонифицированной диетотерапии [3].

Метод биоимпедансного анализа, основанный на оценке биоэлектрического сопротивления тканей организма, является наиболее универсальным объективной оценки пищевого статуса ребенка. Импеданс — величина сопротивления, измеренная при прохождении электрического тока через ткани человеческого организма. На основании полученных данных генерируются результаты по составу тела с оценкой количества жировой и тощей массы тела, общей жидкости организма, активной клеточной массы. Следует отметить, что данные показатели у подростков зависят от роста, возраста и пола ребенка и требуют сравнения с референсными значениями. [4]. Вес сам по себе недостаточно точно отражает нутритивный статус человека. Например, у подростка с ожирением соот-

ношение безжировой и жировой ткани (жировой коэффициент) не всегда соответствует величине массы тела или индекса массы тела, а вместе с тем имеет важное значение при планировании физической нагрузки.

Следует отметить, что до настоящего времени у детей с ожирением предлагаемый метод комплексной оценки не получил широкого применения в связи с низкой экономической доступностью (необходимостью иметь соответствующее оборудование – стационарный метаболограф и анализатор состава тела с педиатрическими нормативами).

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

На сегодняшний день дети и подростки с ожирением составляют значимую часть среди всех пациентов, наблюдающихся как у детских эндокринологов, так и состоящих на учете у педиатров.

Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей по данным эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации, составляет 11,8-25,5% и 2,3-8,5% соответственно [5]. Исследование 2017-2018 гг, проведенное в г.Москве в рамках Европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением, включившее 2166 детей 7-летнего возраста, выявило наличие избыточной массы тела у 27% мальчиков и 22% девочек, а ожирение — у 10% и 6% детей соответственно [6].

Ожирение, дебютировавшее в детском возрасте, часто сохраняется во взрослом состоянии и ассоциировано с различными метаболическими нарушениями, скрининг и последующая терапия которых ложится тяжелым финансовым бременем на систему здравоохранения [7].

Каждому ребенку с ожирением нужен индивидуальный подход к питанию и физической активности с учетом потребностей, которые определяются особенностями его здоровья, физического развития, пищевым статусом и образом жизни.

ни [8,9]. Это обусловлено тем, что ожирение у подростков гетерогенно по своей структуре — может быть метаболически осложненным и неосложненным, с разным соотношением жировой и мышечной массы в организме, разной степенью окисления основных пищевых субстратов [10]. В результате существующие стандартные общие рекомендации по снижению калорийности рациона, “прописывание” однообразной диеты и рекомендации по расширению физической нагрузки не всегда хорошо переносятся пациентами, и не всегда возможны для выполнения, что приводит к низкой комплаентности и как следствие — дальнейшему прогрессированию ожирения на фоне низкой мотивации и самооценки ребенка.

Предлагаемая персонифицированная коррекция ожирения, разработанная на основе исследования основного обмена в покое методом непрямой респираторной калориметрии и биоимпедансного анализа состава тела у детей с ожирением позволит добиться большего снижения веса и обратного развития метаболических нарушений, по сравнению со стандартной терапией. Использование персонифицированной терапии поможет достигать оптимальных результатов, сохраняя приверженность пациента лечению — ребенку будут рекомендованы изменения образа жизни на основе его индивидуальных возможностей и особенностей. Весь комплекс мер может снизить финансовые затраты на диагностику и лечение ожирения и его осложнений как в детском возрасте, так и у взрослых, предупредить развитие сахарного диабета, ранней ишемической болезни сердца, что значительно повышает экономическую эффективность здравоохранения в целом.

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

В настоящее время в Российской Федерации метод индивидуальной коррекции ожирения в виде назначения диетотерапии с учетом скорости окисления основных нутриентов и структурированных физических нагрузок с учетом композиционного состава тела пациентам детского возраста с ожирением не применяется. Вместе с тем, данный комбинированный подход к модификации образа

жизни успешно применяется в США [11, 12]. Предлагаемый метод в детской эндокринологии является инновационным в Российской Федерации и позволит усовершенствовать существующий подход к лечению ожирения.

Основным преимуществом предлагаемого метода являются персонализированный подход к диетотерапии и рекомендациям по физической активности, что повышает эффективность лечения, поддерживает приверженность пациента лечению, направленного на снижение веса и обратное развитие метаболических осложнений ожирения у детей и подростков.

Методом сравнения, широко используемым в клинической практике, является применение стандартной диеты, основанной на расчетных формулах основного обмена с поправками на возрастные нормы суточного потребления калорий у детей, а также общие рекомендации по ежедневной физической активности, общей продолжительностью 60 минут, без структуризации вида, интенсивности и продолжительности разных видов физической активности.

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

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. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 1985; 724:1–206. [PubMed: 3937340]. **Импакт-фактор: 1,52**
2. Bitar A, Fellmann N, Vernet J, Coudert J, Vermorel M. Variations and determinants of energy expenditure as measured by whole-body indirect calorimetry during puberty and adolescence. Am J Clin Nutr 1999;69:1209–16. **Импакт-фактор: 6,703**
3. Fullmer S, Benson-Davies S, Earthman CP, Frankenfield DC, Gradwell E, Lee PS, Piemonte T, Trabulsi J. Evidence analysis library review of best

practices for performing indirect calorimetry in healthy and non-critically ill individuals. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Sep;115(9):1417-1446.e2. doi: 10.1016/j.jand.2015.04.003. **Импакт-фактор: 3,609**

4. Cameron J.D, Sigal R J., Kenny G.P, Alberga A.S., Prud'homme D, Phillips P., Doucette S., Goldfield G. Body Composition and Energy Intake— Skeletal Muscle Mass is the Strongest Predictor of Food Intake in Obese Adolescents: The HEARTY Trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Jun;41(6):611-7. doi: 10.1139/apnm-2015-0479. **Импакт-фактор: 1,91.**
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. – М., - 2014. -С. 183-214.
6. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of childhood obesity/доклад Dr Joao Breda 25 ECO май 2018, Австрия, в печати)
7. Barlow SE. Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120(4): S164–S192. [PubMed: 18055651] **Импакт-фактор: 3,226**
8. Henes et al. Comparison of Predictive Equations and Measured Resting Energy Expenditure Among Obese Youth Attending a Pediatric Healthy Weight Clinic: One Size Does Not Fit All. *Nutr Clin Pract*. 2013 October; 28(5): doi:10.1177/0884533613497237. **Импакт-фактор - 2,155**
9. Molnár D, Schutz Y. The effect of obesity, age, puberty and gender on resting metabolic rate in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1997; 156:376–81. **Импакт-фактор: 1,791**
10. Васюкова О.В. Инсулин, лептин, липиды и периферические ростовые факторы при ожирении у детей: автореф. дис. канд. мед. наук, М, 2006, 24 с.
11. Browning MG, Evans RK. The contribution of fat-free mass to resting energy expenditure: implications for weight loss strategies in the treatment of adolescent obesity. *Int J Adolesc Med Health*. 2015 Aug;27(3):241-6. doi: 10.1515/ijamh-2014-0036. **Импакт-фактор: 0,68**
12. Hohenadel MG, Hollstein T, Thearle M, Reinhardt M, Piaggi P, Salbe AD, Krakoff J. A low resting metabolic rate in late childhood is associated with weight gain in adolescence. *Metabolism*. 2019 Jan 9. pii: S0026-

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

III. Цели и задачи клинической апробации

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

Цель

Оценить клинико-экономическую эффективность и безопасность персонифицированной коррекции ожирения у подростков, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, с традиционной терапией ожирения в данной возрастной группе

Задачи:

1. Сравнить клиническую эффективность персонифицированной коррекции ожирения у подростков, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, с традиционной терапией ожирения
2. Сравнить экономическую эффективность метода персонифицированной коррекции ожирения у подростков, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, с традиционной терапией ожирения
3. Изучить безопасность метода персонифицированной коррекции ожирения у подростков, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, с традиционной терапией ожирения в данной возрастной группе

IV. Дизайн клинической апробации

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

Эффективность и безопасность непрямой калориметрии и биоимпедансного анализа состава тела у детей, в том числе у подростков с ожирением, для оценки основного обмена в покое и анализа состава тела, доказана рядом исследователей [2, 4, 8, 9].

В связи с ростом частоты ожирения и его осложнений в детской популяции актуальным является вопрос эффективного лечения данных состояний.

Известно, что повышение скорости основного обмена в покое связано с повышением аппетита и увеличением калорийности потребляемой пищи. Снижение основного обмена в покое также способствует развитию ожирения [8, 9]. Специальные формулы для оценки прогнозируемого уровня основного обмена в покое не дают возможности выявить пациентов с ускорением или снижением интенсивности энергетического обмена в покое.

Планирование диетотерапии с учетом уровня основного обмена в покое и режима физических нагрузок на основе биоимпедансного анализа состава тела позволит добиться большей эффективности мероприятий, направленных на снижение веса и обратное развитие метаболических нарушений у детей с ожирением.

Важно, что оба исследования неинвазивны, безопасны и полезны как для первичного анализа, так и мониторингования состояния организма подростка в динамике: повышение показателя массы скелетной мускулатуры и уменьшение показателя процентного содержания жира указывают на положительные изменения в составе тела и могут быть зарегистрированы только при проведении данного исследования, тогда как абсолютная величина массы тела может оставаться неизменной.

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:

1. SDS ИМТ (первичный исход)
2. жировой коэффициент (% жировой ткани)
3. основной обмен в покое: RMR (базальный уровень метаболизма), RMR/кг тощей массы

Дополнительные параметры:

1. Уровень глюкозы натощак, через 1 час и через 2 часа в ходе про-

- ведения перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)
2. ISI Matsuda
 3. АЛТ, АСТ

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет оказана 40 подросткам (мальчики и девочки) в возрасте от 12 до 18 лет с установленным диагнозом: Конституционально-экзогенное ожирение (E66.0).

За критерий ожирения у детей принято значение индекса массы тела (ИМТ), равное или более +2,0 стандартным отклонениям (SDS) ИМТ, согласно нормативам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Федеральным клиническим рекомендациям. [5].

Всего в апробацию будет включено 40 пациентов с ожирением, которые составят основную 1 группу, с персонализацией диетотерапии, основанной на значении RMR, определенного с помощью непрямой респираторной калориметрии, и стратификацией физических нагрузок с учетом биомпедансного анализа состава тела.

Вторую контрольную группу, составят 20 подростков с ожирением, получающих стандартные рекомендации по модификации образа жизни и проходящие обследование в рамках системы ОМС. Калорийность суточного рациона для контрольной группы будет рассчитываться с учетом суточной потребности по возрасту (не менее 1640 ккал), а также с применением математического расчета основного обмена в покое по формуле: $M=17,5*(MT)+651$

$\underline{Ж=12,2*(MT)+74}$, где MT – масса тела в кг.

Группы будут сопоставимы по возрасту и полу.

Все пациенты первоначально будут обследованы в стационаре в течение 7 дней, в дальнейшем — на амбулаторных визитах через 1, 3 и через 6 месяцев терапии.

	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
	Срок набора пациентов – 18 мес.	Стационарное обследование 7 дней	Через 1 месяц от начала лечения	Через 3 месяца от начала лечения	Через 6 месяцев от начала терапии
Критерии включения/ не включения	X				
Критерии исключения	X	X	X	X	X
Получение письменного информированного согласия	X				
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога первичный	X				
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога повторный		X	X	X	X
Исследование основного обмена в покое		X	X	X	X
ОГТТ (с оценкой ISI Matsuda)		X			X
Оценка пищевого дневника		X	X	X	X
Школа для пациентов с ожирением		X	X	X	X
Оценка композиционного состава тела		X	X	X	X
Биохимический анализ крови		X			X
Общий (клинический) анализ крови		X			X
УЗИ брюшной полости		X			X
Гликированный гемоглобин		X			X
ТТГ, Т4 св		X			X
Холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ)		X			
Суточное мониторирование АД		X			
Электрокардиография с расшифровкой		X			X
Анализ полученных результатов					X

На 1 визите все пациенты (после включения пациента в группу, визит 0) в рамках стационарного обследования 7 дней будут выполнены следующие действия:

- биохимический анализ крови, общий анализ крови, ТТГ, Т4 св, гликированный гемоглобин
- ОГТТ с расчетом индекса инсулинорезистентности Matsuda;
- УЗИ брюшной полости;
- оценка композиционного состава тела методом биоимпедансного анализа (БИА);
- оценка основного обмена в покое;
- ЭКГ, Холтер-ЭКГ, суточное мониторирование АД
- оценка дневника питания
- обучение ребенка и членов семьи правилам здорового питания и расширению двигательной активности (в рамках школы для пациентов с ожирением, всем)
- запись всех данных в ИРК.

Оценка инсулинорезистентности будет проводиться с помощью индекса Matsuda, рассчитанного по формуле после проведения ОГТТ:

$$\text{ISI Matsuda} = 10000/\sqrt{(\text{ИРИ}0 \times \text{Гл}0 \times \text{ИРИ сред} \times \text{Гл сред})}$$

где ИРИ – иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл – глюкоза, ммоль/л. ИРИ0, Гл0 – инсулин и глюкоза плазмы натощак; ИРИ30, Гл30 – инсулин и глюкоза на 30 минуте ОГТТ; ИРИ сред., Гл сред – средний уровень инсулина и глюкозы при проведении ОГТТ.

Методика проведения ОГТТ: в день проведения теста всем пациентам устанавливается внутривенный катетер. Исследование концентрации ИРИ и глюкозы в крови проводится натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г сухого вещества, предварительно разведенной в 250 мл воды.

Таким образом, на 1 визите будет проведен скрининг метаболических осложнений ожирения (нарушения углеводного обмена, дислипидемия, жировой гепатоз/жировой стеатогепатит, гипотиреоз, артериальная гипертензия), оценка основного обмена, анализа состава тела. С учетом полученных данных пациентам основной группы будет составлен 7-ми дневный рацион питания и рекомендации по физической активности с коррекцией по структуризации вида, интенсивности и продолжительности физической активности.

С целью определения индивидуальной безопасной переносимости предложенной терапии будет проведено одновременное суточное мониторирование ЭКГ и АД на фоне занятий по физической активности для оценки толерантности к физической нагрузкам. После чего, по показаниям, будет проведена индивидуальная коррекция физической активности.

Пациентам контрольной группы будет предложена стандартная схема терапии ожирения.

С родителями и подростками будут проводиться обучающие беседы о важности соблюдения принципов рационального питания и выполнения ежедневных физических нагрузок, здорового питания подростков в рамках занятий “Школы ожирения”.

На 2 визите (через 1 месяц от начала терапии), амбулаторное посещение будут выполнены следующие действия:

- физикальное обследование; антропометрия;
- оценка основного обмена в покое;
- оценка композиционного состава тела методом биоимпедансного анализа (БИА);
- оценка пищевого дневника,
- коррекция рациона и физической активности;
- запись всех данных в ИРК.

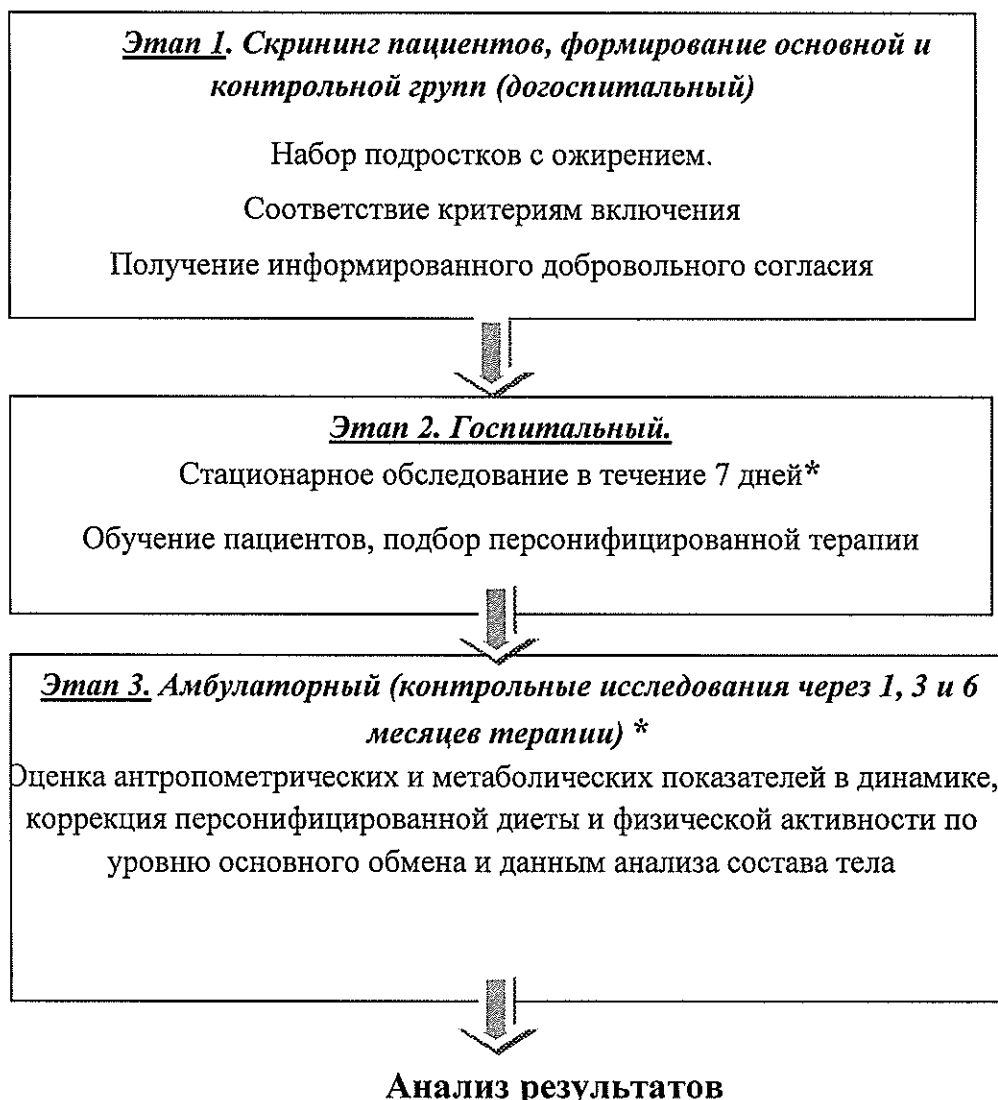
На 3 визите (через 3 месяца от начала терапии), амбулаторное посещение будут выполнены следующие действия:

- физикальное обследование;
- антропометрия;
- оценка основного обмена в покое;
- оценка композиционного состава тела методом биоимпедансного анализа (БИА);
- оценка пищевого дневника, коррекция рациона по уровню основного обмена в покое и физической активности;
- запись всех данных в ИРК.

На 4 визите (через 6 месяцев от начала терапии), амбулаторное посещение будут выполнены следующие действия:

- биохимический анализ крови, общий анализ крови, ТТГ, Т4 св, гликированный гемоглобин
- ОГТТ с расчетом индекса инсулинорезистентности Matsuda;
- УЗИ брюшной полости;
- оценка композиционного состава тела методом биоимпедансного анализа (БИА);
- оценка основного обмена в покое;
- ЭКГ
- оценка дневника питания
- запись всех данных в ИРК.
- Анализ данных исследования (динамика антропометрических, метаболических параметров, композиционного состава тела и скорости основного обмена в покое в исследуемых группах; эффективность и безопасность предложенного метода в сравнении со стандартной терапией, влияние персонафицированной коррекции на обратное развитие метаболических нарушений у детей с ожирением)

БЛОК СХЕМА



*обследование пациентов группы сравнения проводится за счет ОМС.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Метод персонализированной коррекции, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, для лечения ожирения у детей

Коррекция метаболических нарушений у детей с ожирением будет проведена с помощью диетотерапии, исходя из значений основного обмена в покое, измеренного с помощью непрямой респираторной калориметрии (основная группа) или расчетной формулой по ВОЗ (контрольная группа)

Всем пациентам с ожирением из основной группы оценка основного обмена в покое (RMR) будет проведена методом непрямой респираторной калоримет-

рии в открытом контуре с использованием лицевой маски или делюсионного шлема. Исследование будет проводиться на калориметре с возможностью непосредственного измерения объемов поглощенного кислорода и выделенной углекислоты. Длительность исследования RMR будет составлять 30 минут, из которых первые 5 минут не будут учитываться в дальнейшем анализе данных.

Оценка состава тела будет проводится на биоимпедансном анализаторе с наличием системы педиатрических нормативов, натошак, в положении стоя, продолжительность исследования составляет 1 мин. Использование в устройстве анализатора переменного тока низкой амплитуды и высокой частоты не оказывает негативного влияния на здоровье ребенка и позволяет проводить многократные исследования состава тела в процессе контролируемого лечебного питания.

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 осуществляться в течение 18 месяцев, с января 2020 года: 20 пациентов в течение 2019 года и 20 пациентов в течение 2020 года.

Пациенты будут находиться под наблюдением в течение 6 месяцев.

За период апробации будет проведено первичное стационарное обследование и 3 амбулаторных посещения.

Группу контроля составят 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, обследуемых в рамках системы ОМС.

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.

Пол, возраст, SDS ИМТ, жировой коэффициент, RMR, RMR/кг тощей массы
Уровень глюкозы натошак, через 1 час и через 2 часа в ходе проведения (ОГТТ)

ISI Matsuda, АЛТ, АСТ

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

1. Согласие на участие в клинической апробации.
2. Девочки и мальчики в возрасте от 12 до 18 лет.
3. Диагноз ожирение (по МКБ: E66.0).

14. Критерии не включения пациентов

1. Наличие избыточной массы тела (SDS ИМТ <2,0)
2. Наличие синдромального, гипоталамического, моногенного или ятрогенного ожирения.
3. Медикаментозная терапия ожирения в течение последних 6 месяцев.
4. Наличие клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови, психических заболеваний или обострение хронических заболеваний.
5. Беременность, лактация.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации

Отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию. Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине, включая причины личного характера. Врачи также имеют право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев для исключения. Врачи должны заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в ИРК с объяснением причины отказа.

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.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно, амбулаторно.

Профиль: эндокринология.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Наименование	Частота предоставления
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога первичный	1
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога повторный	3
Один день в четырехместной палате	7
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях с питанием	3
Исследование основного обмена в покое	4
Оценка композиционного состава тела	4
Общий (клинический) анализ крови	2
Пероральный глюкозотолерантный тест (5 точек инсулина, 5 точек глюкозы)	2
Исследование уровня гликированного гемоглобина	2
Исследование тиреотропного гормона сыворотки крови	2
Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	2
Исследование уровня 25 ОН витамина Д сыворотки крови	2
Исследование крови аспартат-трансаминазы крови	2
Исследование уровня аланин-трансаминазы крови	2
Исследование уровня билирубина общего крови	2
	2
Исследование уровня кальция ионизированного крови	2
Исследование уровня фосфора крови	2
Исследование уровня креатинина крови	2
Исследование уровня мочевины крови	2

Исследование уровня холестерина общего крови	2
Исследование уровня липопротеинов высокой плотности крови	2
Исследование уровня липопротеинов низкой плотности крови	2
Исследования уровня триглицеридов крови	2
Исследование уровня общего белка крови	2
Исследование уровня СРБ крови	2
УЗИ брюшной полости	2
Электрокардиография с расшифровкой	2
Холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ)	1
Суточное мониторирование АД	1
Школа для пациентов с ожирением (1 занятие)	11
Анализ полученных результатов	1

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов

не применяются

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

Снижение массы тела, оцененной по SDS ИМТ

20. Перечень критериев дополнительной ценности

1. уменьшение жирового коэффициента (% жировой ткани)
2. уменьшение инсулинорезистентности (ISI Matsuda)
3. уменьшение уровня гликемии через 2 часа на фоне ОГТТ

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

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию, будет заводиться

индивидуальная регистрационная карта.

Эффективность метода будет определяться по следующей схеме. Коррекция диетотерапии по уровню основного обмена в покое будет проводиться на каждом визите. Коррекция физических нагрузок будет проводиться на каждом визите с учетом данных анализа состава тела. Комплексная оценка метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, будет проводиться исходно и через 6 месяцев от начала персонифицированной терапии. Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в ИРК пациентов. Анализ параметров эффективности будет проводиться по окончании исследования с использованием заранее определенных статистических методов.

VIII. Статистика

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

Планируется проспективное сравнительное исследование.

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 $Me [Q_1; Q_3]$), 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. Промежуточный анализ данных проводиться не будет.

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.

Исследуемая группа: 40 пациентов с ожирением. Предварительный план набора на 2020 год, с учетом динамического контроля через 6 месяцев, составляет 20 пациентов, и 20 пациентов 2021 году.

Основной (первичный) критерий оценки эффекта - SDS ИМТ

Будет проверяться гипотеза превосходства метода персонализированной коррекции, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, со стандартной терапией для лечения ожирения у детей, по первичному методу оценки. Ожидаемая величина критерия оценки эффекта в контрольной группе: $+0,5 M(SD)$. Ожидаемая клинически значимая величина критерия оценки эффекта в основной группе: $- 0,5 M(SD)$. Объем выборки, необходимой для доказательства указанной величины чувствительности составит по 18 пациентов в основной и контрольной группах при уровне значимости 5% и статистической мощности 80%. Предельная доля выбывания пациентов – 20%.

Таким образом, планируемое число пациентов основной группы для доказательства искомых величин для включения в исследование составит не менее 18 человек.

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 (наименования и кратность применения);

№	Наименование	Цена, руб	Кратность	Стоимость, руб. (последние 3 и 4 столбца)	Источник сведений о стоимости
1	Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога первичный	2600	1	2600	прейскурант цен Ф1 БУ НМИЦЭ МЗ РФ
2	Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога повторный	2600	3	7800	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
3	Один день в четырехместной палате	2500	7	17500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
4	Один день лечения и облодования в амбулаторных условиях (дневной стационар) с питанием	2000	3	6000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
5	Школа ожирения 1 занятие	1000	11	11000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
6	Общий (клинический) анализ крови	750	2	1500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
7	Исследование тиреотропного гормона сыворотки крови	550	2	1100	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
8	Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	550	2	1100	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
9	Пероральный глюкозотолерантный тест (5 точек инсулина и 5 точек глюкозы)	4750	2	9500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
10	Исследование крови аспартат-трансаминазы крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
11	Исследование уровня аланин-трансаминазы крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
12	Исследование уровня билирубина общего крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
13	Исследование уровня гликированного гемоглобина	750	2	1500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
14	Исследование уровня кальция ионизированного крови	380	2	760	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
15	Исследование уровня фосфора крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ

					РФ
16	Исследование уровня креатинина крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
17	Исследование уровня мочевины крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
18	Исследование уровня холестерина общего крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
19	Исследование уровня липопротеинов высокой плотности крови	310	2	620	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
20	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
21	Исследования уровня триглицеридов крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
22	Исследование уровня общего белка крови	210	2	420	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
23	Исследование уровня С-реактивного белка крови	250	2	500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
24	УЗИ брюшной полости	2000	2	4000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
25	Исследование основного обмена в покое	4000	4	16000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
26	Определение процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью биоимпеданса	1500	4	4500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
27	Холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ)	3800	1	3800	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
28	Электрокардиография с расшифровкой	1000	2	2000	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ
29	Суточное мониторирование АД	2500	1	2500	прейскурант цен ФГБУ НМИЦЭ МЗ РФ

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

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке: не применяется

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не применяется.
виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное – не применяется.

Основная стоимость клинической апробации складывается из стоимости расходных материалов, используемых для проведения лабораторных исследований, оплаты труда специалистов (эндокринологов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, медсестер), использования дорогостоящего оборудования. До 40% стоимости в одном случае клинической апробации приходится на закупку расходных материалов.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **97,0 тыс. руб.**

Планируемое количество случаев апробации – **40 пациентов.**

Общая стоимость апробации составит **3880 тыс. руб.** (три миллиона восемьсот восемьдесят тысяч рублей),

в **2020** году – 20 пациентов на сумму **1940 тыс. руб.**

в **2021** году – 20 пациентов на сумму **1940 тыс. руб.**

Таким образом, исходя из количества участников клинической апробации 40 пациентов и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость *финансовых затрат составит* – **3880 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	50,5
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	38,2
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	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.	8,3
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:	97,0

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

"18" февр 2019 г.

2019 г.

академик М.В. Шестакова



Приложение к протоколу клинической апробации:

Клиническая апробация метода персонифицированной коррекции образа жизни, основанной на оценке основного обмена в покое и анализа состава тела, для лечения ожирения у подростков

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Инициалы
пациента

Номер пациента

ВИЗИТ 0 Догоспитальный

ДАТА: ____ / ____ / ____

ФАМИЛИЯ ИМЯ ОТЧЕСТВО пациента	
Дата рождения:	____ / ____ / ____ (ДД / ММ / ГГГГ)
Пол:	Мальчик / Девочка

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Согласие на участие в клинической апробации		
2.	Девочки и мальчики в возрасте от 2 до 18 лет		
3.	Диагноз ожирение		

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены "Нет"		Да	Нет
1.	наличие избыточной массы тела (SDS ИМТ <2,0)		
2.	наличие синдромального, гипоталамического, моногенного или ятрогенного ожирения		
3.	медикаментозная терапия ожирения в течение последних 6 месяцев		
4.	наличие клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови, психических или обострение хронических заболеваний		
5.	отказ пациента		
6.	беременность, лактация		

ВИЗИТ 1 Оценка исходных параметров (стационарно) (АНАМНЕЗ)

ДАТА: ___ / ___ / _____

Параметры		Да комментарии	Нет (не известно)
1.	рост_см, вес_г при рождении		
2.	длительность ожирения к моменту включения в протокол		
3.	наличие ожирения/сахарного диабета/ранних сердечно-сосудистых заболеваний у родственников		
4.	сопутствующие заболевания		
5.	Операции		
6.	Было ли ранее снижение веса		

ОСМОТР

Рост: _____ см Вес: _____ кг ИМТ _____ SDS ИМТ _____

Артериальное давление: _____ мм рт.ст. Пульс: _____ уд/мин

ОКРУЖНОСТЬ талии _____ см

Половое развитие по Tanner _____

Особенности объективного осмотра (акантоз, стрии)

ДАнные ОБСЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧАЯ АПРОБИРУЕМЫЙ МЕТОД

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Основной обмен в покое (ккал)		
2.	RMR/кг тощей массы		
3.	Жировой коэффициент, %		
4.	ISI Matsuda		
5.	Глюкоза 0 минут, ммоль/л		

6.	Глюкоза 60 минут, ммоль/л		
7.	Глюкоза 120 минут, ммоль/л		
8.	Дислипидемия		
9.	Жировой гепатоз		
10.	Жировой стеатогепатит/ АЛТ/АСТ, Ед/л		
11.	Артериальная гипертензия		
12.	Гипотиреоз		
13.	Клинически значимые изменения на Холтер-ЭКГ		
14.	Составление рациона питания		
15.	Составление плана физической нагрузки		

Лечащий врач _____ (_____)

ВИЗИТ 2 Через 1 месяц (АМБУЛАТОРНО)

ДАТА: ___ / ___ / ___

ОСМОТР

Рост: _____ см Вес: _____ кг ИМТ _____ SDS ИМТ _____

Артериальное давление: _____ мм рт.ст. Пульс: _____ уд/мин

ОКРУЖНОСТЬ талии _____ см

Половое развитие по Tanner _____

Особенности объективного осмотра (акантоз, стрии)

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧАЯ АПРОБИРУЕМЫЙ МЕТОД

Параметры	Да комментарии	Нет
1. Основной обмен в покое (ккал)		
2. RMR/кг тощей массы		
3. Жировой коэффициент, %		
4. Коррекция питания		
5. Коррекция физической нагрузки		

Оценка побочных эффектов (жалобы, если есть)

Лечащий врач _____ (_____)

ВИЗИТ 3 Через 3 месяца (АМБУЛАТОРНО)

ДАТА: ___ / ___ / ___

ОСМОТР

Рост: _____ см Вес: _____ кг ИМТ _____ SDS ИМТ _____

Артериальное давление: _____ мм рт.ст. Пульс: _____ уд/мин

ОКРУЖНОСТЬ талии _____ см

Половое развитие по Tanner _____

Особенности объективного осмотра (акантоз, стрии)

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧАЯ АПРОБИРУЕМЫЙ МЕТОД

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Основной обмен в покое (ккал)		
2.	RMR/кг тощей массы		
3.	Жировой коэффициент, %		
4.	Коррекция питания		
5.	Коррекция физической нагрузки		

Оценка побочных эффектов (жалобы, если есть)

Лечащий врач _____ (_____)

ВИЗИТ 4 Через 6 месяцев (АМБУЛАТОРНО)

ДАТА: ___ / ___ / _____

ОСМОТР

Рост: _____ см Вес: _____ кг ИМТ _____ SDS ИМТ _____

Артериальное давление: _____ мм рт.ст. Пульс: _____ уд/мин

ОКРУЖНОСТЬ талии _____ см

Половое развитие по Tanner _____

Особенности объективного осмотра (акантоз, стрии)

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Основной обмен в покое (ккал)		
2.	RMR/кг тощей массы		
3.	Жировой коэффициент, %		
4.	ISI Matsuda		
5.	Глюкоза 0 минут, ммоль/л		
6.	Глюкоза 60 минут, ммоль/л		
7.	Глюкоза 120 минут, ммоль/л		
9.	Дислипидемия		
10.	Жировой гепатоз		
11.	Жировой стеатогепатит/ АЛТ, Ед/л		
12.	Артериальная гипертензия		
13.	Гипотиреоз		
14.	Клинически значимые изменения на ЭКГ		
18.	Анализ дневника питания		
19.	Анализ физической активности		
20.	Суммарная динамика массы тела (Δ SDS ИМТ)		

Оценка побочных эффектов (жалобы, если есть)

Лечащий врач _____ (_____)