

2019-55-6

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническое применение методов диагностики токсических эффектов противоопухолевой терапии и инновационных технологий абилитации/реабилитации пациентов с экстракраниальными эмбриональными опухолями
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 200 пациентов, в том числе: в 2019 г. – 30 пациентов, в 2020 г. – 80 пациентов, в 2021 г. – 90 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 55 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



И.о. генерального директора Новичкова Г.А.  
(должность, ф.и.о., подпись)

"28" февраля 2019 г.

## Согласие

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Клиническое применение методов диагностики токсических эффектов противоопухолевой терапии и инновационных технологий абилитации/реабилитации пациентов с экстракраниальными эмбриональными опухолями», представленного ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

И.о. генерального директора



Г.А. Новичкова

**Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  
«Клиническое применение методов диагностики токсических эффектов  
противоопухолевой терапии и инновационных технологий  
абилитации/реабилитации пациентов с экстракраниальными  
эмбриональными опухолями»**

Идентификационный № \_\_\_\_\_  
Дата « 28» февраля 2019 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Клиническое применение методов диагностики токсических эффектов противоопухолевой терапии и инновационных технологий абилитации/реабилитации пациентов с экстракраниальными эмбриональными опухолями.**

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации). ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.**

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

1. Новичкова Галина Анатольевна, генеральный директор
2. Карелин Александр Федорович, заместитель генерального директора – директор ЛРНЦ «Русское поле»

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.** Эмбриональные опухоли (ЭО) у детей младшей возрастной группы являются недостаточно изученной проблемой современной онкологии. Смещение тканевых зачатков, потеря ими связи с окружающими растущими и формирующимися тканями приводит к тому, что эти зачатки лишаются гуморальных и рефлекторных влияний, которые в норме регулируют координированный рост и пропорциональное развитие тканей. Благодаря такому выключению регулирующих влияний смещенные зачатки тканей приобретают известную автономность. Этиопатогенез ЭО – это результат внутриутробного мутационного процесса в индукции опухоли, материнский и детский микрохимеризм, постнатальная эволюция опухоли, генетика, биология развития, иммунологические взаимоотношения матери и

ребенка, в итоге это приводит к глобальным проблемам функциональной педиатрии и необходимости комплексной реабилитации ребенка после высокоинтенсивной терапии. В последнее время неонатальная онкология, работая в тесном сотрудничестве с перинатальной медициной, позволяет уже внутриутробно диагностировать такие опухоли, как нейробластома, нефробластома и др., проводить их лечение уже сразу после рождения ребенка, что позволяет добиться достижения стойкой ремиссии у 80–90% пациентов с данной патологией.

Особенностью пациентов младшей возрастной группы является высокий показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди детей всех возрастов (20–25 случаев на 100 000 детей против 14–15 случаев на 100 000 детского населения в других возрастных группах). При манифестации ЗНО у детей до 1 года медиана возраста на момент первых клинических признаков – 1,7 месяца (0,03–12 месяцев), на момент постановки диагноза – 4,2 месяца (0,07–12,6 месяца). В структуре заболеваемости преобладает нейробластома (более 62% случаев), примерно с одинаковой частотой встречаются саркомы мягких тканей, нефробластома, гепатобластома, чуть реже злокачественная рабдоидная опухоль (6% случаев). Анализ пациентов группы высокого риска с гепатобластомой показал, что общая выживаемость достигает 85,7%, а пациентов группы стандартного риска – 100%. Выживаемость пациентов с рабдоидными опухолями невысока и не превышает 25%, для данных больных проводится исследование генетических факторов риска. Успех в лечении достигается благодаря применению концепции деэскалации и эскалации терапии различных ЗНО, а также возможности генетических характеристик опухоли и предрасполагающих синдромов.

Актуальность разработки реабилитации для пациентов с ЭО чрезвычайно высока, поскольку последнее десятилетие ознаменовано достижениями в лечении ЗНО у детей младшей возрастной группы во всем мире по сравнению с предшествующим периодом развития детской онкологии.

К детям младшей возрастной группы применимы 2 понятия – «медицинская реабилитация» и «абилитация». При этом абилитация направлена на формирование навыков у пациентов, еще не адаптировавшихся к социальной среде (у детей до 3 лет), а реабилитация – на максимально полное восстановление нарушенных вследствие заболевания или противоопухолевой терапии функций, а если это невозможно, то на наиболее адекватную интеграцию в обществе (у детей старше 3 лет). Среди актуальных направлений реабилитации детей раннего возраста на сегодняшний день можно выделить физическую реабилитацию, нейрокогнитивную реабилитацию, санацию коморбидных заболеваний, клиническое питание, медико-социальную работу, госпитальную педагогику. Для решения этих задач было создано отделение лечения и реабилитации детей раннего возраста ЛРНЦ «Русское поле».

Основным недостатком терапии ЗНО является ограниченная селективность действия используемых средств. Поэтому развитие

токсичности вследствие проведения химиотерапии (ХТ) и радиотерапии (РТ), практически, неизбежно с биологической точки зрения. Особенностью ЭО является важнейшая роль хирургического компонента противоопухолевой терапии. Более 75% всех пациентов подвергаются калечащим хирургическим вмешательствам: потеря одного из билатеральных органов (почки, глаза, гонады, надпочечники); обширные резекции печени, мягких тканей и др.

Развитие токсических эффектов терапии опухолей дизонтогенетической природы также может быть обусловлено воздействием цитостатических препаратов, облучения на ткани и органы, свободные от опухоли, но с исходной дисплазией. Примером этого являются проблемы фертильности у пациентов, излеченных от герминогенных опухолей; развитие тубулоинтерстициальной недостаточности в единственной оставшейся почке у пациентов с нефробластомой.

Именно ЭО чаще других типов ЗНО ассоциированы с множеством генетических аномалий. В свою очередь некоторые наследственные генетические синдромы характеризуются повышенным риском развития неоплазий. Поэтому у пациентов с ЭО поздние токсические эффекты имеют свою специфику в сравнении опухолями иной гистологической принадлежности.

Изучение роли полиморфизмов в развитии лекарственной токсичности у пациентов с ЭО позволит разработать и внедрить в клиническую практику информативные и доступные фармакогенетические тесты, индивидуализировать протоколы лечения и корректировать дозы препаратов в зависимости от генотипа в целях предупреждения или снижения тяжести побочных реакций.

В настоящее время выявлен ряд полиморфизмов в генах ферментов, участвующих в метаболизме этих химиотерапевтических препаратов, которые ассоциированы с различной эффективностью терапии или с повышенной токсичностью препаратов, применяемых в стандартной дозировке. Одним из направлений исследования в рамках настоящего протокола является поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием токсических эффектов, вторых опухолей (табл. 1).

**Таблица 1.** Полиморфизмы в генах метаболизма лекарственных препаратов, ответственные за формирование лекарственной токсичности

Препарат	Ген	Полиморфизм
Препараты платины	<i>ACYP2</i>	rs1872328
	<i>COMT</i>	rs4646316
		rs9332377
	<i>TPMT</i>	rs12201199
		rs1800460
rs1142345		
<i>ABCC3</i>	rs1051640	

Антрациклины	<i>ABCB1</i>	rs1045642
	<i>SLC28A3</i>	rs7853758
	<i>NOS3</i>	rs1799983
	<i>RARG</i>	rs2229774
Виналкалоиды	<i>ABCB1</i>	rs1045642 rs2032582
	<i>ABCC1</i>	rs1967120
	<i>ABCC2</i>	rs3740066 rs12826
Циклофосфамид	<i>CYP2B6</i>	rs2279343 rs3745274 rs3211371
	<i>CYP2C19</i>	rs4244285 rs12248560
	<i>GSTP1</i>	rs1695

Тяжелая болезнь ребенка, длительное лечение, вынужденная изоляция, изменение ценностных ориентаций, неопределенность будущего – все это является сильнейшим стрессом для всей семьи. Развитие нейрочкогнитивных нарушений вследствие токсического воздействия химиотерапии и облучения не только влияет на школьную успешность, но и последующую социализацию детей и подростков.

Важнейшей задачей снижения смертности пациентов, излеченных от ЭО, вследствие поздних токсических эффектов является профилактика их развития, своевременная диагностика осложнений и реабилитация.

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

С увеличением контингента излеченных ЗНО и сроков наблюдения за реконвалесцентами уже в 80-е годы XX века стали выявляться и серьезные отдаленные последствия (поздние эффекты) применяющейся терапии, в том числе ранние смерти, вторые опухоли, дисфункции органов: сердца, легких, эндокринной системы, нарушение фертильности, когнитивные нарушения, общее снижение качества жизни.

Врожденный характер ЭО, младший возраст на момент проведения противоопухолевой терапии приводят к тому, что ведение этих пациентов требует расширенных как абилитационных, так и реабилитационных мероприятий.

В соответствии с Международной классификацией ЗНО у детей и подростков (International Classification of Childhood Cancer – ICC3) в протокол включены следующие опухоли: нейробластома (группа IVa),

ретинобластома (группа V), гепатобластома (группа VIIa), злокачественные экстрагонадные (группа Xb) и гонадные герминогенные (группа Xc) опухоли, нефробластома (группа VIa), рабдомиосаркома (группа IXa), редкие дизонтогенетические опухоли, например, плевропульмональная бластома (группа XIIa).

Имеющиеся в ЛРНЦ «Русское поле» диагностические и лечебно-реабилитационные мощности позволяют мониторировать метаболические и органические дисфункции, подбор терапии осложнений и поздних эффектов ХТ и лучевой терапии. Учет нарушений метаболизма вследствие токсичности терапии повышает эффективность реабилитационных мероприятий. Результаты индивидуальных программ диагностики осложнений и реабилитационных мероприятий призваны осуществить комплекс мероприятий по медицинской и психологической реабилитации, включающий лечебную физкультуру, бальнео- и климатотерапию, коррекцию нейрочувствительной недостаточности, медико-социальную реабилитацию, сформулировать рекомендации по дальнейшему наблюдению и реабилитации детей по месту жительства.

Своевременная диагностика токсических эффектов полихимиотерапии и эффективная реабилитация детей и подростков позволят снизить груз негативных последствий противоопухолевой терапии. Поэтому совершенствование реабилитационных мероприятий имеет как непосредственно медицинскую, социальную, так и значимую экономическую эффективность.

**6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.** Для оценки ранних токсических эффектов пациенты, перенесшие ЭО, госпитализируются в ЛРНЦ «Русское поле» в период до 6 месяцев после окончания терапевтического протокола. Для оценки поздних токсических эффектов пациенты, перенесшие ЭО, госпитализируются в ЛРНЦ «Русское поле» в период через 12 месяцев и более после окончания терапевтического протокола.

Реабилитация пациентов, перенесших ЭО в раннем возрасте, является чрезвычайно востребованной как врачами – онкологами, гематологами, педиатрами, так и родителями. Применение методик реабилитации детям, перенесшим калечащие операции, потерявшим парные органы, позволит добиться быстрой адаптации к жизни в социуме.

*Радикальные отличия метода:*

- В рамках протокола будут апробированы оптимальные диагностические методы, направленные на выявление рисков развития тяжелой вторичной соматической патологии, поведенческих и социальных инверсий.

- Стандартный инструментарий реабилитационных программ: реабилитационный потенциал впервые будет адаптирован для пациентов,

перенесших ЭО в возрасте до 5 лет, критичном с точки зрения развития стойких необратимых изменений.

• Комплексные реабилитационные программы по коррекции выявленных нарушений, возникших на этапах лечения пациентов с ЭО, основанные на мультидисциплинарном подходе будут подготовлены для внедрения в широкую практику с учетом возможностей региональных клиник.

*Особенности предлагаемого метода реабилитации:*

1. Обязательная диагностика отклонений в физическом развитии до начала реабилитации.

2. Диагностика функциональных и органических нарушений со стороны внутренних органов на основе статических и динамических режимов с использованием возможностей современной диагностической аппаратуры.

3. Коррекция имеющихся метаболических нарушений (биохимические параметры белкового, жирового и углеводного обменов с включением индекса НОМА, индекса атерогенности, гормонов, эссенциальных микроэлементов, витаминов, аминокислот и т. п.) и их профилактика.

4. Молекулярно-генетическое тестирование на наличие полиморфизмов, ассоциированных с развитием лекарственной токсичности при проведении противоопухолевой терапии; риска развития повторных ЗНО.

5. Использование инновационной, уникальной для России технологии диагностики и коррекции двигательных и нейрокогнитивных нарушений:

- коррекция двигательных нарушений методом роботизированной механотерапии с биологической обратной связью (БОС);

- аппаратные методы коррекции когнитивных функций (аппараты типа «фитлайт», «когнисэнс», «динавижн»);

- интерактивная коррекция когнитивных функций.

6. Использование комплекса методик оценки нутритивного статуса.

7. Получение данных генетического тестирования позволит сформировать предпосылки оптимизации терапии за счет оценки индивидуальных рисков токсических эффектов химиотерапии и облучения.

8. Оценка стоматологического статуса, состава слюны в зависимости от типа противоопухолевой терапии.

9. Оценка риска возможной инфертильности по совокупности клинических данных и отклонений в результатах проведенного обследования.

*Методы сравнения:*

Рутинная диагностика соматических нарушений и стандартные методы реабилитации.

**7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.** Потенциальные риски настоящего протокола апробации могут быть обусловлены развитием аллергических реакций на медикаменты, но все они являются утвержденными лекарственными формами, разрешенными к применению в детском возрасте. Могут возникнуть



кратковременные жалобы астенического характера во время проведения реабилитационных мероприятий. В ЛРНЦ «Русское поле» имеется квалифицированный штат сотрудников и необходимые средства для купирования аллергических и каких-либо иных неблагоприятных реакций. Лечение и обследование больных будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP-требованиями и решениями экспертного и этического комитетов.

**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. Friedrich P., Itriago E., Rodriguez-Galindo C., Ribeiro K. Racial and Ethnic Disparities in the Incidence of Pediatric Extracranial Embryonal Tumors JNCI. J Natl Cancer Inst. 2017;109(10):1–9.doi: 10.1093/jnci/djx050

*Импакт-фактор: 12,5*

2. Варфоломеева С.Н., Румянцев А.Г. Актуальные проблемы и междисциплинарные технологии в неонатальной онкологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.2018;97(4):9–17.

*Импакт-фактор: 0.644*

3. Main Classification Table from the ICC3-3 based on ICD-O-3 Электронный источник: <https://seer.cancer.gov/iccc/iccc3.html> (Дата обращения 22.01.2019).

*Импакт-фактор: не предусмотрено*

4. Krejmas N.L., Belasco J.B. The medical cost of cure: sequelae in survivors of childhood cancer. // Status of the curability of childhood cancer. Ed. By Van Eysp, M. Sullivan. New York: Raven Press, 1980. P. 263–276.

*Импакт-фактор: не предусмотрено*

5. Baillargeon J., Langevin A.M., Mullins J. et al. Transient hyperglycemia in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2005;45(7):960–63.

*Импакт-фактор: 2.562*

6. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173:1390–413.

*Импакт-фактор: 12.196.*

7. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Грачев Н.С. и др. Паспорт диспансерного наблюдения детей и подростков, завершивших терапию по

поводу злокачественного новообразования. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(1):146–53.

*Импакт-фактор: 0.644*

8. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N. et al. Approach for Classification and Severity-grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(5):666–74. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0812.

*Импакт-фактор: 3.622*

9. Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психолого-социальной реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины. 2015;1(65):65–71.

*Импакт-фактор: 0.505*

10. Румянцев А.Г., Желудкова О.Г., Финогенова Н.А. и др. Комплексная реабилитация детей с онкогематологическими заболеваниями в период ремиссии. Сборник работ II Международного конгресса «Восстановительная медицина и реабилитация», 2005.

*Импакт-фактор: не предусмотрено*

11. Grisold W., Oberndorfer S., Windebank A. Chemotherapy and polyneuropathies // Eur. Assoc. Neurol. Mag. 2012; 2 (1): 25–36.

*Импакт-фактор: 3.956*

12. Molgaard-Hansen L., Skou A.S., Juul A. et al.; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. Pubertal development and fertility in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. Pediatr Blood Cancer. 2013 Dec;60(12):1988-95. doi: 10.1002/pbc.24715.

*Импакт-фактор: 2.386*

13. Keegan T.H., Ries L.A., Barr R.D. et al. A comparison of cancer survival trends in the United States of adolescents and young adults with those in children and older adults. Cancer. 2016 Feb 5. doi: 10.1002/cncr.29869.

*Импакт-фактор: 5.508*

14. Butler R.W., Sahler O.J., Askins M.A. et al. Interventions to improve neuropsychological functioning in childhood cancer survivors. Developmental disabilities research reviews. 2008;14(3):251–8.

*Импакт-фактор: 2.750*

15. Гусева М.А., Лебедь О.Л., Цейтлин Г.Я. Репродуктивные ориентации и поведение семей, имеющих ребенка с онкологическим заболеванием. Социология, 2011, №4, с. 14-24.  
*Импакт-фактор: 0.129*
16. Holm K.E., Patterson J.M., Gurney J.G. Parental involvement and family-centered care in the diagnostic and treatment phases of childhood cancer: Results from a qualitative study. Journal of Pediatric Oncology Nursing. 2003;20(6):301–13.  
*Импакт-фактор: 0.903*
17. Pai A.L.H., Greenley R.N., Lewandowski A. et al. A meta-analytic review of the influence of pediatric cancer on parent and family functioning. Journal of Family Psychology. 2007;21(3):407–15.  
*Импакт-фактор: 1.713*
18. Wijnberg-Williams B.J., Kamps W.A., Klip E.C. et al. Psychological distress and the impact of social support on fathers and mothers of pediatric cancer patients: Long-term prospective results. J Ped Psychology. 2006;31(8):785–92.  
*Импакт-фактор: 2.472*
19. Imashuku S., Shioda Y., Kobayashi R. et al. Neurodegenerative central nervous system disease as late sequelae of Langerhans cell histiocytosis. Report from the Japan LCH Study Group. Haematologica. 2008;93(4):615–8.  
*Импакт-фактор: 5.814*
20. Armstrong G.T., Chen Y., Yasui Y. et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med. 2016;374(9):833–42. doi: 10.1056/NEJMoa1510795.  
*Импакт-фактор: 55.873*
21. Kuhn G. et al. Developmental changes in the control of saccadic eye movements in response to directional eye gaze and arrows. Q J Exp Psychol. 2011;64(10):1919–29.  
*Импакт-фактор: 2.127*
22. Klavora P., Warren M. Rehabilitation of visuomotor skills in poststroke patients using the Dynavision apparatus. Percept Mot Skills. 1998;86(1):23–30.  
*Импакт-фактор: 0.546*
23. Jahnukainen K., Mitchell R.T., Stukenborg J.B. Testicular function and fertility preservation after treatment for haematological cancer. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(3):217–23. doi: 10.1097/MED.000000000000156.

*Импакт-фактор: 3.367*

24. Wolf S., Barton D., Kottschade L. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1507–15.

*Импакт-фактор: 5.417*

25. Barthel E.M., Spencer K., Banco D. et al. Is the Adolescent and Young Adult Cancer Survivor at Risk for Late Effects? It Depends on Where You Look. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(2):159–73.

*Импакт-фактор: 0.674*

26. Rae C., Bengier A., Fowler J.A. et al. Need and Use of Healthcare Services in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(2):174–80.

*Импакт-фактор: 0.674*

27. Braam K.I., van der Torre P., Takken T. et al. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;30(4):CD008796. doi: 10.1002/14651858. CD 00 8796. pub2.

*Импакт-фактор: 6.032*

28. Winter C., Müller C., Hoffmann C. et al. Physical activity and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):501–10. doi: 10.1002/pbc.22271

*Импакт-фактор: 2.562*

29. Akyay A., Olcay L., Sezer N., Atay Sönmez C. Muscle strength, motor performance, cardiac and muscle biomarkers in detection of muscle side effects during and after acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(8):594–8. doi: 10.1097/MPH. 0000000000000067.

*Импакт-фактор: 4.812*

30. Chinapaw M.J., Buffart L.M., van Mechelen W. et al. Alpe d’HuZes Cancer Rehabilitation (A-CaRe) Research: Four Randomized Controlled Exercise Trials and Economic Evaluations in Cancer Patients and Survivors. *Int J Behav Med*. 2012;19(2):143–56. doi: 10.1007/s12529-011-9158-5.

*Импакт-фактор: 2.126*

31. Braam K.I., van Dijk E.M., Veening M.A. et al. Design of the Quality of Life in Motion (QLIM) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of a combined physical exercise and

psychosocial training program to improve physical fitness in children with cancer. BMC Cancer. 2010;10:624. doi: 10.1186/1471-2407-10-624.

*Импакт-фактор: 3.362*

32. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Последствия противоопухолевой терапии. СПб.: Гиппократ, 2011. 184 с.

*Импакт-фактор: не предусмотрено*

33. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N. et al. Approach for Classification and Severity-grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 May;26(5):666-674. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0812.

*Импакт-фактор: 3.622*

**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.** Предлагаемые методики реабилитации и абилитации для детей младшего возраста апробированы в зарубежных и отечественных клиниках, но на пациентах иной нозологической принадлежности (список публикаций из 33 источников). Данный протокол клинической апробации учитывает описанные ранее проблемы и достижения, что позволяет минимизировать риск неблагоприятных последствий и осложнений. Запланированное обследование и методики безопасны для пациентов. Проект не включает исследуемых лекарственных средств. Все сведения представлены выше.

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

**10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.** *Цель* – улучшение качества оказания реабилитационной помощи пациентам, излеченным от ЭО в младшем возрасте за счет ранней диагностики и коррекции токсических эффектов противоопухолевой терапии.

*Задачи:*

1. Подтвердить эффективность и безопасность разработанного диагностического алгоритма для пациентов с соматической и психологической дисфункциями вследствие перенесенного заболевания и токсических эффектов терапии ЭО.

2. Определить критерии тяжести токсических эффектов, связанные с ними реабилитационные риски и реабилитационный потенциал.

3. Определить значимость генетических маркеров для развития токсических эффектов противоопухолевой терапии, разработать рекомендации по фармакогенетическому тестированию.

4. Апробировать реабилитационные технологии коррекции вторичной соматической патологии, двигательных, нейрокогнитивных,

психологических, поведенческих и социальных нарушений, основанные на междисциплинарном подходе.

5. Оценить результаты методов комплексной реабилитации пациентов, излеченных от ЭО, включая медицинскую, социальную и экономическую эффективность.

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

**11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки протокола данных, включая доказательства его безопасности.** Анализ литературных данных зарубежных и отечественных исследователей позволил определить перечень изучаемых параметров, необходимых для проведения апробации методов диагностики и лечения. В рамках протокола клинической апробации будет внедрен стандартизованный подход к диагностике поздних токсических эффектов лечения пациентов с ЭО. Основу диагностического комплекса будут составлять как ранее применяемые методы клинического, лабораторного, инструментального, двигательного и нейропсихологического тестирования, так и впервые апробированные тесты для этой категории пациентов. Для оценки функционального состояния органов и систем будут использованы приборы и оборудование отечественных и зарубежных производителей. Полученные данные лабораторного и инструментального обследований будут оцениваться на основе утвержденных ранее и вновь разработанных референтных и центильных таблиц.

Стратификация токсических эффектов будет проводиться на основе детального анализа токсичности протоколов химиотерапии ЭО; изучения литературных данных и анализа собственных наблюдений.

Планируется выявление генетических маркеров, ассоциированных с развитием токсических эффектов, риска развития вторых опухолей.

Объем интегральной программы реабилитации определяется на основе рисков развития токсических реакций противоопухолевой терапии с учетом полученной кумулятивной дозы и фармакогенетики использованных препаратов в лечении ЭО.

Целесообразность, безопасность и актуальность применения данных методов была подтверждена авторами в предшествующих клинических исследованиях, результаты которых неоднократно опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК.

Планируемые протоколы восстановительного лечения соответствуют международным стандартам либо относятся к категории с доказанной эффективностью и будут использованы после получения информированного согласия пациента/родителей/опекунов.

**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.**

*В ходе клинической апробации будут оцениваться следующие параметры:*

- клинические характеристики состояния пациентов с проявлениями токсических эффектов;
- семейный анамнез;
- профиль токсичности проводимой терапии: кумулятивный риск, доза-зависимый/независимый риски;
- результаты лабораторных тестов;
- результаты функциональных тестов;
- определение генетических маркеров, ассоциированных с особенностями метаболизма лекарственных препаратов, риска развития вторых опухолей;
- результаты инструментального обследования;
- результаты визуальных диагностических методик;
- наличие нутритивной недостаточности;
- наличие нейрокогнитивных нарушений;
- наличие физических и двигательных нарушений;
- нарушения социального функционирования;
- качество жизни;
- эффективность реабилитационных программ.

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

В рамках протокола клинической апробации планируется проведение следующих лечебно-диагностических мероприятий:

1. Решение вопроса о госпитализации пациента принимает комиссия по госпитализации ЛРНЦ «Русское поле» на основании изучения первичных медицинских документов, содержащих необходимую информацию о проведенном лечении, состоянии больного.
2. При поступлении – выполнение диагностического протокола и разработка комплексной программы реабилитации на основе анамнестических и вновь полученных данных.
3. Реабилитация предусматривает 2 этапа (ранний и поздний):
  - ранний этап – не позднее 6 месяцев после окончания противоопухолевой терапии;
  - поздний этап – через 12 месяцев и более после окончания ранней реабилитации.
4. При выписке – определение динамики реабилитационного потенциала, подготовка рекомендаций ведения пациента по месту жительства, назначение даты следующей госпитализации.
5. Оценка долгосрочной эффективности (за 12/24 месяца) после завершения первого этапа реабилитации, при повторной госпитализации в ЛРНЦ «Русское поле». С этой целью пациент госпитализируется повторно через 12/24 месяца. При этом определяют структуру болезненности пациента

за анализируемый период 12/24 месяца, динамику функциональных нарушений, динамику ограничений жизнедеятельности, сохранение/снятие инвалидности.

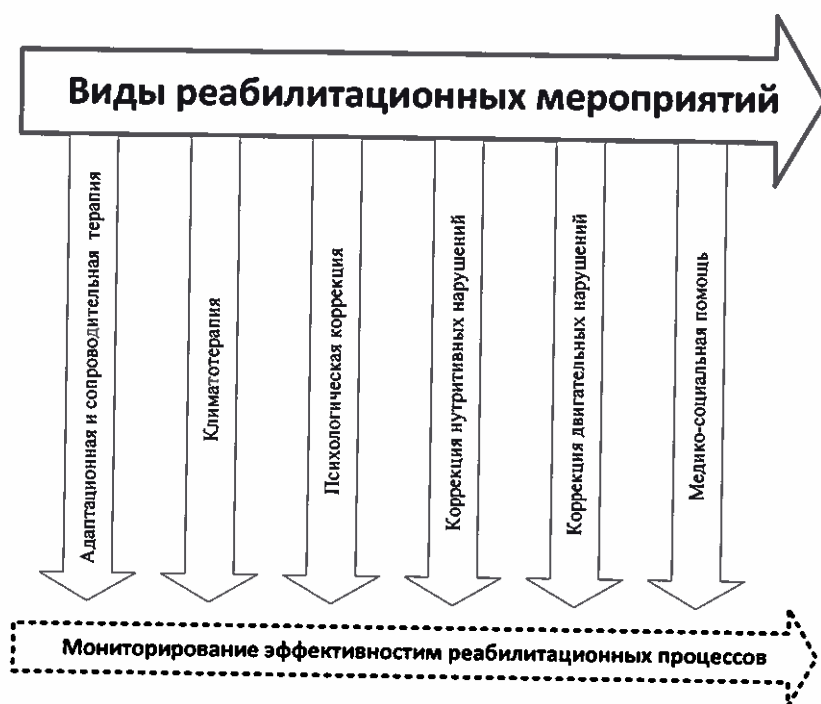
### **Определение реабилитационного потенциала (3 первых дня)**

- Клиническое обследование пациентов специалистами комплексной врачебной команды.
- Инициальная диагностика по стандартному алгоритму определения профиля токсичности, реабилитационного потенциала.
- Функциональное тестирование и аппаратное исследование физического и психологического статусов.

### **Выполнение основного объема реабилитационных мероприятий (с 3-4 дня до конца курса реабилитации)**

Собственно, проведение комплекса диагностических и лечебных мероприятий, соответствующих 2-му этапу реабилитации.

Дизайн протокола клинической апробации



Графическая схема протокола клинической апробации

#### *Обследование:*

- Лабораторное тестирование параметров метаболического гомеостаза.



- Молекулярно-генетическое исследование, направленное на выявление полиморфизмов в генах семейства цитохромов, белков-транспортеров и других ферментов в целях определения индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных препаратов, ассоциированных с развитием токсических эффектов.

*Терапия:*

- Коррекция соматических нарушений (режим, диета, медикаментозная терапия).
- Нутритивная поддержка при необходимости.
- Физиотерапия с учетом индивидуальных проявлений.
- Коррекция нейропсихологических нарушений.
- Коррекция физических и двигательных нарушений.

**Оценка полученных результатов**

- Анализ эффективности коррекционных мероприятий.
- Решение вопроса о сроках следующей госпитализации или переводе пациента на 3-й этап реабилитации.
- Составление программы для пациента.

Общая продолжительность протокола составляет 32 дня:

**12.3 Описание метода, инструкции к его проведению**

***Определение реабилитационного потенциала:***

- Изучение истории болезни пациента (эффективность терапии, эпизоды токсичности); определение профиля токсичности: расчет кумулятивных доз цитостатиков в соответствии с протоколом лечения в мг, мг/кг, мг/м<sup>2</sup>.
  - Определение состояния основных органов-мишеней полихимиотерапии по результатам общеклинического обследования:
    - физикальное обследование: оценка физического развития, состояния внутренних органов и систем, тестов на толерантность к физическим нагрузкам, постуральный контроль и организация крупных локомоций.
    - лабораторное обследование: общий анализ крови; биохимические анализы сыворотки: специфические маркеры метаболической дисфункции (параметры белкового, углеводного, жирового обменов, ферменты, витамины А, С, D, Е, микроэлементы в сыворотке и волосах, маркеры резорбции костной ткани, тестирование функции почек); молекулярно-генетическое тестирование при необходимости.
    - проведение функциональных тестов (электрокардиография (ЭКГ), электронейромиография (ЭНМГ), спирография).
    - визуальное обследование (ультразвуковое исследование (УЗИ), ультразвуковая остеоденсометрия, рентген, магнитно-резонансная томография головного мозга, сегментарная компьютерная томография по

показаниям).

- Определение нутритивного статуса.
- Выявление нейрокогнитивных нарушений.
- Диагностика двигательных нарушений.
- Оценка социально-демографического (состав семьи, многодетная/малодетная; полная/неполная; возраст и образовательный уровень родителей) и социально-экономического (материальное положение, удовлетворенность своим уровнем жизни, место жительства – город, сельская местность и проч.) статуса семьи. Эти данные содержатся в анкете, которую заполняет по каждой семье социальный работник, и имеют прямое отношение к оценке реабилитационного потенциала инвалида, наряду с анатомо-физиологическими, функциональными и лабораторными показателями.
- Оценка качества жизни детей (Опросник PedsQL4.0) и их родителей (Опросник SF-36) при поступлении и перед выпиской.

По результатам динамики абилитации/реабилитации к моменту выписки определяется необходимость продолжения или сокращения реабилитационных программ.

Данные будут рассматриваться централизованно в единой электронной базе данных.

Пациент/родители должны быть проинформированы обо всех аспектах любой терапии, включая обследования и все нормативные требования для информированного согласия. Письменное информированное согласие должно быть получено от сопровождающего лица и/или от пациента, если это целесообразно, до начала лечения.

### ***Блок нутритивной поддержки***

Для выполнения мероприятий по коррекции нутритивной недостаточности планируется:

- оценка нутритивного статуса и тканевого состава тела у детей с помощью антропометрии и биоимпедансного анализа при их поступлении в ЛРНЦ «Русское поле» и перед выпиской;
- анализ соотношения отдельных показателей нутритивного статуса, полученных антропометрическим и биоимпедансным путем (биоимпедансный анализ будет проводиться детям 5 лет и старше, что связано с отсутствием биоэлектрических норм для детей младше 5 лет);
- изучение особенностей применения методов антропометрии, биоимпедансометрии у детей на этапе реабилитации;
- анализ особенностей питания, его структуры и вкусовых предпочтений детей с онкологическими заболеваниями в рамках медико-социальной реабилитации;
- проведение коррекции нутритивных нарушений.

С каждым пациентом проводится беседа, целью которой является сбор анамнестических данных. По результатам полученных данных проводится

оценка необходимости нутритивной коррекции, объема и схемы нутритивного вмешательства.

По окончании срока пребывания (в интервале 30–32 дня с момента поступления) в ЛРНЦ «Русское поле» каждому пациенту снова проводится весь комплекс диагностических процедур, по комплексной оценке, нутритивного статуса.

### **Функциональные и ультрасонографические исследования**

В зависимости от частоты и характера нарушений в соматическом статусе этой категории пациентов нами предложен определенный алгоритм функциональных исследований и УЗИ в период реабилитации (табл. 2).

**Таблица 2.** Перечень функциональных исследований и УЗИ

<b>Исследование</b>	<b>1–2-й день</b>	<b>10–15-й день</b>	<b>31–32-й день</b>	<b>Продолжительность исследования</b>
Электроэнцефалография (ЭЭГ) в состоянии бодрствования	1	–	1	30–40 минут
ЭЭГ в состоянии физиологического дневного сна	1	–	–	40–50 минут
ЭНМГ	1	–	1 (по показаниям)	40–50 минут
ЭКГ	1	1	1	10–15 минут
Холтеровское мониторирование ЭКГ	1 (по показаниям в случае выявления изменений на ЭКГ)			15 минут + 24 часа
Суточное мониторирование артериального давления	1 (по показаниям)	–	–	15 минут + 24 часа
Функция внешнего дыхания (кривая «поток–объем»)	1	1	1	20–30 минут
Эхокардиография	1	–	1 (по показаниям в случае выявления)	30 минут

			ия изменен ий при первом исследов ании)	
УЗИ органов брюшной полости и почек	1	–	по показани ям	40–50 минут
УЗИ щитовидной железы	1	–	–	15 минут
УЗИ всех групп лимфоузлов	1	–	–	20 минут
УЗИ органов малого таза	1	–	–	35 минут

### ***Блок психологической коррекции***

*Комплекс психологических мероприятий включает две составляющие:*

- диагностическую часть;
- коррекционную часть.

Психодиагностика проводится в первые 3–5 дней с момента поступления пациента в реабилитационный центр и включает в себя оценку когнитивного статуса и эмоционально-поведенческой сферы, уровня депрессивности, интеллекта.

*В диагностическую часть входят следующие направления:*

- клинико-психологическое патопсихологическое обследование;
- клинико-психологическое нейропсихологическое обследование;
- комплекс автоматизированных клинико-психологических диагностических обследований когнитивных функций.

Психофизиологическая диагностика включает в себя ряд методов, позволяющих оценить динамику изменений нейрокогнитивных функций пациента:

- диагностику состояния глазодвигательной системы и зрительного внимания (айтрекинг);
- ЭЭГ/вызванные потенциалы (ВП). Обследование функционального состояния головного мозга;
- метод оценки базовых двигательных стереотипов (система захвата движения типа «оптитрэк»).

### ***Клинико-психологическая коррекция***

Коррекционная часть содержит мероприятия по нейропсихологической коррекции. Включает комплекс упражнений, направленных на улучшение межполушарных связей, корковых и корко-подкорковых взаимодействий, коррекцию психоэмоционального статуса (табл. 3).

Коррекция делится на 3 этапа:

- коррекция эмоциональных нарушений методом БОС;
- аппаратные методы коррекции когнитивных функций (аппараты типа «фитлайт», «когнисэнс», «динавижн»);
- интерактивная коррекция когнитивных функций:
  - механическая (типа «пертра»);
  - компьютерная (планшет);
  - бланковая.

**Таблица 3.** Перечень мероприятий по диагностике и коррекции нейрокогнитивных нарушений

№ п/п	Наименование услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
1	Прием (консультация) медицинского психолога первичный	1	1
2	Клинико-психологическое патопсихологическое обследование	0,2	1
3	Клинико-психологическое психодиагностическое обследование (CDI)	0,8	1
4	Клинико-психологическое психодиагностическое обследование интеллектуальной сферы (Равен)	0,8	1
5	Клинико-психологическое нейропсихологическое обследование	0,4	1
6	Клинико-психологическая диагностика для определения характера нарушений эмоциональной-поведенческой сферы (Ахенбах)	0,8	1
7	Клинико-психологическое диагностическое обследование визуально-моторной интеграции (VMI)	0,8	2

8	Автоматизированные методы исследования когнитивных функций (Кантаб)	0,9	2
9	Оценка психологической готовности к школьному обучению	0,4	2
10	Прием (консультация) медицинского психолога повторный	0,9	2
11	Клинико-психологическая коррекция эмоциональных нарушений методом БОС	0,3	8
12	Клинико-психологическая коррекция эмоционально-поведенческих нарушений	0,5	5
13	Профессиональная ориентация для подростков	0,3	2
14	Интерактивные методы коррекции когнитивных функций (механический) (типа «пертра»)	0,7	8
15	Интерактивные методы коррекции когнитивных функций (компьютерный) (планшет)	0,8	8
16	Интерактивные методы коррекции когнитивных функций (бланковый)	0,8	8
17	Аппаратные методы коррекции когнитивных функций (аппарат типа «дайнавижн»)	0,7	8
18	Аппаратные методы коррекции когнитивных функций (аппарат типа «фитлайт»)	0,7	8
19	Обучение родственников пациента тактике и методам восстановления когнитивных функций больных	0,9	5
20	Метод оценки и тренировки функций зрительного внимания, переключения и памяти (аппарат типа «когнисэнс»)	0,7	8

21	ЭЭГ/ВП. Обследование функционального состояния головного мозга	0,6	2
22	Метод оценки базовых двигательных стереотипов (система захвата движения типа «оптитрэк»)	0,3	1
23	Диагностика состояния глазодвигательной системы и зрительного внимания (айтрекинг)	0,6	2

### ***Блок физической реабилитации***

В апробации блока физической реабилитации принимают участие дети в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, находящиеся на реабилитации в ЛРНЦ «Русское поле».

*Блок физической реабилитации включает в себя:*

- диагностическую часть;
- коррекционную часть.

*В диагностическую часть входит:*

- тест двигательных навыков Брунинкса–Озерецкого;
- 6-минутный шаговый тест для определения толерантности к физическим нагрузкам;
- тесты на определение силовой выносливости отдельных групп мышц;
- тесты на определение энергетических затрат на локомоторные акты, в том числе удержание вертикальной позы;
- компьютерно-оптическая диагностика позвоночника;
- подография статическая и динамическая;
- стабилметрическое исследование.

*Тестирование общей физической выносливости и силовой выносливости отдельных групп мышц:*

1) в первую очередь определяется физическая выносливость по методу 6-минутной ходьбы.

2) после измерения физической выносливости необходимо провести комплекс общеразвивающих упражнений для общей разминки испытуемых в течение 5–6 минут.

Очередность тестов должна быть построена таким образом, чтобы статические нагрузки чередовались с динамичными упражнениями.

*Тесты определения энергетических затрат на локомоторные акты, в том числе удержание вертикальной позы, перемещение тела в пространстве*

Наиболее современным методом определения энергетических затрат при выполнении различных видов деятельности является подсчет метаболических эквивалентов (ME, METs) – это показатель, косвенно

отражающий активность метаболических процессов в организме путем расчета уровня метаболизма (потребления  $O_2$ ) при заданной нагрузке, при этом за исходную величину (1 МЕ) принят уровень метаболизма в покое. При наращивании нагрузки метаболизм возрастает, следовательно, количество METs также возрастает.

Концепция METs обеспечивает удобный способ оценки функциональных возможностей или толерантность к физической нагрузке индивида и позволяет определить репертуар физической активности, в которой человек может безопасно участвовать, не превышая предписанный уровень интенсивности.

К числу наиболее значимых локомоторных актов относится удержание вертикальной позы и перемещение тела в пространстве.

Расчет METs, расходуемых в покое, при удержании стабильной вертикальной позы на стабиллоплатформе и при выполнении 6-минутного шагового теста позволит оценить энергетические затраты в момент поступления пациента на реабилитацию и эффективность физической реабилитации.

Коррекционная часть содержит различные мероприятия, направленные на:

- моторную коррекцию двигательных навыков;
- развитие основных физических качеств;
- повышение уровня толерантности к физическим нагрузкам.

Коррекционная часть включает в себя:

- кинезиотерапию в группе и/или индивидуально;
- двигательный моторный тренинг;
- лечебное плавание;
- адаптивную физическую культуру, включая кардиореспираторные и силовые тренировки;

- занятия в зале лечебной гимнастики с использованием тренажеров;

- роботизированная механотерапия с БОС.

Оборудование, применяемое для механотерапии:

- аппарат для активно-пассивной реабилитации типа «мотомед»;
- динамический лестничный тренажер типа «баланс-трейнер»;
- аппарат для коррекции нарушений крупной и мелкой моторики типа «пабло»;
- тренажеры для механической реабилитации суставов типа «артромат»;
- стабилметрический, лечебно-восстановительный комплекс для реабилитации повреждений опорно-двигательного аппарата типа «прокин»;
- базовый велоэргометр типа «кардиомед»;



- для активных тренировок в целях поддержания мышц в тонусе и для улучшения физической формы, повышение уровня проприорецепции (типа «флекси-бар»);

- тренажерно-гимнастический комплекс типа «изи-лайн»;

- оборудование типа «арке» для функциональной тренировки, направленной на улучшение координации, устойчивости, равновесия, гибкости и эластичности.

Двигательная реабилитация предусматривает индивидуальный подход с учетом возраста, исходного физического состояния, физиологической обоснованности используемых методик (табл. 4, 5).

**Таблица 4.** Перечень услуг, применяемых в блоке двигательной коррекции

№ п/п	Наименование услуги	Усредненная кратность применения	Усредненный показатель кратности применения
1	Прием (консультация) специалиста	1	2
2	Проведение процедуры диагностики двигательных навыков	1	2
3	Определение толерантности к физическим нагрузкам	1	3
4	Тестирование силовой выносливости отдельных групп мышц	1	3
5	Компьютерно-оптическая диагностика позвоночника	0,7	3
6	Подография статическая и динамическая	0,7	3
7	Определение энергетических затрат на локомоторные акты	0,7	3
8	Роботизированная механотерапия с БОС	0,8	10
9	Занятия в плавательном бассейне	0,7	20
10	Занятие с использованием стабиллографа	0,6	15
11	Занятия, направленные на коррекцию крупных суставов моторного праксиса	0,7	12
12	Занятия на повышение уровня проприорецепции	0,8	10
13	Индивидуальные занятия адаптивной физической культурой	0,6	15
14	Двигательный моторный тренинг	0,5	15
15	Занятия в зале Лечебной Гимнастики с использованием тренажеров	0,7	20

### **Блок медико-социальной помощи**

В структуре ЛРНЦ «Русское поле» организована медико-социальная группа, целью работы которой является социальное сопровождение больных детей и членов их семей в рамках медико-социальной работы (табл. 6).

#### *Основные задачи:*

1. Диагностика медико-социальных проблем детей и сопровождающих их лиц, а также семьи в целом.
2. Информирование медицинских работников, психологов и других членов мультидисциплинарной команды о проблемах ребенка, социально-психологической ситуации в семье и проч.
3. Организация и осуществление мероприятий по социальной адаптации ребенка и членов семьи.
4. Организация и осуществление правовой, информационной помощи детям и членам их семей, помощь в оформлении инвалидности, поиск дополнительных финансовых ресурсов.
5. Взаимодействие с органами здравоохранения, социальной защиты, образования и проч. по месту жительства в целях организации помощи семье после выписки из стационара.

**Таблица 6.** Перечень мероприятий по медико-социальной реабилитации

<b>№ п/п</b>	<b>Наименование услуги</b>	<b>Усредненный показатель частоты предоставления</b>	<b>Усредненный показатель кратности применения</b>
1	Диагностика социальных проблем (анкетирование, опрос)	1,000	2,000
2	Социально-правовое консультирование	0,800	6,000
3	Помощь по оформлению (переоформлению) инвалидности	0,100	1,000
4	Помощь в улучшении жилищных условий	0,050	4,000
5	Формирование культуры здорового образа жизни	1,000	4,000
6	Содействие реинтеграции ребенка в школу	0,100	5,000
7	Социально-реабилитационная работа	0,600	3,000
8	Социальная адаптация к условиям микросреды	1,000	3,000
9	Социальная адаптация к условиям макросреды	0,800	5,000
<b>Педагогическая реабилитация</b>			

10	Применение игр в реабилитационном процессе	0,800	20,000
11	Культурно-досуговые мероприятия	0,800	5,000
12	Занятия в творческих мастерских	0,800	20,000
13	Рекреационная деятельность	0,800	20,000

**12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.** Ожидаемая продолжительность участия пациентов в протоколе клинической апробации составляет 32 дня, соответственно период наблюдения составляет 32 дня и выделяется 3 технологических блока:

- Блок А «Определение реабилитационного потенциала» – 1–3-й дни (анкетирование, определение реабилитационного риска, скрининговые методы обследования).

- Блок Б «Выполнение основного объема реабилитационных мероприятий» – 4–28-й дни. Проведение комплекса диагностических и лечебных мероприятий, предусмотренных протоколом. Углубленные лабораторное и инструментальное обследования; функциональное тестирование и аппаратное исследование физического статуса. Терапия: коррекция доступными методами выявленных отклонений.

- Блок С «Оценка полученных результатов» – 29-32-й дни Анализ эффективности коррекционных мероприятий, решение вопроса о сроках следующей госпитализации или переводе пациента на амбулаторный этап реабилитации, составление для него программы. Последующее наблюдение за больным проводится в рамках очередной госпитализации с целью оценить долгосрочные эффекты предусмотренных в протоколе мероприятий.

**Оценка эффективности проведенной терапии по динамике параметров качества жизни в баллах проводится в баллах**

1. Оценка симптомов – проводится опрос в первые 2 и последние 2 дня  
Шкала от 0 до 10 баллов, где 0 – хорошо, 10 – очень плохо:  
0-4 – незначительно выраженные  
5-6 – умеренно выраженные  
7-10 – значительно выраженные
2. Оценка функционирования (физическое, эмоциональное, социальное, ролевое (жизнь в школе) Д\С)  
0-40 баллов – значительно выраженное  
40- 70 баллов – умеренно выраженное  
70-90 баллов – незначительно выраженное  
90-100 – норма

Подсчитывается суммарный балл опросника

- ❖ Если разница между баллами 1 и 2 опросника составляет больше 4,35 баллов, то клинически значимо повысилась оценка – улучшение
- ❖ Если ниже более чем на 4.35 – то клинически значимо снизилась – ухудшение.

Группой сравнения являются пациенты, проходящие реабилитацию в рамках 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 клинической апробации.** Все исследуемые параметры, описанные в п.12.1, будут фиксироваться в медицинской карте пациента, электронной базе ЛРНЦ «Русское поле».

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

**13. Критерии включения пациентов.**

- Возраст 3 мес – <17 лет.
- Верифицированный диагноз ЭО (коды по МКБ-10 представлены в табл. 7).
- Возраст пациентов на момент проведения противоопухолевой терапии не старше 4 лет 11 месяцев 29 дней.
- Длительность непрерывной ремиссии не менее 2 месяцев после окончания интенсивной терапии.
- Подписанное добровольное информированное согласие на участие в клинической апробации.

**Таблица 7.** Перечень заболеваний, включаемых, в протокол клинической апробации

№ п/п	Нозология	Код по МКБ-10
1	Нейробластома	C38.2, C48.0, C48.8, C74.9, C47.5, C47.0
2	Гепатобластома	C22.2
3	Нефробластома	C64
4	Рабдомиосаркома	C48,C49
5	Ретинобластома	C69.2
6	Плевропульмональная бластома	C38.4
7	Герминативно-клеточные опухоли	C49.5, C41.4
8	Тератобластома	C56, C56.9,C62

**14. Критерии не включения пациентов.**

1. Наличие симптомов рецидивирования ЗНО.
2. Наличие тяжелого психического расстройства.
3. Любое несоответствие критериям включения.

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

1. Появление симптомов продолженного роста, регионального или отдаленного метастазирования опухоли.
2. Информированный отказ от продолжения терапии.

**VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации****16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

*Вид медицинской помощи:* медицинская помощь в рамках клинической апробации.

*Оказывается в условиях:* стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

*Форма оказания помощи:* плановая.

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

<i>Трудовые затраты (медицинский персонал, непосредственно участвующий в оказании медицинской услуги)</i>					
№ п/п	Врачи	Кол-во	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Время (мин)/ УЕТ
1	Врач-гематолог	1	0,5	35	84,0
2	Врач-детский онколог	1	0,5	35	84,0
3	Врач-диетолог	1	0,4	1	3,0
4	Врач-невролог	1	0,8	1	4,0
5	Врач по лечебной физической культуре	1	0,95	1	
6	Врач-физиотерапевт	1	0,7	1	3,0
7	Врач-стоматолог детский	1	0,8	1	3,0
8	Врач-гастроэнтеролог	1	0,5	1	4,0
9	Врач-травматолог-ортопед	0,5	0,3	1	4,0
10	Врач-детский	0,5	0,3	1	4,0

	кардиолог				
11	Врач-детский эндокринолог	1	0,8	1	4,0
12	Врач- оториноларинго лог	0,5	0,5	1	4,0
13	Врач- офтальмолог	0,5	0,3	1	4,0
14	Врач- анестезиолог- реаниматолог	0,25	0,1	1	3,0
15	Врач ультразвуковой диагностики	2	0,8	1	13,0
16	Врач функциональной диагностики	2	0,8	1	95,55
17	Врач клинической лабораторной диагностики	1	1,0	1	21,04
18	Врач- рентгенолог	0,25	0,3	1	56,23
19	Клинический психолог	3	0,8		
20	Клинический генетик	0,25	0,3	1	
<b>№ п/п</b>	<b>Средний медицинский персонал</b>	<b>Кол- во</b>	<b>Усредненная частота предоставления</b>	<b>Усредненная кратность применения</b>	<b>Время (мин.)/ УЕТ</b>
1	Медицинская сестра палатная (постовая)	1	1	35	
2	Медицинская сестра процедурная	1	0,3	10	
3	Инструктор- методист по лечебной	3	0,95	15	

	физической культуре				
4	Медицинская сестра по массажу	2	0,7	10	
5	Медицинская сестра кабинета физиотерапии	2	0,7	10	
6	Медицинская сестра диетическая	0,5	0,95	1	
7	Медицинская сестра стоматологического кабинета	1	0,7	1	12,6
8	Медицинская сестра анестезист	0,25	0,1	1	25,5
9	Медицинская сестра кабинета ультразвуковой диагностики	2	0,8	1	13,0
10	Медицинская сестра кабинета функциональной диагностики	2	0,8	1	68,65
11	Лаборант, фельдшер-лаборант	2	1,0	1,5	19,85
12	Рентгенлаборант	0,25	0,3	1	59,18

**Перечень медицинских услуг, используемых при оказании комплексной медицинской услуги**

№ п/п	Наименование услуги по Номенклатуре медицинских услуг (Приказ МЗиСР №1664н)	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	УЕТ 1	УЕТ 2
<b>Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста</b>					

1	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1.0	1	4,0	0
2	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	1,0	31	4,0	0
3	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1,0	1	4,0	0
4	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1,0	31		
5	Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога	0.4	1	3,0	0
6	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0.7	1	4,0	0
7	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,3	1		
8	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	0.95	1	3,0	0
9	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре повторный	0,7	3	2,0	0
10	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0.7	1	3,0	0
11	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога	0.7	1	2,4	1,2



	детского первичный				
12	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный	0,3	2	1,0	0,5
13	Прием (осмотр, консультация) врача- гастроэнтеролога первичный	0,5	1	4,0	0
14	Прием (осмотр, консультация) врача- гастроэнтеролога повторный	0,3	1		
15	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный	0,3	1	4,0	0
16	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный	0,3	1	4,0	0
17	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный	0,5	1	4,0	0
18	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный	0,3	1		
19	Прием (осмотр, консультация) врача- оториноларинголо га первичный	0,3	1	4,0	0
20	Прием (осмотр, консультация)	0,5	1	4,0	0

	врача-офтальмолога первичный				
21	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,05	1		
22	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,1	1	3,0	0
23	Прием клинического генетика первичный	0,5	1		
24	Прием клинического генетика повторный	0,05	1		
1	Регистрация электрокардиограммы				
2	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,3	1	1,7	1,3
3	ЭКГ	0,3	1	6,0	6,0
4	Электроэнцефалография	0,3	1	9,0 6,5	9,0 4,5
5	Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов коры головного мозга	0,3	1		
6	Холтеровское мониторирование сердечного ритма	0,3	1	12,0	4,7
7	Суточное мониторирование	0,3	1		

	артериального давления				
8	Определение типа реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку	0,3	1	9,4	7,6
10	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков				
11	Исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой	0,5 0,05	1 1	3,0 12,0	3,6 12,0
12	Электромиография накожная	0,3	1	6,5	7,1
13	УЗИ органов брюшной полости (комплексное)	0,5	1	3,0 2,0 4,0	3,0 2,0 4,0
14	УЗИ мягких тканей (одна анатомическая зона)	0,1	1	2,0	2,0
15	УЗИ лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,1	1	2,0	2,0
16	УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез	0,5	1	1,5	1,5
17	Рентгенография легких	0,1	1	1,5	2,5
18	Компьютерная томография органов грудной полости	0,3	1	4,25 4,25 4,25 4,25	4,42 4,42 4,42 4,42
19	Компьютерная томография	0,1	1	4,25	4,42

	позвоночника (один отдел)				
20	Компьютерная томография кости	0,1	1	4,25	4,42
21	Компьютерная томография сустава	0,1	1	4,25	4,42
22	Компьютерная томография лицевого отдела черепа (ПШН, глазница, кости черепа)	0,1	1	4,25	4,42
				4,25	4,42
				4,25	4,42
23	Компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани	0,1	1	4,25	4,25
24	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,01	1	4,25	4,42
25	Компьютерная томография органов таза у мужчин	0,01	1	4,25	4,42
26	Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства	0,5	1	4,25	4,42
				4,25	4,42
				4,25	4,42
				4,25	4,42
				4,25	4,42
27	Определение процентного соотношения воды, мышечной и жировой ткани с помощью биоимпедансметра	0,95	1	1,0	0
28	Ортопантомограф ия	0,3	1		
29	Прицельная внутриротовая	0,1	1		

	контактная рентгенография				
30	Ультразвуковая денситометрия	0,5	1		
31	Определение прикуса	0,7	1		
32	Исследование кариозных полостей с использованием стоматологического зонда	0,5	1	1,80	0,90
33	Определение индексов гигиены полости рта	0,5	1	0,50	0,25
34	Восстановление зуба пломбой	0,4	1	0,5 1,0 2,0	0,25 0,5 0
35	Удаление наддесневых и поддесневых зубных отложений	0,1	1	0,5	0,25
36	Пломбирование корневого канала зуба	0,1	1		
37	Инструментальная и медикаментозная обработка корневого канала	0,1	1	0,80 1,50	0,40 0,75
38	Сошлифовывание твердых тканей зуба	0,1	1		
39	Местная анестезия	0,4	1	4,50	6,00
40	Проводниковая анестезия	0,1	1	0,50	0,50
41	Аппликационная анестезия	0,4	1	0,50	0,50
42	Инфильтрационная анестезия	0,4	1	0,50	0,50
43	Электрофорез лекарственных препаратов при	0,01	5		

	патологии полости рта и зубов				
<b><i>Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием</i></b>					
1	Взятие крови из пальца	0,7	2	0	0,35
2	Взятие крови из периферической вены	0,7	1,5	0	1,5
3	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,1	1	0	1,5
4	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,3	5	0	1,5
5	Непрерывное внутривенное введение лекарственных препаратов	0,1	7	0	2,0
6	Сбор мочи для лабораторного исследования	0,7	1	0	0,5
7	Антропометрическое исследование первичное	1	1	1,0	0
8	Антропометрическое исследование повторное	0,7	1		
<b><i>Хирургические, эндоскопические и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реанимационного сопровождения</i></b>					
1	Катетеризация	0,01	1		

	подключично й и других центральных вен				
<b>Немедикаментозные методы восстановительного лечения</b>					
1	Лечебное плавание в бассейне	0,7	15	0	5,2
2	Лечебная физкультура в бассейне	0,3	9	0	1,0
3	Ванны вихревые	0,2	10	0	2,0
4	Подводный душ-массаж	0,2	10	0	4,5
5	Подводный душ-массаж лечебный	0,2	10	0	4,5
6	Душ лечебный	0,2	10	0	1,6
7	Ванны ароматические	0,2	10	0	2,0
8	Ванны лекарственные	0,2	10	0	2,0
9	Общий массаж	0,2	10	0	3,0
10	Общий массаж и гимнастика у детей раннего возраста	0,2	10	0	3,0
11	Массаж лица	0,2	10	0	1,0
12	Массаж шеи	0,2	10	0	1,0 1,0
13	Массаж волосистой части головы	0,2	10	0	1,0 1,0
14	Массаж воротниковой области	0,2	10	0	1,0
15	Массаж верхней конечности плечевого, локтевого,	0,2	10	0 0	1,0 1,5

	лучезапястног о сустава, кисти и предплечья				
16	Массаж верхней конечности, надплечья и области лопатки	0,2	10	0	2,5
17	Массаж при заболеваниях позвоночника	0,5	10	0	3,0 2,0 1,5
18	Лечебная физкультура при заболеваниях позвоночника	0,2	10	0	2,4
19	Воздействие электрическим полем ультравысоко й частоты (ЭП УВЧ)	0,1	10	0	1,2
20	Воздействие высокочастотн ыми электромагнит ными полями (индуктотерми я)	0,1	10	0	2,0
21	Воздействие электромагнит ным излучением дециметрового диапазона (ДМВ)	0,1	10	0	1,6
22	Воздействие переменным магнитным полем (ПеМП)	0,1	10	0	2,0



23	Общая магнитотерапия	0,1	10	0	2,2
24	Воздействие инфракрасным излучением	0,1	10	0	1,2
25	Воздействие магнитными полями	0,1	10	0	1,6
26	Электросон	0,3	5	4,4	0,5
27	Аэрозольтерапия	0,3	10	0	1,2
28	Ингаляционное введение лекарственных препаратов через небулайзер	0,2	10	0	1,2
29	Спелеовоздействие	0,6	10	0	1,0
30	Грязелечение заболеваний периферической нервной системы	0,2	5	0	2,6
31	Воздействие поляризованным светом	0,2	10		
32	Лечебная физкультура с использованием тренажера	0,7	10	0	2,8
33	Роботизированная механотерапия	0,5	10	0	3,0
34	Механотерапия при заболеваниях системы органов	0,5	10	0	3,0

	кроветворения и крови				
35	Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,2	10		
36	Лечебная физкультура при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,9	10		
37	Вибрационное воздействие	0,25	10		

**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; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.**

*Применение лекарственных препаратов*

№ п/п	Код АТХ	Наименование препарата	Единица измерения	Средняя суточная доза	Количество суток	Усредненная частота предоставления
1	J01FA	Азитромицин, капс., 250 мг с 12 лет	мг	500	3	0,2
2	R05CB06	Амброксол, раствор для ингаляций с 2-х лет	мг	45	7	0,2

3	J01CR02	Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь	мг	1000	10	0,1
4	N06BX	Ацетиламиноанта рная кислота	мг	500	25	0,4
5	D06BB03	Ацикловир, мазь	1 туб	0,3	7	0,1
6	A07FA	Бифидобактерии лонгум + энтерококкус фециум	капс.	2	30	0,3
7	R05CB02	Бромгексин, табл. для детей с 3 лет	таб.	24	5	0,2
8	N05CM09	Валерианы лекарственной корневища с корнями, табл.	мг	200	15	0,7
9	A05AX02	Гимекромон с 7 лет	мг	400	15	0,3
10	B05CX03	Глицин	мг	200	30	0,7
11	D03AX03	Декспантенол 5%	1 туб	10 гр	15	0,3
12	B03AB05	Железа полиизомальтоза т	мг	100	30	0,2
13	B03AB05	Железа полиизомальтоза т капли	фл	40	30	0,2
14	M01AE51	Ибупрофен + парацетамол Юниор с 3 лет	мг	400	14	0,3
15	A12CX	Калия и магния аспарагинат	таб	2	25	0,8
16	R05CA02	Калия йодид	мг	100	25	0,3
17	A12AX	Кальцецин с 5 лет	мг	250	30	0,9
18	A12AX	Кальция карбонат + колекальциферол	мг	500	25	0,8
19	R06AA04	Клемастин	мг	2	5	0,2
20	J01EE01	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол +Триметоприм], табл.	мг	240	10	0,4

21	A06AD11	Лактулоза	мл	10 мл	5	0,3
22	A07FA51	Лебенин	мг	280	30	0,4
23	A16AA01	Левокарнитин	мг	500	25	0,9
24	A12CC30	Magnesium citrate + Pyridoxine с 6 лет	таб	2	20	0,3
25	A03FA01	Метоклопрамид с 2 лет	мг	10	5	0,3
26	M01AX17	Нимесулид	мг	300	30	0,6
27	A02BC01	Омепразол с 2 лет	мг	20	20	0,8
28	A09AA02	Панкреатин	ед	15000	15	0,3
29	A11B	Поливитамины	мг	200	30	0,9
30	A11CA01	Ретинол (витамин А)	МЕ	5000	30	0,7
31	C05CA51	Рутозид	мг	20	20	0,7
32	A07BC05	Смектит диоктаэдрически й	г	3	20	0,3
33	S01AB04	Сульфацетамид, капли глазн. 20%,	фл	10 капель	5	0,3
34	A16AX01	Тиоктовая кислота с 6 лет	мг	300	20	0,3
35	A11HA03	Токоферол (Витамин Е)	капс	1	30	0,6
36	C01EB09	Убидекаренон	таб	2	30	0,9
37	A05AA02	Урсодезоксихоле вая кислота суспензия	фл	50	25	0,6
38	B03BB01	Фолиевая кислота	таб	3	20	0,4
39	R06AC03	Хлоропирамин	мг	40	7	0,3
40	N06DX02	Холензим	мг	200	25	0,6
41	J01DE01	Цефепим	г	3	7	0,1
42	B03BA01	Цианокобаламин	мкг	1,8	20	0,5
43	A12CB01	Цинка сульфат	таб	2	25	0,4
44	A11CC01	Эргокальциферол	МЕ	700	25	0,9
45	N02BE71	Coffeinum+ Paracetamolum с 12 лет	мг	500мг	10	0,3

Применение компонентов крови в плановом порядке не предусмотрено.

*Применение лечебных питательных смесей*

№ п/п	Название смеси	Единица измерения	Среднее кол-во на пациента в сутки	Суток	Усредненная частота назначения
1	Сухая полимерная	Ж/б, 300–400 г	0,25	30	0,4
2	Сухая олигомерная	Ж/б, 300–400 г	0,25	30	0,1
3	Жидкая полимерная изокалорическая	Бут, 200 мл	2	30	0,4
4	Жидкая полимерная гиперкалорическая	Бут, 200 мл	3	30	0,3
5	Полимерная гиперкалорическая загущенная	Упаковка, 120–200мл	2	30	0,1

*Применение специализированного питания промышленного производства (пероральное введение), показание – дополнительное питание пациентов младшего возраста.*

№ п/п	Вид питания	Единица измерения	Среднее кол-во на пациента в сутки	Суток	Усредненная частота назначения
1	Фруктовые пюре	Банка, 50–100 г	1	30	0,4
2	Овощные пюре	Банка, 50–100 г	1	30	0,3
3	Мясные пюре	Банка, 50–100 г	1	30	0,3
4	Монокомпонентные безмолочные каши	Пачка, 200–400 г	0,25	30	0,3

5	Поликомпонентные безмолочные каши	Пачка, 200–400 г	0,25	30	0,3
6	Молоко пастеризованное	Карт/уп, 200 мл	1	30	0,6
7	Творог	Упак, 50–100 г	1	30	0,3

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности.

Улучшение общего состояния и параметров жизнедеятельности пациентов по критериям качества жизни (PedsQLопроснику):

1. Оценка симптомов – проводится опрос в первые 2 дня и последние 2 дня протокола.

Шкала от 0 до 10 баллов, где 0 – хорошо, 10 – очень плохо:

0-4 – незначительно выраженные

7-10 – умеренно выраженные

7-10 – значительно выраженные

2. Оценка функционирования (физическое, эмоциональное, социальное, ролевое (жизнь в школе\ Д\С)

0-40 баллов – значительно выраженное

40- 70 баллов – умеренно выраженное

70-90 баллов – незначительно выраженное

90-100 – норма

Подсчитывается суммарный балл опросника.

❖ Если разница между баллами 1 и 2 опросов составляет больше 4,35 баллов, то клинически значимо повысилась оценка – улучшение

❖ Если ниже более чем на 4.35 – то клинически значимо снизилась - ухудшение.

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Возможность перевода пациента на 3-й этап реабилитации.
- Возможность диагностики риска развития злокачественных новообразований в дальнейшем.
- Получение сведений, необходимых для профилактики и лечения соматических нарушений, выявленных во время лечения по протоколу.
- Исчерпанность реабилитационного потенциала.

**21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.** Оценка всех регистрируемых параметров эффективности реабилитационных мероприятий проводится на основе физикального обследования, результатов осмотров узкими специалистами (невролог, эндокринолог, кардиолог и т. д.), проведения функциональной диагностики в динамике регистрируются в историях болезни и электронной базе данных.

**22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.** Будут рассматриваться корреляции полученной информации о наличии и тяжести проявления перманентных осложнений и поздних эффектов лечения с другими параметрами заболевания (т.е. объем специфического поражения в момент постановки диагноза, наличие очагов в специфических локализациях, интенсивность и длительность лечения, развитие реактиваций и т. д.). В результате корреляционного анализа с использованием метода Kendall tau планируется проводить коррекцию системного лечения в предотвращении клинических проявлений поздних эффектов.

Проявление прогрессии заболевания в любом органе или смерть больного будут расцениваться как события для расчета бессобытийной выживаемости. Интервал будет рассчитываться от момента рандомизации. Выживаемость без реактивации будет рассчитана по методу Каплана–Майера, а доверительные интервалы по методу Dorey и Korn. Предварительная статистическая оценка эффекта терапии будет проводиться с использованием модели пропорциональных рисков комбинированного лечения с функцией логистических связей для пропорции излеченных больных, т. е. индивидуумов, выживших без реактиваций.

Статистический анализ будет проводиться со стратификацией по возрастным группам, характеристикам первичной локализации процесса, схеме проведенной химиотерапии. Если верна нулевая гипотеза, изменение индикаторов когнитивных функций будет одинаковым в обеих ветвях исследования. Если верна альтернативная гипотеза, существуют различия величин изменения индикаторов функций в этих ветвях. Сравнительный анализ индикаторов в обеих группах будет проводиться по U-критерию Манна–Уитни. Анализ основных результатов будет проводиться с уровнем статистической значимости 5% при двустороннем анализе.

Для статистической обработки результатов предполагается использовать программы Statistica 8.0, Analyze-it и BioStat. Для сравнения количественных параметров в группах будут применяться критерии Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Для сравнения качественных параметров будет использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Различия считаются статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

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. Хотя доля больных детей среди онкопациентов невелика (ежегодно раком в России заболевают 4-4,5 тысяч детей), их лечение связано с большими сложностями. На долю первичных пациентов с ЭО приходится около 25% от общего числа заболевших детей, преимущественно в возрасте до 5 лет. У большинства возникают проблемы не только на этапах интенсивной терапии, но и после ее окончания. Учитывая значимость проблемы, необходимость получения аналитических данных по результатам апробации с учетом принципов доказательной медицины, в протокол планируется включить 200 пациентов. В 2019 году – 30 пациентов, в 2020 году – 80 пациентов, в 2021 году – 90 пациентов.

## IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан *в среднем* на одного пациента.

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

*Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции*



№ п/п	Наименование	№ по прејск ур	Усредненная частота предоставлени я	Усредненна я кратность применени я
1	Автоматический анализ венозной крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов 6DIFF и дополнительным подсчетом ретикулоцитов (CBC + 6DIF + RET)	43.3	1	1
2	Подсчет лейкоцитарной формулы (дифференцированный подсчет лейкоцитов на окрашенном мазке капиллярной/венозной крови)	43.5	0,3	1
3	Подсчет количества тромбоцитов по Фонио (на окрашенном мазке крови). Дополнительное исследование к пунктам №№ 43.1–43.4	43.7	0,3	2
4	Определение скорости оседания эритроцитов венозной крови по Вестергрену	43.10	1	1
5	Взятие крови из пальца для гематологических исследований	43.15	1	2
6	Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)	43.28	1	2
7	Анализ мочи по Нечипоренко	43.29	0,3	1
8	Анализ мочи по Зимницкому	43.30	0,3	1
9	Копрограмма (общеклиническое исследование кала)	43.31	1	1
10	Анализ кала на скрытую кровь	43.32	0,3	1

11	Исследование кала на яйца гельминтов	43.33	1	1
12	Забор крови из вены		1	3
13	Исследование соскоба на энтеробиоз	43.35	1	1
14	Определение эластазы-1 в кале	43.36	0,2	1
15	Подсчет миелогаммы	44.1	0,01	1
16	Биохимия крови «МАКРО» (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (К, Na)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности)	45.3	0,5	2
17	Железо сыворотки	45.4	0,3	1
18	Ненасыщенная железосвязывающая способность	45.5	0,3	1
19	Ферритин сыворотки	45.6	0,3	1
20	Трансферрин сыворотки	45.7	0,3	1
21	Растворимые рецепторы трансферрина	45.8	0,3	1
22	Гепсидин сыворотка	45.9	0,3	1
23	Антистрептолизин-О	45.20	0,3	1
24	С-реактивный белок	45.22	0,5	1
25	Ревматоидный фактор	45.23	0,3	1
26	Мочевина	45.28	0,3	1

27	Креатинин	45.29	0,3	1
28	Клиренс эндогенного креатинина	45.30	0,3	1
29	Мочевая кислота	45.31	0,3	1
30	С-пептид	45.32	0,5	1
31	Глюкоза	45.33	0,5	1
32	Гликозилированный гемоглобин	45.35	0,3	1
33	Триглицериды	45.36	0,3	1
34	Общий холестерин	45.37	0,3	1
35	Лipoproteины высокой плотности	45.38	0,3	1
36	Лipoproteины низкой плотности	45.39	0,3	1
37	Фракции лipoproteинов (лipoproteины высокой плотности, лipoproteины низкой плотности, лipoproteины очень низкой плотности) (электрофорез)	45.40	0,5	1
38	Альфа-амилаза	45.44	0,3	1
39	Амилаза панкреатическая	45.45	0,3	1
40	Аспаратаминотрансфераза	45.46	0,3	1
41	Гамма-глутамилтрансфераза	45.47	0,3	1
42	Лактатдегидрогеназа	45.48	0,5	1
43	Электрофорез фракций изоферментов (лактатдегидрогеназа)	45.49	0,1	1
44	Липаза	45.50	0,3	1
45	Щелочная фосфатаза	45.51	0,3	1
46	Маркеры повреждения миокарда. Общая креатинкиназа	45.52	0,5	1
47	Маркеры повреждения миокарда. МВ-фракция креатинкиназы	45.53	0,5	1
48	Кальций общий	45.57	0,3	1
49	Магний	45.58	0,3	1
50	Медь	45.59	0,3	1
51	Фосфор	45.60	0,3	1
52	Цинк	45.61	0,3	1
53	$\alpha_1$ -антитрипсин сыворотки	45.62	0,3	1
54	Фолат	45.63	0,3	1

55	Витамин В <sub>12</sub>	45.64	0,3	1
56	Калий	45.65	0,3	1
57	Натрий	45.66	0,3	1
58	Кальций ионизированный	45.67	0,3	1
59	Кислотно-основной гомеостаз (кислотно-щелочное состояние)	45.69	0,1	1
60	Осмоляльность сыворотки крови	45.70	0,3	1
61	N-MID-остеокальцин	45.71	0,5	1
62	B-Cross Laps в сыворотке крови	45.72	0,5	1
63	Липопротеин А	45.73	0,5	1
64	Витамин D		1	1
65	Витамин С		1	1
66	Определение микроэлементов в кожных придатках, сыворотке, слюне		0,3	1
67	Аминокислоты (8 видов)		0,3	1
68	Микроальбумин в моче	46.5	0,5	1
69	Цинк	46.6	0,3	1
70	Мочевина	46.7	0,3	1
71	Мочевая кислота	46.8	0,3	1
72	Фосфор	46.11	0,3	1
73	Осмоляльность мочи (разовая порция)	46.15	0,3	1
74	NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин), ранний маркер повреждения клеток почки	46.17	0,3	1
75	Катехоламины в моче (адреналин, норадреналин, дофамин)	46.20	0,5	2
76	Тиреотропный гормон	47.1	1	1
77	Трийодтиронин общий	47.2	1	1
78	Трийодтиронин свободный	47.3	1	1
79	Тироксин свободный	47.4	1	1
80	Тироксин общий	47.5	1	1
81	Антитела к тиреоглобулину	47.6	0,3	1
82	Антитела к тиреопероксидазе	47.7	0,3	1
83	Антитела к рецептору тиреотропного гормона	47.8	0,3	1
84	Паратиреоидный гормон	47.9	0,5	1

85	Тестостерон	47.10	0,5	1
86	Фолликулостимулирующий гормон	47.13	0,5	1
87	Лютеинизирующий гормон	47.14	0,5	1
88	Пролактин	47.15	0,5	1
89	Эстрадиол	47.16	0,5	1
90	Дегидроэпиандростерон сульфат	47.18	0,5	1
91	Кортизол	47.19	1	1
92	Инсулин	47.20	1	2
93	Гормон роста	47.21	0,5	1
94	Адренокортикотропный гормон	47.22	0,5	1
95	17-ОН-прогестерон	47.24	0,5	1
96	Антимюллеров гормон (AMN/MIS)	47.25	0,5	1
97	Иммунофенотипирование лейкоцитов, краткая панель (CD3/CD4/CD8/CD19/CD16+56, индекс CD4/CD8)	50.10	0,5	1
98	Иммунофенотипирование лейкоцитов, расширенная панель (CD45/CD3/CD4/CD8/CD19/CD16+56, CD3+HLADR+, индекс CD4/CD8)	50.11	0,5	1
99	Исследование популяций иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE)	50.34	1	1
100	С3-компонент комплемента	50.36	0,3	1
101	С4-компонент комплемента	50.37	0,3	1
102	Определение групповой принадлежности по системе АВ0, определение фенотипа резус-фактора	50.41	0,01	1
103	Проба на индивидуальную совместимость (индивидуальный подбор донора крови)	50.57	0,01	1
104	Исследования функциональной активности тромбоцитов	59.1	0,3	1

105	Гемостаз «МИНИ» (протромбиновый индекс по Квику, Международное нормализованное отношение, протромбиновое время, определение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбиновое время, антитромбин III)	61.8	0,5	1
106	Выделение ДНК	53.3	0,7	1
107	Выявление возбудителей инфекций методом полимеразной цепной реакции (1 возбудитель)	53.4	0,5	5
108	Выявление мутаций, ассоциированных с ответом на лечение методом экзомного секвенирования		0,3	1
109	Выявление мутаций методом полимеразной цепной реакции	53.9	0,7	10
110	Выявление мутаций методом гибридизационного анализа с помощью мультиплексной тест системы (фрагмент)	53.10	0,5	2
111	Конституциональный кариотип. Определение хромосомных перестроек в ФГА-стимулированных лимфоцитах крови методом G-дифференциального окрашивания	42.6	0,1	1
112	Определение HBsAg в сыворотке и плазме	38.1	0,5	1
113	Качественное и количественное определение антител к HBs-антигену вируса гепатита В	38.2	0,3	1
114	Определение комплекса антиген/антитело к вирусу гепатита С	38.7	1	1
115	Подтверждающий тест на вирус гепатита С	38.11	0,3	1

116	Определение иммуноглобулинов класса G к вирусу трансфузионного гепатита TTV	38.12	0,3	1
117	Определение иммуноглобулинов класса G к вирусу гепатита А	38.13	0,3	1
118	Определение антител к ВИЧ-1, -2 и антигена р24 ВИЧ-1	38.16	0,8	1
119	Уникальный тест. Иммуноблот к IgM вируса Эпштейна–Барра	38.54	0,8	1
120	Количественное определение IgG к цитомегаловирусу	38.49	9,8	1
121	Полуколичественное определение IgM к цитомегаловирусу	38.50	0,3	1
122	Количественное определение IgG к парвовирусу В19	38.52	0,3	1
123	Полуколичественное определение IgM к парвовирусу В19	38.53	0,3	1
124	Микробиологическое исследование отделяемого носоглотки, носа, зева при выделении микроорганизмов с изучением морфологических свойств с идентификацией до вида и антибиотикочувствительность	39.6	0,25	1

### *Лечение пациента*

№ п/п	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Пребывание пациента в отделениях возраста и онкогематологии ЛРНЦ «Русское поле»	32

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	196,857
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	212,553
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	33,902
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации; прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	209,981
4.1.	из них: оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственное участие в реализации протокола клинической апробации	78,743
<b>ИТОГО:</b>		<b>653,293</b>



Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 200 пациентов составляет **130 658,600** тысяч рублей.

*В том числе:*

2019 год (30 пациентов) – **19 598,790** тысяч рублей;

2020 год (80 пациентов) – **52 263,440** тысяч рублей;

2021 год (90 пациентов) – **58 796,370** тысяч рублей.

Подпись руководителя  
федеральной медицинской организации

И.о. генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России

Г.А. Новичкова

«28» февраля 2019 г.  
М.П.





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
 федеральное государственное бюджетное учреждение  
 «Национальный медицинский исследовательский центр детской  
 гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»

**ЛРНЦ «РУССКОЕ ПОЛЕ»**

(ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России)  
 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д.1

*Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках  
 клинической апробации протокола*

**«Клиническое применение методов диагностики токсических  
 эффектов противоопухолевой терапии и инновационных технологий  
 абилитации/реабилитации пациентов с экстракраниальными  
 эмбриональными опухолями»**

1. Паспортные данные							
Ф.И.О.							
Дата рождения		Пол	1. М 2. Ж	Возраст на момент постановки диагноза (мес)		Возраст на момент лечения (мес)	
Отягощенный акушерский анамнез (гестоз, вес, рост)							
Адрес м/ж, телефон							
2. Клинический диагноз							
Клиника, где установлен диагноз		Дата постановки диагноза		Длительность диагностического периода(мес)			
Первые клинические симптомы опухоли	Наличие опухоли (локализация размеры)						
	Паранеопластические компоненты (ЗФР, интоксикация и т.п.)						
	Реакция л/узлов						
	Нарушение/утрата функций органов						
	боли другое						
Стадия заболевания	Ремиссия 1						
	Ремиссия 2						
	Другое						

Наличие доп. мутаций	1. Да 2. Нет	Семейный анамнез, наличие сибсов	
<b>3. Инициальное обследование (до начала терапии в ЛРНЦ)</b>			
Физ.развитие	Рост	Вес	ИМТ Ц. табл
Половое развитие			
Нейропатия		невролог	миограф
		ЭЭГ	другое
<b>Функциональная диагностика</b>			
ЭКГ		ЭХО-Кс	
Спирография		другое	
УЗИ	щит.железа полость/почки	Бр.	Гонады/малый таз
Аудиометрия			
Острота зрения/состояние глазного дна			
<b>Лабораторное обследование</b>			
<b>4. Терапия эмбриональных опухолей</b>			
Протокол терапии		Дата начала терапии	Дозы в мг/кг/м <sup>2</sup> Дозы в мг
Цитостатики	МТХ		
	Винкрестин		
	Антрациклины		
	Цитозар		
	Циклофосфан		
Хирургическое лечение			
Облучение	Гр		
Клиника, в которой лечился			
Реабилитационные риски			
<b>4. Лечение в ЛРНЦ</b>			
Консультанты	отдел функциональной диагностики		
	невролог		
	травматолог		
	стоматолог		
	кардиолог		
	АФК		

	эндокринолог	
	окулист	
	диетолог	
Сопутствующая патология коды МКБ		
Терапия	психологическая коррекция	
	афк	
	абилитационные технологии	
	коррекция соматической патологии	
	медико-социальная коррекция	
Реабилитационный потенциал		
Эффективность		

Дата заполнения карты

Заведующий отделением: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /

Лечащий врач: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /