

## 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	ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7(921)953-06-02 karpova68@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода диагностики и мониторингования иммунологической активности первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита у взрослых пациентов в сравнении со стандартным клиничко-морфологическим методом.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего: 180, из них: 2021 г. - 30, 2022 г. - 80, 2023 г. – 70

Приложение:

1. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
2. Протокол клинической апробации на 57 л.
3. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 5 л.

Ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,  
академик РАН



*(Handwritten signature)*

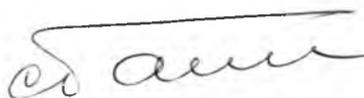
С.Ф. Багненко

“26” февраля 2021г.

## СОГЛАСИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации выражает согласие на опубликование протокола «Клиническая апробация метода диагностики и мониторинга иммунологической активности первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита у взрослых пациентов в сравнении со стандартным клинико-морфологическим методом» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,  
академик РАН



С.Ф. Багненко

“26 ”февраля 2021г.

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

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

## I. Паспортная часть

### 1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод)

Клиническая апробация метода диагностики и мониторинга иммунологической активности первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита у взрослых пациентов в сравнении со стандартным клинико-морфологическим методом.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

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

Ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», д.м.н., академик РАН С.Ф. Багненко.

Проректор по научной работе, академик РАН, д.м.н. профессор Ю.С. Полушин

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода

Метод направлен на повышение эффективности диагностики первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита и мониторинга активности болезни, оценки ее иммунологической активности до и на фоне проведения терапии.

Заболевание/состояние, на диагностику которого направлен метод - первичный диффузный мембранозный гломерулонефрит (ПМГ) с протеинурией, нефритическим или нефротическим синдромом (НС) (коды МКБ N00.2, N03.2, N04.2, N05.2, N06.2), аутоиммунное заболевание, характеризующееся в фазе высокой клинико-иммунологической активности высокими рисками разнообразных неблагоприятных клинических событий, снижением качества жизни и потерей трудоспособности.

Медицинская помощь с применением метода будет оказана взрослым пациентам мужского и женского пола, в возрасте 18-65 лет.

Метод основан на применении нового подхода к диагностике ПМГ – определения циркулирующих антител класса IgG<sub>4</sub> к подоцитарному трансмембранному рецептору секреторируемой фосфолипазы А<sub>2</sub> М-типа (анти-PLA<sub>2</sub>R) как биомаркера наличия и активности патологического процесса.

Метод не включен в клинические рекомендации и недоступен для пациентов в системах обязательного медицинского страхования (ОМС) и высокотехнологичной

медицинской помощи (ВМП). Клиническая апробация метода позволит получить доказательства эффективности и сделать его доступным для применения в реальной клинической практике.

КА направлена на исследование метода с двух позиций: а) диагностической эффективности для первичного выявления болезни б) для оценки эффективности в мониторинговании активности болезни. В соответствии с этим, в КА предусмотрены два независимых подхода к сравнительному анализу эффективности метода.

*Подход 1* заключается в сравнении диагностической эффективности метода КА с методом «золотого стандарта» диагностики ПМГ (метод сравнения). Метод сравнения, применяющийся в рутинной практике в РФ, относится к стандартным способам диагностики ПМГ, закреплен в международных и отечественных рекомендациях (3,4) и основан на применении клинической и морфологической диагностики ткани почек, полученной при проведении прижизненной биопсии почки. Относится к тем же форме, виду и условиям оказания медицинской помощи и имеет точность, приближающуюся к 100%, но отличается трудоемкостью. В частности, к недостаткам метода сравнения относятся: 1) необходимость получения значительного объема клинических данных для исключения причин вторичного МГ (разнообразных неоплазм, аутоиммунных процессов, инфекций) – гетерогенной группы, которая требует иного лечения, нежели ПМГ; значительные сроки, необходимые для такой диагностики; 3) необходимость проведения диагностической биопсии почки; 4) необходимость выполнения сложной, молекулярно-клеточной морфологической диагностики в условиях специализированной лаборатории, включая светооптическое, иммуноморфологическое и ультраструктурное исследования; 5) высокая стоимость диагностики.

Метод КА и метод сравнения будут применены параллельно в группе пациентов, нуждающихся в первичной диагностике гломерулярного повреждения и показания к биопсии почки. После проведения клинко-морфологической диагностики общая группа будет разделена на две группы (группа 1 – пациенты с диагнозом ПМГ, группа 2 – пациенты с другими диагнозами) для расчета показателей эффективности метода КА – чувствительности, специфичности, точности, позитивной и негативной предсказательной ценности.

*Подход 2* предполагает сравнение 2 способов мониторингования активности ПМГ на фоне терапии: стандартной рутинной клинической оценки по уровню протеинурии и выраженности проявлений НС (метод сравнения) и клинко-иммунологической оценки с использованием анти-PLA2 (метод КА).

Группа сравнения для анализа эффективности метода КА для мониторингования активности будет сформирована из популяции пациентов с ПМГ, подвергнутых мониторингованию методом сравнения в 2010-2020 гг. и имеющих необходимые для оценки эффективности данные динамического наблюдения. Группа сравнения будет идентична группе метода КА по основным исходным клиническим и демографическим показателям в результате применения методологии псевдорандомизации (подбора групп по индексу соответствия), что позволит существенно повысить надежность оценки результатов апробации и уровень их доказательности.

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

Распространенность гломерулярных и интерстициальных болезней почек в РФ составляет около 1500 случаев на 100000 населения (1). Отдельных данных официальной статистики и популяционных исследований о распространенности, заболеваемости, смертности по гломерулярным заболеваниям, включая ПМГ, не представлено. Предполагается, что доля иммунных гломерулопатий (ИГП), к которым относится ПМГ, среди всех гломерулярных и интерстициальных болезней почек составляет 20-30% с распространенностью 300-450 на 100000. Несмотря на

относительную низкую распространенность, ИГП в Российской Федерации (РФ) - наиболее частая причина развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и необходимости проведения дорогостоящей заместительной почечной терапии (ЗПТ) методами диализа и трансплантации почки (2), потребляющей существенную долю бюджета здравоохранения. Недостаточный контроль аутоиммунного воспалительного процесса в почке является основным фактором прогрессирующих фибропластических изменений и утраты функций органа.

ПМГ – одна из наиболее частых гломерулопатий у взрослых. В РФ ПМГ выявляют в 10,4% случаев всех первичных ИГП, подтвержденных биопсией почки, и в 30-40% случаев развития нефротического синдрома (НС) (4). При ПМГ изменения структуры подоцитов и гломерулярной базальной мембраны приводят к развитию выраженной протеинурии и НС. НС сопровождается резким увеличением риска жизнеугрожающих системных осложнений - тромбоэмболических, инфекционных, метаболических, в результате потери с мочой целого ряда биологически активных молекул белкового происхождения. Длительное персистирование НС ассоциировано с прогрессированием дисфункции почек, включая развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН), увеличения рисков фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Для оперативного предупреждения развития осложнений ПМГ критически важны оперативная диагностика и своевременное лечение для как можно более быстрого достижения ремиссии аутоиммунного процесса.

Вместе с тем, первичная диагностика ПМГ, как и других ИГП, является сложным и трудоемким процессом, базирующемся на клинико-морфологическом подходе. Он требует исключения разнообразных экстраренальных патологий (неоплазм, аутоиммунных процессов, инфекций) – причин вторичного мембранозного гломерулонефрита, и выполнения диагностической биопсии почки с последующей сложной иммуногистологической диагностикой в условиях специализированной по патологии почки морфологической лаборатории. Последнее относится к существенным ограничениям стандартной диагностики ПМГ, на практике делаая ее доступной только в крупных нефрологических центрах. В результате, в большинстве нефрологических отделений РФ качественная морфологическая диагностика не может быть проведена вследствие ограниченности ресурсов, что является источником диагностических ошибок, субоптимальной терапии и неблагоприятных исходов.

Применение метода КА позволяет в значительной степени упростить диагностику болезни и сделать ее доступной для использования в нефрологической практике. ПМГ является вариантом гломерулопатии, протекающей с повреждением висцерального эпителия клубочков и стенки капилляра субэпителиальной вследствие образования иммунных комплексов (ИК) *in situ*. В состав ИК, главным образом, входят антитела класса IgG<sub>4</sub> к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа (анти-PLA<sub>2</sub>R). Образование анти-PLA<sub>2</sub>R - специфическая чертой аутоиммунной реакции при ПМГ, которая лежит в основе диагностической ценности метода КА.

Практическая ценность метода не ограничивается первичной диагностикой ПМГ. Поскольку анти-PLA<sub>2</sub>R, регистрируемые в циркуляции, являются не только диагностическим критерием ПМГ, но и биомаркером текущей активности патологического процесса. Оценка последней играет решающую роль и для выбора оптимальной стартовой терапии, и для последующей коррекции лечения.

Исходя из представлений о ПМГ как патологическом процессе аутоиммунной природы с доминирующей девиацией В-клеточного иммунитета, контроль аутоиммунной реакции, направленный на снижение образования аутоантител, предупреждение образования и клиренс ИК, а также индукция клинической ремиссии болезни могут быть достигнуты применением иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Последняя имеет ряд известных побочных эффектов, что требует определения подходов к оптимизации ее объема и длительности. В этом плане, оценка иммунологической активности ПМГ на

фоне лечения, которую обеспечивает применение метода КА, имеет существенное значение для коррекции ИСТ в целях повышения ее эффективности и безопасности.

Таким образом, польза применения метода КА для ведения пациентов с ПМГ в условиях клинической практики заключается в ускорении диагностики (критичной для выбора правильного лечения) и в возможности мониторинга активности для своевременной коррекции терапии, включая ее прекращение или возобновление при развитии иммунологической ремиссии или рецидива.

Повышение эффективности диагностики и точности оценки активности ПМГ (исходно и на фоне лечения) может быть отнесено к актуальным задачам практического здравоохранения в области заболеваний почек, направленным на снижение рисков неблагоприятных пациент-ориентированных исходов, включая фатальные события и развитие ТПН. Предлагаемый к КА метод лечения ПМГ направлен на комплексное решение этой задачи с позиций как клинической, так и экономической эффективности.

На основании предварительных данных, мы ожидаем, что при подтверждении эффективности и имплементации в клиническую практику преимущества метода КА перед стандартной диагностикой могут быть реализованы в виде следующих пациент-ориентированных исходов:

- 1) Краткосрочных (<1 года), включая существенное сокращение сроков диагностики болезни, своевременного начала лечения, более точной оценки прогноза, оптимизации ИСТ;
- 2) Долгосрочных (> 1 года), включая своевременное предупреждение рецидивов болезни за счет доклинического выявления иммунологического рецидива ПМГ и, в целом, улучшения отдаленных исходов болезни.

В краткосрочной перспективе предлагаемый для КА метод может быть связан с сокращением расходов системы здравоохранения на проведение первичной диагностики ПМГ; в долгосрочной перспективе (за счет ожидаемого улучшения отдаленных исходов болезни) - с предупреждением прогрессирования дисфункции почек, включая ТПН, и снижением потребности в госпитальном и амбулаторном лечении ее осложнений, включая проведение дорогостоящей заместительной почечной терапии.

Таким образом, с учетом ожидаемой клинико-экономической эффективности предлагаемый к апробации метод может представлять интерес для практического здравоохранения.

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

Метод диагностики и мониторинга иммунологической активности первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита заключается в определении антител класса IgG<sub>4</sub> к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа (анти-PLA<sub>2</sub>R).

Метод основан на данных о принадлежности антител класса IgG<sub>4</sub> к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа (анти-PLA<sub>2</sub>R) к основным механизмам патогенеза ПМГ, которые были получены в 2009 г. Возможности аппликации метода для клинической практики отражены в целом ряде недавних исследований и в нескольких мета-анализах (МА) (7-12). Повышение анти-PLA<sub>2</sub>R в циркуляции является специфическим признаком ПМГ, практически не встречаясь при других заболеваниях почек, что является базой для использования этого метода в первичной диагностике (8,9). Кроме того, было установлено, что анти-PLA<sub>2</sub>R, регистрируемые в циркуляции, являются биомаркером активности патологического процесса и предиктором прогноза: их низкий уровень ассоциирован с повышением вероятности ремиссии ПМГ (в.т.ч. на фоне терапии), а высокий – со снижением ответа на лечение и/или рецидиву болезни. Более того, ответ со стороны анти-PLA<sub>2</sub>R предшествует динамике клинических проявлений ПМГ на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ) (10-12). В результате, применение метода КА может приводить к повышению

эффективности и безопасности лечения ПМГ за счет более точного и персонифицированного определения ее вида, объема и длительности.

Таким образом, имеющиеся данные указывают на возможность и целесообразность применения метода определения анти-PLA<sub>2</sub>R в клинической практике для первичной диагностики (критичной для выбора правильного лечения), для выявления случаев иммунологической ремиссии (основание для прекращения терапии), прогнозирования рецидивов болезни и своевременной коррекции терапии.

Метод получил широкое распространение в клинической практике за рубежом, ожидается его включение в международные рекомендации. Вместе с тем, он практически не используется в РФ, судя по отсутствию публикаций в научных изданиях или иных сообщений о применении подобной методологии диагностики и иммунологического мониторинга ПМГ при проведении систематического поиска в известных библиографических базах данных.

Метод КА имеет очевидные преимущества по сравнению с текущей отечественной нефрологической практикой, в которой для диагностики ПМГ в практике применяют стандартный клинко-морфологический подход. Этот подход является «золотым стандартом» в нефрологии. Вместе с тем, трудоемкий и затратный по времени, он, помимо оценки выраженности дисфункции почек, требует исключения разнообразных экстраренальных патологий (неоплазм, аутоиммунных процессов, инфекций) – причин вторичного ПМГ, выполнения диагностической биопсии почки с последующей сложной морфологической диагностикой. В результате, клинко-морфологический подход может быть практически реализован в условиях высокоспециализированного отделения нефрологии (как правило, академической клиники, федерального учреждения) и специализированной по патологии почки морфологической лаборатории. В большинстве нефрологических отделений РФ такая диагностика не может быть проведена вследствие ограниченности ресурсов, а лечение иммунных ГП часто осуществляется эмпирически, на синдромном уровне, вопреки канонам этой специальности внутренней медицины, действующим рекомендациям и интересам пациентов.

Имплементация метода КА в широкую клиническую практику может, в значительной степени, способствовать решению этой проблемы за счет быстрого подтверждения диагноза; сокращения времени и расходов на проведение первичной диагностики; снижения потребности в выполнении биопсии почки и вероятных осложнений этой необходимой диагностической процедуры; возможности оперативного принятия решения о характере и объеме лечения.

Кроме того практическое применение метода позволит сделать более точными оценки активности ПМГ на фоне проводимой терапии для ее коррекции и достижения необходимого эффекта. Такая оптимизация имеет значение и для снижения известных рисков токсичности и побочных эффектов ИСТ, а также лекарственно-индуцированной депрессии иммунитета. Последнее также может иметь существенное значение для снижения рисков проведения необходимого лечения в этой популяции пациентов в условиях текущей пандемии COVID-19.

Существенных недостатков метода КА *по сравнению с текущей практикой* в ходе предварительных сравнительных исследований со стандартными способами диагностики ПМГ не выявлено (4, 6-12). Метод может иметь высокую специфичность (97-99%), при общей точности >90%. Ожидаемый диапазон чувствительности метода 70-90%, последняя будет более точно определена для популяции пациентов с ПМГ в РФ в рамках задач КА.

Таким образом, в сравнении со стандартной практикой ведения пациентов с ПМГ в РФ метод КА может значительно повысить эффективность и доступность диагностики и оценки активности болезни. В долгосрочной перспективе мы ожидаем, что метод-зависимое улучшение в оказании этого вида специализированной помощи может обеспечить улучшение пациент-ориентированных исходов и сокращения расходов бюджета на лечение осложнений дисфункции почек.

- 7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений**  
Возможные инфекционные, тромботические, электролитные и иные осложнения связаны с тяжелым течением основного заболевания, что корректируется назначением соответствующей лекарственной терапии.
- 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) Сурсякова К.И., Сафьянова Т.В. Некоторые эпидемиологические особенности заболеваемости гломерулярными и тубулоинтерстициальными болезнями почек и инфекциями мочевыводящих путей в Алтайском крае. Экспериментальная и клиническая урология 2017;4:6 – 10 (ИФ - 0,723)
  - 2) Андрусев А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014 – 2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ 2017; 19(4) doi:10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 (ИФ – 0,58)
  - 3) Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Цыгин А.Н., Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии. Нефрология 2014;18(4):93-100 (ИФ – 0,493)
  - 4) Добронравов В.А., Майер Д.А., Бережная О.В. и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. Терапевтический архив 2017;6:21 – 29. Doi: 10.17116/terarkh201789621-29 (ИФ - 1,069)
  - 5) Cattran D.C., Feehally J. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012;2:186–197. doi: 10.1038/kisup.2012.20 (ИФ – 12,818)
  - 6) Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М. и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А2 при первичной мембранозной нефропатии. Нефрология 2012;16(4):39-44. 10.24884/1561-6274-2012-16-4-39-44 (ИФ – 0,493)
  - 7) Галкина О.В., Богданова Е.О., Зубина И.М. и др. Сравнительный анализ иммунологических методов определения циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2. Нефрология. 2020. Т. 24. № 6. С. 71-77.
  - 8) Hu SL, Wang D, Gou WJ, Lei QF, Ma TA, Cheng JZ. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2014 Apr;27(2):111-6. doi: 10.1007/s40620-014-0042-7. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24500886. (ИФ – 3.484)
  - 9) Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2015 Mar 5;5:8803. doi: 10.1038/srep08803. PMID: 25740009; PMCID: PMC4350087. (ИФ – 3.998)
  - 10) Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregnolato F, Stellato T, Napodano P, Rolla D, Pesce G, D'Amico M, Santoro D, Londrino F, Ravera F, Ortisi G, Sinico RA. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):146-54. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.004. (ИФ – 7.716)
  - 11) Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286-91. doi: 10.2215/CJN.07210810. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21474589; PMCID: PMC3109923. (ИФ – 6.628)

12) Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, Suardi F, Gagliardini E, Orisio S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2015 Oct;26(10):2545-58. doi: 10.1681/ASN.2014070640. (ИФ – 9.274)

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

Впервые в РФ метод был исследован в Научно-исследовательском институте нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России - одной из крупных клиник РФ, оказывающих специализированную нефрологическую помощь (6). Метод был подвергнут дополнительному анализу в ходе реализации темы государственного задания в 2018-2020 гг. «Иммунорфологические факторы в оценке прогноза и эффективности лечения гломерулопатий» (7). Эти данные и многолетние клинические наблюдения отдельных случаев применения метода позволяют авторам с уверенностью считать, что его введение в реальную клиническую практику способно существенно улучшить качество оказания специализированной помощи этой популяции пациентов.

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

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

**Цель:** Применение нового метода диагностики и мониторинга иммунологической активности первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита, направленного на повышение доступности выявления болезни, ее прогнозирования и метод-управляемого контроля лечения в реальных клинических условиях, для сравнительной оценки клинико-экономической эффективности, безопасности и возможности широкого внедрения в практику

**Задачи:**

- 1) Сравнить клиническую эффективность метода диагностики первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита и стандартного метода диагностики, основанного на клинико-морфологическом подходе;
- 2) Провести сравнительный анализ эффективности метода КА для оценки мониторинга иммунологической активности и коррекции лечения пациентов с первичным диффузным мембранозным гломерулонефритом и стандартного клинического метода оценки активности болезни на фоне терапии;
- 3) Провести сравнительный анализ экономической эффективности метода диагностики и мониторинга иммунологической активности первичного диффузного мембранозного гломерулонефрита и стандартного метода диагностики и оценки активности болезни.

### **IV Дизайн клинической апробации**

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

К настоящему времени накоплены убедительные данные о ценности применения исследования анти-PLA<sub>2</sub>R в клинической практике, включая сравнительные (с методом «золотого стандарта») исследования и их мета-анализа (7-12). Доказательной базой для

использования этого метода в первичной диагностике являются данные о том, что повышение анти-PLA<sub>2</sub>R в циркуляции является специфическим признаком ПМГ, может быть обнаружен у большинства пациентов, практически не встречаясь при других заболеваниях почек и системной патологии (8,9). В ряде исследований также было установлено, что анти-PLA<sub>2</sub>R, являются надежным биомаркером активности иммунопатологического процесса и предиктором прогноза, предшествуя динамике клинических проявлений ПМГ при естественном течении и на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ) (10-12). Как следствие этих наблюдений, применение метода КА для оценки активности течения ПМГ может способствовать более точному определению выбора эффективной терапии, сроков ее начала и последующей коррекции, своевременного и безопасного прекращения. Таким образом, метод КА имеет надежные обоснования, которые указывают на целесообразность определения анти-PLA<sub>2</sub>R в клинической практике для первичной диагностики, мониторингования и своевременной коррекции терапии ПМГ. В результате, метод получил широкое распространение в клинической практике за рубежом, ожидается его включение в международные рекомендации. Возможность эффективного применения метода в отечественной популяции пациентов с ПМГ впервые в РФ была продемонстрирована в рамках пилотных исследований в Научно-исследовательском институте нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России - одной из крупных клиник РФ, оказывающих специализированную нефрологическую помощь (4,6,7).

## **12. Описание дизайна клинической апробации**

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

#### **Основные параметры:**

- Доля случаев с повышенным уровнем анти-PLA<sub>2</sub>R среди морфологически подтвержденных случаев ПМГ;
- Доля случаев с нормальным уровнем анти-PLA<sub>2</sub>R среди морфологически подтвержденных случаев ПМГ;
- Доля случаев с повышенным уровнем анти-PLA<sub>2</sub>R среди морфологически подтвержденных случаев других гломерулярных болезней, кроме ПМГ;
- Доля случаев с нормальным уровнем анти-PLA<sub>2</sub>R среди морфологически подтвержденных случаев других гломерулярных болезней, кроме ПМГ;
- Определение наступления частичной (снижение протеинурии >50% от исходной и регресс нефротического синдрома) или полной (протеинурия <0,5 г/24) клинической ремиссии в группах метода и сравнения;
- Период времени до достижения частичной или полной клинической ремиссии от начала лечения в группах метода и сравнения;

#### **Вторичные параметры:**

- Динамика уровня циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы A2 M-типа от исходного уровня на фоне лечения ПМГ;
- Определение развития иммунологической ремиссии (нормализация циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы A2 M-типа);
- Период времени до достижения иммунологической ремиссии от начала лечения;
- Исследования субпопуляций лимфоцитов периферической крови;
- Длительность лечения ПМГ до наступления ремиссии в группах метода и сравнения;;

- Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации (уравнение СКД-ЕР1) в группах метода и сравнения;
- Нежелательные явления в группах метода КА и сравнения в ходе лечения
- Динамика показателей качества жизни.

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

Протокол клинической апробации метода включает в себя 3 основных этапа (см. рисунок 1).

**Этап 1 (День 0 – День +3).** - Скрининг, оценка критериев включения/невключения, подписание информированного согласия (в условиях стационара, в среднем, за 3 дня); Пациенты, на этапе скрининга, будут проходить клиническое обследование для получения необходимых данных и оценки их соответствия критериям включения/невключения.

**Этап 2 (День+4 – День +34).** - Первичная клиничко-морфологическая диагностика стандартным методом и диагностика методом КА (будет проведено в условиях стационара, в среднем, за 30 дней).

На данном этапе после анализа необходимых в соответствии с протоколом клинических данных будут проведена биопсия почки с последующим морфологическим исследованием, а также выполнено клиническое обследование для исключения причин развития вторичных поражений клубочков. В результате будет установлен точный клиничко-морфологический диагноз, необходимый для стратификации группы по признаку наличия ПМГ. В ходе этапа в каждом случае будет применена диагностика методом КА параллельно методу сравнения.

Необходимость госпитализации на этом этапе обусловлена выраженностью клинических проявлений активного течения болезни (соответствующих выбранным критериям включения), высокими рисками осложнений. В соответствии с этим, на данном этапе предусмотрено проведение симптоматической терапии нефротического синдрома при отсутствии противопоказаний: прямые антикоагулянты, антигипертензивная терапия, контроль дислипидемии, лечение клинически значимой гипергидратации, другое необходимое лечение по показаниям.

По результатам первичной клиничко-морфологической диагностики на этапе 2 будут сформированы 2 группы для определения диагностической ценности метода КА – группа с ПМГ (подгруппы: анти-PLAR2+ и анти-PLAR2-) и группа с другими вариантами гломерулопатий (подгруппы:анти-PLAR2+ и анти-PLAR2-).

Этап завершается определением необходимого лечения, которое будет проведено в рамках ОМС.

Подгруппа пациентов с ПМГ и повышенным уровнем анти-PLAR2 (ПМГ+анти-PLAR2+) будет подвергнута последующему мониторингу анти-PLAR2 на этапе 3.

**Этап 3 (День+35 – День+400).** Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях (в среднем,  $365 \pm 10$  дней). Наблюдательное, неинтервенционное суб-исследование предполагает проведение клинических 4 обследований (КО) в соответствии с протоколом в День+90, . День+180, День+240, День +400 с допустимым отклонением 5 дней (табл 1).

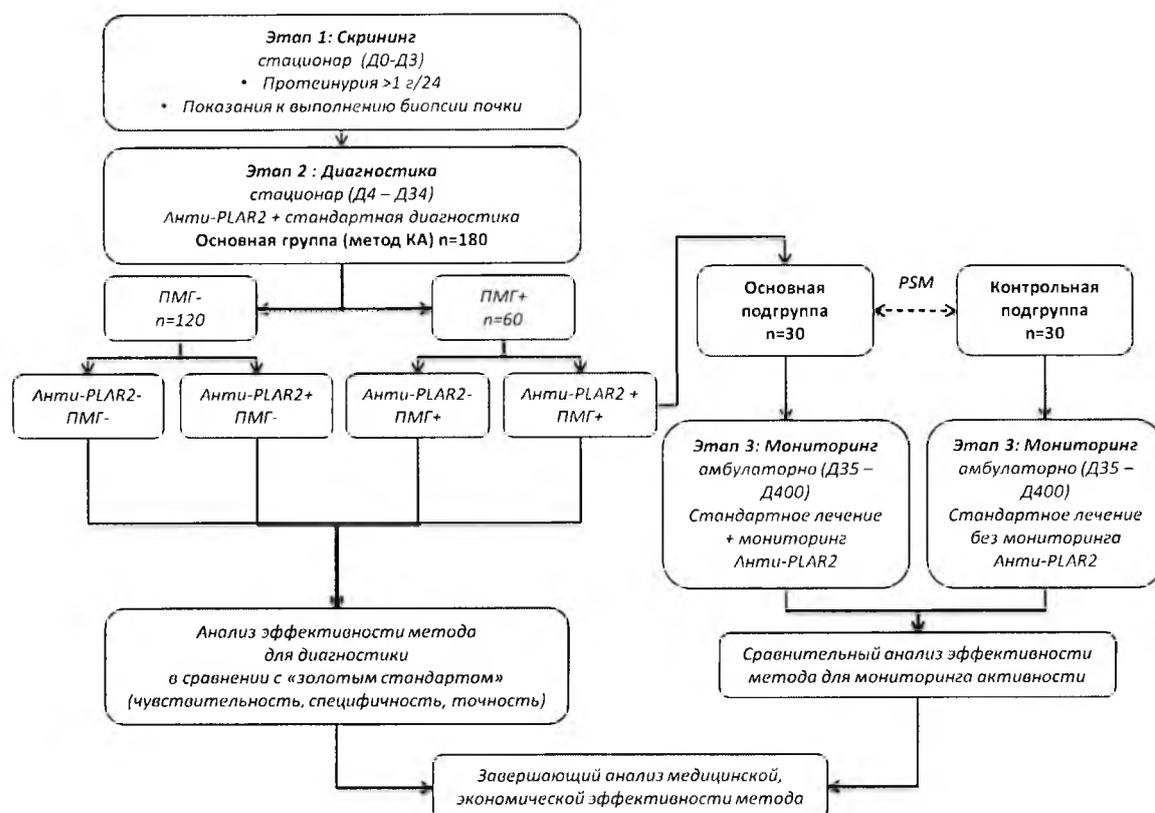


Рисунок 1. Графическая схема апробации (анти-PLA<sub>2</sub>R - антитела класса IgG<sub>4</sub> к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа; ПМГ - первичный диффузный мембранозный гломерулонефрит; ;Д – день от начала лечения; PSM – propensity score matching, подбор контрольной группы по индексу соответствия).

Ниже представлен план клинического обследования больных при каждом контрольном обследовании (КО).

Таблица 1. Сводная таблица основных видов клинического обследования больных в ходе КА

Вид обследования	Клинические обследования (КО)					
	сроки (дни протокола КА)					
	КО 1	КО 2	КО 3	КО 4	КО 5	КО 6
	0-3	4-34	90	180	270	400
Осмотр врача-нефролога	X	X	X	X	X	X
Исследование суточной протеинурии	X	X	X	X	X	X
Исследование уровня альбумина в крови	X	X	X	X	X	X
Исследование уровня скорости клубочковой фильтрации	X	X	X	X	X	X
Общий (клинический) анализ крови	X	X	X	X	X	X
Общий (клинический) анализ мочи	X	X	X	X	X	X
Биохимический анализ крови (билирубин, креатинин, АЛТ, ЛДГ,	X	X	X	X	X	X

глюкоза, липидный спектр, крови калий, СРБ)						
Исследование коагуляционного гемостаза	X	X		X		X
Анти-PLAR2 антитела	X	X	X	X	X	X
Исследования субпопуляций лимфоцитов периферической крови		X	X	X	X	X
Ультразвуковое исследование почек и брюшной полости	X					X
Вирусологические исследования (анти-HCV, HBsAg)		X				
Иммунология (антитела к антигенам щитовидной железы, АНФ, иммуноблот антинуклеарных антител)		X				
Компьютерная томография брюшной полости		X				
Компьютерная томография грудной клетки		X				
Биопсия почки и морфологическое исследование		X				
Заполнение опросника SF36		X		X		X
Регистрация проведенной терапии		X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений		X	X	X	X	X

### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

*Этап 1: Скрининг, оценка критериев включения/невключения.* В клиническую апробацию должны быть включены пациенты с клиническими признаками патологии клубочков, суточной протеинурией > 1 г, требующие по заключению лечащего врача применения метода клинко-морфологической диагностики, не имеющие выраженного снижения рСКФ (<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), противопоказаний к выполнению биопсии почки и подписавшие информированное согласие.

*Этап 2: Первичная клинко-морфологическая диагностика стандартным методом и диагностика методом КА.* Пациентам, включенным в КА, на этом этапе должны быть выполнены: 1) биопсия почки с морфологическим исследованием ткани органа; 2) стандартная клиническая диагностика, предусмотренная рекомендациями для оценки степени выраженности дисфункции почек и определения первичности или вторичности гломерулярного поражения.

Морфологическое исследование должно включать светооптическое (с окрасками ШИК/PAS, трихромальной, гематоксилин-эозин и серебрением) и иммуноморфологическое исследование (иммуноглобулины (Ig) А, М, G + фракции комплемента C3, C1q + легкие цепи Ig каппа/лямбда) ткани почек, а также быть дополнено электронной микроскопией при необходимости (по заключению лечащего врача или рекомендации морфолога) (табл.2).

Диагноз ПМГ должен иметь следующие клинические и морфологические подтверждения.

Таблица 2. Основные морфологические критерии мембранозной нефропатии

Критерий	Метод оценки
Отсутствие пролиферативных изменений	Световая микроскопия

гломерул	
Отложения IgG и C3 по базальным мембранам капилляров клубочков	Иммунофлуоресценция или иммуногистохимия
Наличие субэпителиальных депозитов	Световая микроскопия, электронная микроскопия

Клинически подтвержденным следует считать диагноз ПМГ, установленный на основании исключения любых причин (заболеваний), способных вызвать развитие вторичной мембранозной нефропатии – инфекций, аутоиммунных болезней, опухолей, лекарств, саркоидоза.

При отсутствии типичных морфологических для ПМГ изменений, должен быть установлен другой клинико-морфологический диагноз гломерулярного поражения, вне зависимости от его этиологической принадлежности. Соотношение ПМГ+ и ПМГ-случаев в КА должно составлять ~1:2.

*Диагностика методом КА.* Биоматериал в виде сыворотки крови должен быть забран в день проведения биопсии почек, когда морфологический диагноз остается неизвестным. Для повышения надежности данных КА результаты морфологического анализа и анти-PLAR2 и заключения должны быть заслеплены (т.е. должны оставаться неизвестными для каждой из специализированных лабораторий, выполняющих исследования до времени получения последнего из них). По результатам исследования анти-PLAR2 и диагностики стандартным методом к завершению этапа 2 каждый случай должен быть классифицирован: 1) как ПМГ или другая патология клубочка; 2) как позитивный или негативный по анти-PLAR2. Такой подход позволит определить параметры диагностической эффективности метода КА в сравнении с методом «золотого стандарта».

*Подгруппа пациентов с ПМГ и повышенным уровнем анти-PLAR2.* Случаи ПМГ+анти-PLAR2+ переходят в следующий этап КА - мониторинг анти-PLAR2 на фоне терапии. Остальные пациенты, классифицированные на этапе 2 как ПМГ+анти-PLAR2- или ПМГ-анти-PLAR2+ или ПМГ-анти-PLAR2-, завершают участие в КА.

*Этап 3: Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов.* Представляет собой наблюдательное, неинтервенционное суб-исследование в рамках протокола КА. Его задача - мониторинг иммунологической активности на фоне терапии ПМГ, назначенной в соответствии с рекомендациями, с оценкой клинических ответов и нежелательных явлений (НЯ). Этап следует проводить в амбулаторных условиях в форме очных визитов - клинических обследований (КО). Каждое КО должно включать необходимые исследования, представленные в таблице. Продолжительность этапа составляет  $365 \pm 10$  дней после завершения этапа 2. Необходимая медицинская помощь, требующая проведения в условиях стационара, осуществляется в рамках ОМС, а случаи неплановой госпитализации для лечения осложнений болезни следует рассматривать как серьезные НЯ с регистрацией в индивидуальной карте пациента (ИРК).

**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 клинической апробации с момента включения составляет  $400 \pm 10$  дней и включает в себя следующие периоды:

Этап 1 (День 0 – День+3). Скрининг с оценкой критериев включения/невключения в условиях стационара – 3 дня;

Этап 2 (День+4 – День+34). Первичная клинико-морфологическая диагностика стандартным методом и диагностика методом КА (будет проведено в условиях стационара, в среднем, за 30 дней).

Этап 3 (День+35 – День+400). Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях

Годы для набора пациентов в КА: 2021, 2022, 2023;

Год завершения КА - 2025 г.

**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:**

1. Демографические данные (пол, возраст);
2. Основной диагноз
3. Масса тела;
4. Артериальное давление;
5. Уровень суточной протеинурии;
6. Альбумин сыворотки крови;
7. Уровень циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа;
8. Скорость клубочковой фильтрации;
9. Общий холестерин;
10. Наличие и описание нежелательного явления;
11. Дата возникновения нежелательного явления;
12. Перечень сопутствующих заболеваний;
13. Самооценка качества жизни по визуальной аналоговой шкале;
14. Наименования и дозировки лекарственных препаратов

Данные, полученные в ходе стационарных эпизодов и амбулаторных КО, будут также аккумулированы в госпитальной электронной базе данных.

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

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

1. Возраст 18-75 лет;
2. ИМТ 18.5 - 45 кг/м<sup>2</sup>;
3. Суточная протеинурия > 1 грамма/1,73 м<sup>2</sup>
4. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) >30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>
5. Необходимость проведения клинико-морфологической диагностики гломерулярной патологии по заключению лечащего врача
6. Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

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

1. Противопоказания к проведению биопсии почки по заключению лечащего врача
2. Предшествующая иммуносупрессивная терапия: лечение циклофосфамидом и/или лечение стероидами в дозе более 10 мг/сутки и/или лечение циклоспорином в < 4 месяцев назад и/или лечение препаратами антител к CD20 < 18 месяцев назад;
3. Тяжелая сопутствующая или конкурирующая патология, которая не позволяет выполнить весь объем протокола КА

4. Принадлежность пациента к другим категориям лиц, указанным в пункте 30 раздела III «Порядок оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации» положения «Об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядок направления пациентов для оказания такой медицинской помощи)».
5. Участие в других клинических исследованиях

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

1. Отзыв согласия на участие в исследовании на любом его этапе
2. Развитие серьезных нежелательных явлений, других заболеваний/состояний, исключающих возможность продолжения участия в КА

Критерии будут оценены ежедневно в условиях стационара, при каждом КО амбулаторно. Перед включением в исследование пациент будет информирован о возможности выхода из исследования в любое время и по любой причине и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение в медицинском учреждении. В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

### **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 оказания медицинской помощи: плановая

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно

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

№ п/п	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
<p><b>Этап 1 (День 0 – День +3).</b> - Скрининг, оценка критериев включения/невключения, подписание информированного согласия</p> <p><b>Этап 2 (День+4 – День +34).</b> - Первичная клинико-морфологическая диагностика стандартным методом и диагностика методом КА <b>стационар (34 дня)</b></p>			
1	Ежедневный осмотр лечащим врачом-нефрологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	34	Динамическое наблюдение пациента, сбор жалоб, анамнеза, осмотр и оценка клинического статуса, включая сопутствующую патологию. Назначение, проверка исполнения лабораторных исследований и лечения в рамках протокола метода соответствии с методом, проведение поддерживающей терапии, оценка динамических данных, оформление меддокументации, включая индивидуальную регистрационную карту
2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	1	Первичный осмотр пациента, оценка статуса, анализ клинических данных, определение соответствия критериям включения/невключения, составление плана персонализированного лечения.
3	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) повторный	5	Анализ динамики клинических данных пациента с оценкой эффективности и безопасности проводимой терапии, выявлением нежелательных явлений, осложнений основного и сопутствующих заболеваний, критериев исключения, назначение и коррекция поддерживающей терапии, выявление отклонений от протокола метода.
4	Прием (осмотр, консультация) зав. отделением первичный	1	Осуществляет совместный осмотр с лечащим врачом пациента, включая сбор жалоб, анамнеза, оценку клинического статуса, включая сопутствующую

			патологию.
5	Измерение массы тела	29	Для оценки динамики отеков, степени гипергидратации
6	Термометрия общая	58	Для выявления признаков воспаления, инфекции контроль нежелательных явлений (клинический минимум)
7	Взятие крови из периферической вены	10	Для выполнения необходимых исследований
8	Взятие крови из пальца	8	Для выполнения необходимых исследований
9	Внутривенное введение лекарственных средств	10	Лечение в соответствии с методом, симптоматическая, поддерживающая терапия
10	Клинический анализ крови	5	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
11	Общий анализ мочи	5	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
12	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.	1	Оценка парциальных функций почек, СКФ, протеинурии и альбуминемии (критерии включения и параметры эффективности метода)
13	Белок - исследование уровня в моче (суточной)	2	Оценка динамики протеинурии (основной параметр для оценки эффективности)
14	Исследование уровня креатинина в крови	3	Оценка функции почек в динамике с расчетом рСКФ (для оценки эффективности)
15	Исследование уровня ЛДГ в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
16	Исследование уровня мочевой кислоты	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический

	в крови		минимум)
17	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
18	Глюкоза - исследование уровня в крови (капиллярная)	10	мониторинг гликемии при ухудшении гликемического профиля на фоне терапии стероидами (контроль нежелательных явлений)
19	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
20	Исследование липидного спектра крови	1	Оценка метаболических осложнений НС
21	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
22	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	3	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
23	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	3	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
24	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	2	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
25	Исследование уровня комплемента и его фракций в крови	1	Оценка иммунологической активности болезни
26	Исследование уровня Ig A,M,G в крови	1	Оценка осложнений НС
27	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
28	Исследования субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии	1	Оценка Т- и В-клеточного иммунитета фоне лечения (условие проведения метода)
29	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	1	Оценка иммунологической активности заболевания (критерий включения и параметр эффективности метода)

30	Электрокардиография	2	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
31	Рентгенография легких	0,5	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
32	Рентгенография пазух носа	0,5	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
33	УЗИ брюшной полости и почек	1	Для скрининга и оценки критериев включения/невключения, (клинический минимум)
34	УЗИ нижней полой вены	2	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
35	Денситометрия	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
36	Дуплексное сканирование и ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и подвздошного сегмента	1	Выявление тромботических осложнений основного заболевания
37	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога	1	Исходная оценка качества жизни (критерий эффективности)
38	Компьютерная томография грудной полости	1	Стандарт диагностики
39	Компьютерная томография брюшной полости	1	Стандарт диагностики
40	Морфометрическая нефробиопсия (иммуноморфология, светооптическая и электронная микроскопия)	1	Стандарт диагностики
41	Иммуноблот антинуклеарных антител Комплексный тест: Определение спектра антинуклеарных антител с помощью иммуноблота (SSA, SSB, Sm, Jo-1, PM-SCL, U1-RNP, нуклеосомам,	1	Выявление системных аутоиммунных болезней как причины гломерулопатии

	дсДНК, гистонам, СЕНР-В, Ribo-P)		
42	Диагностика быстро прогрессирующего гломерулонефрита Комплексный тест: Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и Антитела к базальной мембране клубочка (БМК).	1	Выявление системных аутоиммунных болезней как причины гломерулопатии
43	Антитела к дсДНК (NcX) тест второго поколения, класса IgG	1	Выявление системных аутоиммунных болезней как причины гломерулопатии
44	Выявление антител к пероксидазе щитовидной железы (ТРО) методом иммуноферментного анализа	1	Выявление системных аутоиммунных болезней как причины гломерулопатии
45	Антитела к микросомальной фракции тканей щитовидной железы	1	Выявление системных аутоиммунных болезней как причины гломерулопатии
46	Антитела к тиреоглобулину	1	Выявление системных аутоиммунных болезней как причины гломерулопатии
47	Ультразвуковая доплерография сонных артерий	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
48	Эхокардиографическое исследование с цветным картированием и тканевой импульсволновой доплерографией миокарда	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
49	Гепатит В (определение HBs Ag с подтверждающим тестом методом	1	Выявление системных инфекций как причины гломерулопатии
50	Гепатит С (определение HCV Ab с подтверждающим тестом методом ИФА)	1	Выявление системных инфекций как причины гломерулопатии
51	Видеоэзофагогастродуоденоскопия	1	Диагностика паранеопластических гломерулопатий
52	Скрининг моноклональных парапротеинов в сыворотке крови с помощью иммунофиксации с	1	Диагностика паранеопластических гломерулопатий

	комплексной антисывороткой к IgG, IgA, IgM, каппа-, лямбда- цепям		
53	Выявление каппа- и лямбда- свободных легких цепей иммуноглобулинов в аликвоте мочи методом иммуноферментного анализа	1	Диагностика паранеопластических гломерулопатий
<b>Этап 3</b>			
Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях КОЗ (День +90).			
1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1	сбор жалоб, анамнеза, осмотр, включая сопутствующую патологию, регистрация нежелательных явлений, ремиссии/рецидива болезни; назначение, проверка исполнения лабораторных исследований и лечения в рамках протокола метода соответствии с методом, проведение поддерживающей терапии, оценка динамических данных, оформление меддокументации, включая индивидуальную регистрационную карту
2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	1	Первичный осмотр пациента, оценка статуса, анализ клинических данных, критериев исключения, контроль выполнения протокола КА
3	Взятие крови из периферической вены	1	Для выполнения необходимых исследований
4	Общий анализ мочи	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
5	Клинический анализ крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
6	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и	1	Контроль клинической активности, оценка парциальных функций почек, СКФ, протеинурии и альбуминемии (параметры эффективности метода)

	альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.		
7	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
8	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
9	Исследование липидного спектра крови	1	Оценка метаболических осложнений НС
10	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
11	Исследование уровня ЛДГ в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
12	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
13	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	1	Оценка иммунологической активности заболевания (параметр эффективности метода)
14	Исследования субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии	1	Оценка Т- и В-клеточного иммунитета фоне лечения, дополнительная оценка иммунологической активности заболевания
<p><b>Этап 3</b>  Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях  КО4 (День+180).</p>			
1	Прием (осмотр, консультация) врача	1	сбор жалоб, анамнеза, осмотр, включая сопутствующую

	первичный		патологию, регистрация нежелательных явлений, ремиссии/рецидива болезни; назначение, проверка исполнения лабораторных исследований и лечения в рамках протокола метода соответствии с методом, проведение поддерживающей терапии, оценка динамических данных, оформление меддокументации, включая индивидуальную регистрационную карту
2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	1	Первичный осмотр пациента, оценка статуса, анализ клинических данных, критериев исключения, контроль выполнения протокола КА
3	Взятие крови из периферической вены	1	Для выполнения необходимых исследований
4	Общий анализ мочи	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
5	Клинический анализ крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
6	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.	1	Контроль клинической активности, оценка парциальных функций почек, СКФ, протеинурии и альбуминемии (параметры эффективности метода)
7	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
8	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
9	Исследование липидного спектра крови	1	Оценка метаболических осложнений НС

10	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
11	Исследование уровня ЛДГ в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
12	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
13	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	1	Оценка иммунологической активности заболевания (параметр эффективности метода)
14	Исследования субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии	1	Оценка Т- и В-клеточного иммунитета фоне лечения, дополнительная оценка иммунологической активности заболевания
15	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога	1	Исходная оценка качества жизни (критерий эффективности)
<b>Этап 3</b>			
Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях КО5 (День+270).			
1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1	сбор жалоб, анамнеза, осмотр, включая сопутствующую патологию, регистрация нежелательных явлений, ремиссии/рецидива болезни; назначение, проверка исполнения лабораторных исследований и лечения в рамках протокола метода соответствии с методом, проведение поддерживающей терапии, оценка динамических данных, оформление меддокументации, включая индивидуальную регистрационную карту
2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	1	Первичный осмотр пациента, оценка статуса, анализ клинических данных, критериев исключения, контроль выполнения протокола КА
3	Взятие крови из периферической вены	1	Для выполнения необходимых исследований

4	Общий анализ мочи	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
5	Клинический анализ крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
6	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.	1	Контроль клинической активности, оценка парциальных функций почек, СКФ, протеинурии и альбуминемии (параметры эффективности метода)
7	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
8	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
9	Исследование липидного спектра крови	1	Оценка метаболических осложнений НС
10	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
11	Исследование уровня ЛДГ в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
12	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
13	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	1	Оценка иммунологической активности заболевания (параметр эффективности метода)

14	Исследования субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии	1	Оценка Т- и В-клеточного иммунитета фоне лечения, дополнительная оценка иммунологической активности заболевания
<b>Этап 3</b>			
Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях КО6 (День+400).			
1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1	сбор жалоб, анамнеза, осмотр, включая сопутствующую патологию, регистрация нежелательных явлений, ремиссии/рецидива болезни; назначение, проверка исполнения лабораторных исследований и лечения в рамках протокола метода соответствии с методом, проведение поддерживающей терапии, оценка динамических данных, оформление меддокументации, включая индивидуальную регистрационную карту
2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	1	Первичный осмотр пациента, оценка статуса, анализ клинических данных, критериев исключения, контроль выполнения протокола КА
3	Взятие крови из периферической вены	1	Для выполнения необходимых исследований
4	Общий анализ мочи	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
5	Клинический анализ крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
6	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет	1	Контроль клинической активности, оценка парциальных функций почек, СКФ, протеинурии и альбуминемии (параметры эффективности метода)

	парциальной функции почек.		
7	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
8	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
9	Исследование липидного спектра крови	1	Оценка метаболических осложнений НС
10	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
11	Исследование уровня ЛДГ в крови	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
12	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	1	Для контроля нежелательных явлений (клинический минимум)
13	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	1	Оценка иммунологической активности заболевания (параметр эффективности метода)
14	Исследования субпопуляций лимфоцитов в периферической крови методом проточной цитометрии	1	Оценка Т- и В-клеточного иммунитета фоне лечения, дополнительная оценка иммунологической активности заболевания
15	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога	1	Динамика качества жизни (доп. критерий эффективности)

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

№	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
---	-----------------	----------------------	-----------------------	--------------------------	-----------------------	------------------------	------------------------

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема, (дни)	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Обоснование назначения
<p>Наименование этапа</p> <p><i>Этап 1 (День 0 – День +3).</i> - Скрининг, оценка критериев включения/невключения, подписание информированного согласия</p> <p><i>Этап 2 (День+4 – День +34).</i> - Первичная клиничко-морфологическая диагностика стандартным методом и диагностика методом КА КО1 и КО2, стационар (34 дня)</p>								
1	Эналаприл, таблетки, 10 мг	внутри	10	1	30	300	мг	Лечение артериальной гипертензии и ренопротекция (стандартная симптоматическая терапия)
2	Лозартан, таблетки, 50 мг	Внутри	50	1	30	1500	мг	Лечение артериальной гипертензии и ренопротекция (стандартная симптоматическая терапия)
3	Амлодипин, таблетки, 10 мг	внутри	10	1	30	300	мг	Лечение артериальной гипертензии и ренопротекция (стандартная симптоматическая терапия)
4	Бисопролол, таблетки, 5 мг	внутри	5	1	30	150	мг	Лечение артериальной гипертензии (стандартная симптоматическая терапия)
5	Нифедипин, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 20 мг	внутри	20	2	30	600	мг	Лечение артериальной гипертензии ренопротекция(стандартная симптоматическая терапия)
6	Гидрохлортиазид, таблетки, 25 мг	внутри	25	1	30	750	мг	Лечение артериальной гипертензии и контроль гипергидратации (стандартная симптоматическая терапия)
7	Фуросемид, таблетки, 40 мг	внутри	40	1	30	1200	мг	Лечение артериальной гипертензии и контроль гипергидратации (стандартная симптоматическая терапия)

8	Фуросемид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг/мл, 2 мл - ампула	в/в	40	1	15	600	мг	Контроль гипергидратации (стандартная симптоматическая терапия)
9	Эноксапарин натрия, раствор для инъекций, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл	п/к	40	1	30	1200	мг	Профилактика тромботических осложнений (стандартная базовая терапия)
10	Ацетилсалициловая кислота, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг	Внутрь	100	1	30	3000	мг	Профилактика тромботических осложнений (стандартная базовая терапия)
11	Аторвастатин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг	Внутрь	20	1	30	600	мг	Лечение гиперлипидемии, кардио- и ренопротекция (стандартная базовая терапия)
12	Натрия хлорид, раствор для внутривенного введения 0,9% - 250 мл	в/в	2,25	1	20	45	г	Для выполнения в/венных инфузий
13	Калия хлорид, раствор для внутривенного введения 10%-100 мл	в/в	1 г	1	10	10	г	Лечение и профилактика гипокалиемии (стандартная симптоматическая терапия)
14	Альбумин человека, раствор для внутривенного введения 20%-100 мл	в/в	200	1	5	1000	г	Лечение гипоальбуминемии (стандартная симптоматическая терапия)
15	Омепразол, капсулы кишечнорастворимые, 20 мг	внутри	20	1	30	600	мг	Профилактика поражения слизистой желудка (стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)

16	Фамотидин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг	внутри	20	1	30	600	мг	Профилактика поражения слизистой желудка(стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
17	Нистатин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500000 ЕД	Внутри	500000	3	7	10500000	Ед	Профилактика и лечение грибковых инфекций (стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
18	Флуконазол, капсулы по 100 мг	Внутри	100 мг	1	7	700	Мг	Профилактика и лечение грибковых инфекций (стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
19	Амоксициллин+клавулановая кислота, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 875 мг+125 мг	внутри	1000	2	7	7000	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений(стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
20	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм], таблетки, 480 мг	внутри	480	1	7	3360	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
21	Цефтриаксон, порошок д/приг р-ра д/в/в и в/м введ. 1,0 г	в/в	1000	1	7	7000	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений(стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
22	Левифлоксацин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг	внутри	500	1	7	3500	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений(стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)
23	Ацикловир, таблетки, 200 мг	внутри	200	4	7	5600	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (стандартная сопроводительная терапия индукционной фазы лечения)

24	Магния сульфат, раствор для внутривенного введения, 250 мг/мл, 10 мл	внутри венно	1,25	1	10	12,5	г	Контроль электролитных нарушений
----	----------------------------------------------------------------------------------	-----------------	------	---	----	------	---	----------------------------------

**Наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания:** не предусмотрены.  
**Перечень используемых биологических материалов:** не предусмотрены.

**Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:**

Номер	Наименование в соответствии с Номенклатурой классификации медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
1.	Катетер венозный периферический	3	Проведение в/венных инфузий
2.	Система для внутривенных инфузий	15	Проведение в/венных инфузий

## **VII. Оценка эффективности метода**

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

Первичный критерий диагностической эффективности метода:

- специфичность в выявлении ПМГ >90%
- чувствительность в выявлении ПМГ >70%
- Точность (вероятность правильного диагноза ПМГ при применении метода) >90%

Первичный критерий эффективности метода для мониторинга иммунологической активности:

- период времени до развития клинической ремиссии (достоверно меньше в сравнении с контрольной группой);
- кумулятивная частота развития клинической ремиссии в течение 12 месяцев от начала лечения (достоверно выше в сравнении с контрольной группой).

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

*Для диагностической эффективности метода:*

- Положительная предсказательная ценность (вероятность диагноза ПМГ при положительном результате применения метода) > 80%
- Отрицательная предсказательная ценность (вероятность диагноза ПМГ при отрицательном результате применения метода) > 90%

*Для эффективности метода в мониторинге иммунологической активности:*

- Доля пациентов, достигших полной (протеинурия <0,5 г/24) и частичной (снижение протеинурии >50% от исходной и регресс НС) ремиссий к завершению лечения (достоверно больше в группе метода КА);
- Кумулятивная доля случаев со снижением протеинурии >50% от исходной в группах метода КА и сравнения (достоверно выше в группе метода КА);
- Иммунологический ответ по выраженности снижения циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа и развитие иммунологической ремиссии (достоверно больше в группе метода КА);

- Частота и кумулятивная частота развития полной иммунологической ремиссии первичной мембранозной нефропатии (нормализация циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа) (достоверно выше в группе метода КА);
- Абсолютное и относительное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (достоверно ниже в группе метода КА);
- Частота любых нежелательных явлений в ходе лечения в группах метода КА и сравнения (достоверно ниже в группе метода КА);
- Показатели качества жизни (достоверно выше в группе метода КА)

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

Индивидуальная динамика параметров, регистрируемых в ходе КА и лежащих в основе оценки показателей эффективности, будет определена в ходе контактов с пациентом (в условиях стационара или амбулаторно) соответствии в запланированные сроки выполнения и объемом клинических обследований и иной информацией (см. таблице 1, п.17 раздел VI). Пулированные данные по группам будут получены по завершению сбора информации в ходе аналитического этапа КА. Промежуточные анализы данных будут проведены по завершению этапа 2 протокола КА; заключительный анализ – после полного завершения протокола КА, в соответствие с календарным планом.

Таблица 2. Методы и сроки оценки, регистрации, учета параметров эффективности

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1	специфичность в выявлении ПМГ >90%; чувствительность в выявлении ПМГ >70%; Точность (вероятность правильного диагноза ПМГ при применении метода) >90% (первичные критерии диагностической эффективности)	Для оценки показателя каждый случай будет классифицирован по 2 параметрам (наличие/отсутствие диагноза ПМГ и наличие/отсутствие повышения анти-PLAR2); Далее будут определены доли случаев для расчета показателей эффективности: <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышенным уровнем анти-PLAR2 среди морфологически подтвержденных случаев ПМГ;</li> <li>• с нормальным уровнем анти-PLAR2 среди морфологически подтвержденных случаев ПМГ;</li> <li>• с повышенным уровнем анти-PLAR2 среди морфологически подтвержденных случаев других гломерулярных болезней, кроме ПМГ;</li> <li>• с нормальным уровнем</li> </ul>	В ходе этапа 2 и при пулированном анализе данных по группам сравнения

		анти-PLAR2 среди морфологически подтвержденных случаев других гломерулярных болезней, кроме ПМГ;	
2	период времени до развития клинической ремиссии (достоверно меньше в сравнении с контрольного группой); кумулятивная частота развития клинической ремиссии в течение 12 месяцев от начала лечения (достоверно выше в сравнении с контрольного группой). (первичные критерии диагностической эффективности)	Оценка динамики протеинурии и альбуминемии на соответствие критериям ремиссии (снижение суточной протеинурии >50% и регресс НС); Определение периода времени до развития ремиссии, доли и кумулятивной доли случаев с ремиссией	Этап 2 (КО2); Этап 3 (КО3-КО6)
3	Доля пациентов, достигших полной (протеинурия <0,5 г/24) и частичной (снижение протеинурии >50% от исходной и регресс НС) ремиссий к завершению лечения (достоверно больше в группе метода КА)	Аналогично п.2	Аналогично п.2
4	Иммунологический ответ по выраженности снижения циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа и развитие иммунологической ремиссии (достоверно больше в группе метода КА)	Нормализация антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа в циркуляции; Определение периода времени до ремиссии, доли и кумулятивной доли случаев с ремиссией	Этап 2 (КО2); Этап 3 (КО3-КО6)
5	Абсолютная и относительная динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации	Оценка динамики расчетной скорости клубочковой фильтрации в сравнении с исходным уровнем до лечения, доля случаев со снижением СКФ >30% от исходного при завершении индукционной фазы терапии и при завершении терапии и исследования	Этап 2 (КО2); Этап 3 (КО3-КО6)
6	Показатели качества жизни (достоверно выше в группе метода КА)	Оценка динамики показателей качества жизни по опроснику SF36	Этап 2 (КО2); Этап 3 (КО4 и КО6)
7	Частота нежелательных	Регистрация нежелательных	Этап 2

	явлений в ходе лечения	явлений, выявленных при обследовании пациента, в медицинской документации и ИРК с расчетом их частоты	(КО2); Этап 3 (КО3-КО6)
--	------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------

## VIII. Статистика

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

*Оценки диагностической эффективности метода.* Будут сделаны на основании калькуляции основных параметров – специфичности, чувствительности, точности метода, а также Отношения правдоподобия и постериорные вероятности «+»теста и «-»теста с расчетами 95% доверительных интервалов (95%ДИ) (точных 95%ДИ Клоппера-Пирсона - для чувствительности, специфичности и точности, 95%ДИ с использованием логарифмического метода Альтмана - для отношений правдоподобия).

*Описательные статистики и тесты сравнения.* Бинарные параметры будут представлены как доли или проценты., непрерывные переменные - как среднее значение с его стандартным отклонением или как медиана с межквартильным размахом в зависимости от распределения признака. Оценку нормальности распределения количественных признаков будет проведена с применением критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. Для оценки межгрупповых различий в зависимости от типа переменных и характера распределения будут использованы *t*-критерий Стьюдента, U-тест Манна-Уитни,  $\chi^2$ -критерий Пирсона и дисперсионный анализ. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться путём построения таблиц сопряжённости и расчёта двухстороннего критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Показатели с существенным смещением распределения могут быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализы.

*Псевдорандомизация.* В суб-исследовании мониторинга активности методом КА для минимизации эффектов конфаундеров в отношении результатов сравнительного анализа в группах метода и контроля были применены корректировки исходных данных методами псевдорандомизации с использованием «индекса соответствия» (PSM, propensity score matching).

*Анализ дожития.* Кумулятивные доли случаев, достигших исхода, или их производные будут рассчитаны по методу Каплана-Мейера с оценкой межгрупповых различий по Logrank-критерию и тесту Кокса.

Межгрупповые будут считаться достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### 23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования

В части протокола КА, касающейся оценки диагностической эффективности метода запланировано обследовать 180 пациентов (из них: в 2021 г. - 30, 2022 г. - 80, 2023 г. – 70). Исходя из имеющихся данных о чувствительности и специфичности метода (0,75 и 0,97-0,99, соответственно) и соотношения пациентов с наличием болезни (ПМГ+) и отсутствием болезни (ПМГ-) 1:2, такого размера выборки будет достаточно для расчета критериев эффективности метода (с доверительной вероятностью 95% и заданными

предельными ошибками оценки, при уровне альфа=0,05) с высокой степенью надежности:

- Специфичности  $\geq 91\%$  с заданной предельной ошибкой оценки  $< 0,01$ ;
- Чувствительности  $\geq 75\%$  с заданной предельной ошибкой  $0,063$ ;
- Общей точности метода  $\geq 92\%$  с заданной предельной ошибкой  $\leq 0,05$ .

При достижении таких значений критериев эффективности ожидаемые постериорные вероятности «+»теста и «-»теста составят 92 (81-97)% и 11 (8-16)% (соответственно, того, что у 10 из 11 пациентов с положительным результатом метода будет искомая болезнь – ПМГ, а у 10 из 11 пациентов с отрицательным результатом метода ее не будет).

Для исследования эффективности метода для мониторинга иммунологической активности в группу метода КА запланировано включить 30 пациентов с подтвержденным диагнозом ПМГ и положительными анти-PLAR2 (из прошедших предыдущий этап протокола КА) (из них: 2021 г. - 6, 2022 г. - 12, 2023 г. – 12). Исходя из предположения о превосходстве метода КА для мониторинга иммунологической активности ПМГ, размер выборки основан на числе пациентов, необходимом для демонстрации достоверных различий при сравнении метода КА и стандартного метода по основным критериям эффективности – кумулятивной частоте достижения клинической ремиссии и периоду времени до ее развития от начала лечения. Исходя из предварительных данных о том, что ожидаемый средний период до развития ремиссии в группах метода КА и контроля составит около 3 и 12 месяцев, соответственно, по 28 пациентов в группах метода и контроля будут достаточно, чтобы обеспечить мощность исследования 95% для достижения критериев эффективности при стандартном отклонении параметра – 10 и уровне альфа 0,05. Это же число пациентов обеспечит: 1) мощность исследования 93% при уровне альфа 0,05 для выявления различий в кумулятивной частоте развития клинической ремиссии (другого первичного критерия эффективности) с учетом данных предварительного исследования (100% при применении метода, 60% - в контроле); 2) мощность исследования 90% при уровне альфа 0,05 для оценки частоты полной иммунологической ремиссии (вторичного критерия эффективности) с учетом ожидаемых частот в сравниваемых группах (80 и 38% по данным предварительного исследования). С учетом вероятной частоты выпадения из исследования 10% запланировано включить по 30 пациентов в каждую группу.

Расчеты выполнены в пакете прикладных статистических программ SAS 9.3.

## **IX. Объем финансовых затрат**

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

Расчет объема финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения)

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
<p>Наименование этапа</p> <p><b>Этап 1 (День 0 – День +3).</b> - Скрининг, оценка критериев включения/невключения, подписание информированного согласия</p> <p><b>Этап 2 (День+4 – День +34).</b> - Первичная клинико-морфологическая диагностика стандартным методом и диагностика методом КА</p> <p><b>КО1 и КО2, стационар (34 дня)</b></p>					
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1400	1	1400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.2	Прием (осмотр, консультация) врача повторный	1200	33	39600	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.3	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	2500	1	2500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.4	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) повторный	2000	4	8000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.5	Прием (осмотр, консультация) зав. отделением первичный	1600	1	1600	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.6	Антропометрические исследования	90	34	3060	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.7	Термометрия общая	80	68	5440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					Минздрава России
1.8	Взятие крови из периферической вены	220	10	2200	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.9	Взятие крови из пальца	120	8	960	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.10	Внутривенное введение лекарственных средств	220	10	2200	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.11	Общий (клинический) анализ крови развернутый	560	5	2800	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.12	Общий анализ мочи	350	5	1750	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.13	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.	2300	1	2300	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.14	Медицинское заключение врача клинической лабораторной диагностики по оценке результатов лабораторных исследований диагностические комплексы, в т.ч. результаты КФО.	650	1	650	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.15	Белок - исследование уровня в моче (суточной)	250	2	500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					им.И.П.Павлова Минздрава России
1.16	Исследование уровня креатинина в крови	210	3	630	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.17	Исследование уровня ЛДГ в крови	250	1	250	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.18	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	230	1	230	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.19	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.20	Глюкоза - исследование уровня в крови (капиллярная)	200	10	2000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.21	Исследование уровня глюкозы в крови	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.22	Исследование липидного спектра крови	850	1	850	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.23	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	210	1	210	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.24	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	210	3	630	Прейскурант ФГБОУ ВО

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.25	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	210	3	630	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.26	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	420	2	840	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.27	Исследование уровня комплемента и его фракций в крови	700	1	700	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.28	Исследование уровня Ig A,M,G в крови	800	1	800	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.29	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	310	2	620	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.30	CD4 (количество Т-хелперов) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.31	CD19 В-лимфоциты методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.32	CD20 (количество В-лимфоцитов) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.33	CD25 (Т-хелперы, несущие	1340	1	1340	Прейскурант

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	рецептор к интерлейкину-2, CD3+CD4+CD25+) методом проточной цитометрии				ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.34	Количественное определение В-клеток памяти (CD19, CD27, CD45) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.35	CD38 плазматические клетки методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.36	CD127 (рецептор к интерлейкину 7) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.37	Иммуноглобулин D на поверхности клеток методом проточной цитометрии	1070	1	1070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.38	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	2350	1	2350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.39	Электрокардиография	580	2	1160	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.40	Рентгенография легких	990	1	990	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.41	Рентгенография пазух носа	800	1	800	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.42	Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек Услуга требует специальной подготовки	2000	1	2000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.43	УЗИ нижней полой вены	3950	1	3950	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.44	Денситометрия	2640	1	2640	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.45	Дуплексное сканирование и ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей и подвздошного сегмента	2530	1	2530	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.46	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога	4070	1	4070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.47	Компьютерная томография грудной полости	4400	1	4400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.48	Компьютерная томография брюшной полости	4400	1	4400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.49	Морфометрическая нефробиопсия (иммуноморфология, светооптическая и электронная микроскопия)	34700	1	34700	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.50	Иммуноблот антинуклеарных антител Комплексный тест: Определение спектра антинуклеарных антител с помощью иммуноблота (SSA, SSB,	3250	1	3250	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	Sm, Jo-1, PM-SCL, U1-RNP, нуклеосомам, дсДНК, гистонам, CENP-B, Ribo-P)				России
1.51	Диагностика быстро прогрессирующего гломерулонефрита Комплексный тест: Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и Антитела к базальной мембране клубочка (БМК).	2650	1	2650	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.52	Антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии HEp-2 методом непрямой иммуофлюоресценции	890	1	890	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.53	Антитела к дсДНК (NcX) тест второго поколения, класса IgG	920	1	920	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.54	Выявление антител к пероксидазе щитовидной железы (ТРО) методом иммуоферментного анализа	720	1	720	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.55	Антитела к микросомальной фракции тканей щитовидной железы	590	1	590	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.56	Антитела к тиреоглобулину	590	1	590	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.57	Ультразвуковая доплерография сонных артерий	1430	1	1430	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.58	Эхокардиографическое исследование с цветным картированием и тканевой импульсно-волновой доплерографией миокарда	3100	1	3100	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.59	Гепатит В (определение HBs Ag с	540	1	540	Прейскурант

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	подтверждающим тестом методом				ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.60	Гепатит С (определение HCV Ab с подтверждающим тестом методом ИФА)	540	1	540	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.61	Видеоэзофагогастродуоденоскопия	3740	1	3740	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.62	Исследование парапротеинов сыворотке крови, включающее иммунофиксацию сыворотки крови с панелью антисывороток (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, каппа, лямбда)	3750	1	3750	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
1.63	Выявление моноклональных иммуноглобулинов классов А, М, G и легких цепей каппа и лямбда типов в моче методом иммунофиксации	3000	1	3000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
<p>Наименование этапа  <b>Этап 3 амбулаторно (1день)</b>  Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях  КОЗ (День+90)</p>					
2.1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1400	1	1400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	2500	1	2500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.3	Взятие крови из периферической вены	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.4	Общий анализ мочи	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.5	Клинический анализ крови	560	1	560	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.6	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.7	Исследование уровня глюкозы в крови	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.8	Исследование липидного спектра крови	850	1	850	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.9	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	210	1	210	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.10	Исследование уровня ЛДГ в крови	250	1	250	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.11	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	420	1	420	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.12	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	2350	1	2350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					России
2.13	CD4 (количество Т-хелперов) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.14	CD19 В-лимфоциты методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.15	CD20 (количество В-лимфоцитов) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.16	CD25 (Т-хелперы, несущие рецептор к интерлейкину-2, CD3+CD4+CD25+) методом проточной цитометрии	1340	1	1340	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.17	Количественное определение В-клеток памяти (CD19, CD27, CD45) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.18	CD38 плазматические клетки методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.19	CD127 (рецептор к интерлейкину 7) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.20	Иммуноглобулин D на поверхности клеток методом проточной цитометрии	1070	1	1070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2.21	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция,	2300	1	2300	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.				Минздрава России
2.22	Медицинское заключение врача клинической лабораторной диагностики по оценке результатов лабораторных исследований диагностические комплексы, в т.ч. результаты КФО.	650	1	650	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
<b>Наименование этапа</b> <b>Этап 3 амбулаторно (1день)</b> <b>Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях КО4 (День+180).</b>					
3.1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1400	1	1400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	2500	1	2500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.3	Взятие крови из периферической вены	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.4	Общий анализ мочи	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.5	Общий (клинический) анализ крови развернутый	560	1	560	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.6	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					Минздрава России
3.7	Исследование уровня глюкозы в крови	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.8	Исследование липидного спектра крови	850	1	850	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.9	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	210	1	210	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.10	Исследование уровня ЛДГ в крови	250	1	250	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.11	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	420	1	420	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.12	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	2350	1	2350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.13	CD4 (количество Т-хелперов) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.14	CD19 В-лимфоциты методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.15	CD20 (количество В-лимфоцитов) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Загрты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					им.И.П.Павлова Минздрава России
3.16	CD25 (Т-хелперы, несущие рецептор к интерлейкину-2, CD3+CD4+CD25+) методом проточной цитометрии	1340	1	1340	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.17	Количественное определение В-клеток памяти (CD19, CD27, CD45) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.18	CD38 плазматические клетки методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.19	CD127 (рецептор к интерлейкину 7) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.20	Имуноглобулин D на поверхности клеток методом проточной цитометрии	1070	1	1070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.21	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	310	1	310	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.22	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.	2300	1	2300	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
3.23	Медицинское заключение врача клинической лабораторной диагностики по оценке	650	1	650	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	результатов лабораторных исследований диагностические комплексы, в т.ч. результаты КФО.				им.И.П.Павлова Минздрава России
3.24	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога	4070	1	4070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
<b>Этап 3 амбулаторно (1день)</b> Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях КО5 (День+270).					
4.1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1400	1	1400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	2500	1	2500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.3	Взятие крови из периферической вены	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.4	Общий анализ мочи	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.5	Общий (клинический) анализ крови развернутый	560	1	560	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.6	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.7	Исследование уровня глюкозы в крови	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.8	Исследование липидного спектра крови	850	1	850	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Загрты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					Минздрава России
4.9	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	210	1	210	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.10	Исследование уровня ЛДГ в крови	250	1	250	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.11	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	420	1	420	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.12	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	2350	1	2350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.13	CD4 (количество Т-хелперов) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.14	CD19 В-лимфоциты методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.15	CD20 (количество В-лимфоцитов) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.16	CD25 (Т-хелперы, несущие рецептор к интерлейкину-2, CD3+CD4+CD25+) методом проточной цитометрии	1340	1	1340	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.17	Количественное определение В-клеток памяти (CD19, CD27, CD45) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.18	CD38 плазматические клетки методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.19	CD127 (рецептор к интерлейкину 7) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.20	Иммуноглобулин D на поверхности клеток методом проточной цитометрии	1070	1	1070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.21	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.	2300	1	2300	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
4.22	Медицинское заключение врача клинической лабораторной диагностики по оценке результатов лабораторных исследований диагностические комплексы, в т.ч. результаты КФО.	650	1	650	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
<b>Наименование этапа</b>					
<b>Этап 3 амбулаторно (1 день)</b>					
Мониторирование иммунологической активности ПМГ на фоне проводимой терапии с оценкой клинических ответов в амбулаторных условиях КО6 (День+400).					
5.1	Прием (осмотр, консультация) врача первичный	1400	1	1400	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.2	Прием (осмотр, консультация) врача (профессор) первичный	2500	1	2500	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.3	Взятие крови из периферической вены	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.4	Общий анализ мочи	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
5.5	Общий (клинический) анализ крови развернутый	560	1	560	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.6	Билирубин и его фракции - определение концентрации в крови	350	1	350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.7	Исследование уровня глюкозы в крови	220	1	220	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.8	Исследование липидного спектра крови	850	1	850	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.9	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	210	1	210	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.10	Исследование уровня ЛДГ в крови	250	1	250	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.11	СРБ - С-реактивный белок, количественно чувствительным методом	420	1	420	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.12	Исследование крови на АТ к фосфолипазе А2	2350	1	2350	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.13	CD4 (количество Т-хелперов) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
					России
5.14	CD19 В-лимфоциты методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.15	CD20 (количество В-лимфоцитов) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.16	CD25 (Т-хелперы, несущие рецептор к интерлейкину-2, CD3+CD4+CD25+) методом проточной цитометрии	1340	1	1340	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.17	Количественное определение В- клеток памяти (CD19, CD27, CD45) методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.18	CD38 плазматические клетки методом проточной цитометрии	440	1	440	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.19	CD127 (рецептор к интерлейкину 7) методом проточной цитометрии	670	1	670	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.20	Иммуноглобулин D на поверхности клеток методом проточной цитометрии	1070	1	1070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.21	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	310	1	310	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.22	Комплексное функциональное обследование почек (КФО): исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция,	2300	1	2300	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	хлоридов, фосфатов в сыворотке крови и в суточной моче. Общий белок и альбумин сыворотки крови. Исследование уровня суточной протеинурии и ацидурии. Расчет парциальной функции почек.				Минздрава России
5.23	Медицинское заключение врача клинической лабораторной диагностики по оценке результатов лабораторных исследований диагностические комплексы, в т.ч. результаты КФО.	650	1	650	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.24	Ультразвуковое исследование брюшной полости и почек Услуга требует специальной подготовки	2000	1	2000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
5.25	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога	4070	1	4070	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
Анализ данных					
1	Статистическая обработка данных	10000	1	10000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России
2	Ведение индивидуальной регистрационной карты, формирование базы данных для анализа	20000	1	20000	Прейскурант ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России

### Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее кол-во доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения, руб.	Кратность использования	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Лозартан, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 50 мг	4,36	30	130,86	0,50	65,4	ГРЛС

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее кол-во доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения, руб.	Кратность использования	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
2	Эналаприл, таблетки, 10 мг, 20 шт.	1,56	60	93,6	0,50	46,8	ГРЛС
3	Амлодипин, таблетки, 10 мг, 30 шт.	2,17	30	65,1	0,70	45,57	ГРЛС
4	Бисопролол, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 шт	2,60	30	78	0,70	54,6	ГРЛС
5	Нифедипин, таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 50 шт	2,19	60	131,4	0,30	39,42	ГРЛС
6	Гидрохлортиазид, таблетки, 25 мг, 20 шт.	3,30	30	99	0,30	29,7	ГРЛС
7	Фуросемид, таблетки, 40 мг, 14 шт	0,54	30	16,2	0,50	8,1	ГРЛС
8	Фуросемид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг/мл, 2 мл	3,00	15	45	0,50	22,5	ГРЛС
9	Эноксапарин натрия, раствор для инъекций, 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл	131,44	30	3943,14	1,00	3943,14	ГРЛС
10	Ацетилсалициловая кислота, таблетки покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг, 20 шт.	1,16	30	34,8	1,00	34,8	ГРЛС
11	Аторвастатин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 10 шт.	11,50	30	345	1,00	345	ГРЛС
12	Натрия хлорид, раствор для внутривенного введения 0,9% - 250 мл	24,99	20	499,8	1,00	499,8	ГРЛС
13	Калия хлорид, раствор для внутривенного введения 10%-100 мл	59,90	10	599	0,50	299,5	ГРЛС

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее кол-во доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения, руб.	Кратность использования	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
14	Альбумин человека, раствор для внутривенного введения 20%-100 мл	3920,85	5	9802,125	0,50	4901,06	ГРЛС
15	Омепразол, капсулы кишечнорастворимые, 20 мг- 10 шт	1,75	30	52,5	0,50	26,25	ГРЛС
16	Фамотидин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 20 мг - 10 шт.	1,45	30	43,5	0,50	21,75	ГРЛС
17	Нистатин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500000 ЕД- 10 шт	1,34	28	37,52	0,50	18,774	ГРЛС
18	Флуконазол, капсулы по 100 мг - 10 шт	57,38	7	401,66	0,20	80,332	ГРЛС
19	Амоксициллин+клавулановая кислота, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 875 мг+125 мг - 7 шт.	32,40	14	453,6	0,50	226,8	ГРЛС
20	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+ Триметоприм], таблетки, 480 мг, 14 шт.	3,49	7	24,43	0,20	4,886	ГРЛС
21	Цефтриаксон, порошок д/приг р-ра д/в/в и в/м введ. 1,0 г	192,00	7	1344	0,50	672	ГРЛС
22	Левифлоксацин, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг - 10 шт	49,19	7	344,33	0,30	103,299	ГРЛС
23	Ацикловир, таблетки, 200 мг - 10 шт.	11,44	28	320,32	0,50	160,16	ГРЛС
24	Магния сульфат, раствор для внутривенного введения, 250 мг/мл, 10 мл	2,94	10	29,4	0,50	14,71	ГРЛС

**Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	253,04
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	172,88
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
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)	89,50
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	75,91
<b>Итого:</b>	<b>515,42</b>

В протокол будет включено 180 пациентов:

2021 год (30 пациентов) – 15 462,60 тыс.руб.

2022 год (80 пациентов) – 41 233,60 тыс.руб.

2023 год (70 пациентов) – 36 079,40 тыс.руб.

Общая стоимость протокола 92 775,60 тыс.рублей

Ректор ПСПБГМУ им.И.П. Павлова  
академик РАН



С.Ф. Багненко



Креатинин крови		
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ)		
Общий холестерин		
Уровень циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа		
Визуальная аналоговая шкала		

**ЭТАП 2: ДИАГНОСТИКА Д+4 –Д+34**

**4. КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Дата начала КО

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Дата окончания КО

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Клинические синдромы гломерулярной патологии (отметить нужное)

- изолированная протеинурия  - протеинурия+гематурия  - острый нефритический синдром

- хронический нефритический синдром  - подострый нефритический синдром

- нефротический синдром

- ОПП/ОБП  - ХБП стадия:  -1  -2  -3А  -3В  -4/5

**5. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ( ВКЛЮЧЕНИЕ В АПРОБАЦИЮ Д0 –Д+3)**

Показатель	Значение	единицы
Масса тела		
Артериальное давление		
Уровень суточной протеинурии		
Альбумин сыворотки крови		
Креатинин крови		
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ)		
Общий холестерин		
Уровень циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа		
Визуальная аналоговая шкала		

**6. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЭТАПА (отметить нужное)**

Клинико-морфологический диагноз:  ПМГ  Другой  
 \_\_\_\_\_ (описание)

Антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа  Повышены  Норма

**ДАнные (ЭТАП 3) Д+34 – Д+400**  
(только для пациентов с ПМГ с положительными анти-PLAR)

**7.КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Дата визита

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Д+90  Д+120  Д+150  Д+180  Д+240  Д+365

Внеочередной визит (наступление критерия исключения)

**8.КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (ЭТАП 3) Д+34 – Д+400**

Показатель	Значение	единицы
Масса тела		
Артериальное давление		
Уровень суточной протеинурии		
Альбумин сыворотки крови		
Креатинин крови		
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ)		
Общий холестерин		
Уровень циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа		
Визуальная аналоговая шкала		

**9.ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ:**

Частичная ремиссия заболевания:  да  нет

- Протеинурия  $<3,5 \text{ г}/24/1,73 \text{ м}^2$
- Снижение протеинурии  $>50\%$  от исходной
- альбумин крови  $>30 \text{ г}/\text{л}$

Полная ремиссия заболевания:  да  нет

- Протеинурия  $<0,5 \text{ г}/24/1,73 \text{ м}^2$

Иммунологическая ремиссия  да  нет

- Анти-PLAR2 норма

Рецидив заболевания:  да  нет

Нежелательные явления:

Описание/дата возникновения

Перечень сопутствующих заболеваний

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Статус пациента в апробации	<input type="checkbox"/> Продолжает участие в апробации <input type="checkbox"/> Финальный визит <input type="checkbox"/> Исключен  _____ (причина)

#### 4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления (со дня последнего визита)  нет  да

Серьезное нежелательное явление  нет  да

Тип нежелательного явления:  Инфекция  Тромбэмболическое  Сердечно-сосудистое

Почечное  Печеночное  метаболическое  Другое

#### Детализация

N	Название						
	Дата начала	____ / ____ / ____					
	Описание						
	Лечение	N	Название препарата	Доза	Кратность приема	Дата начала	Дата завершения
	Завершившееся <input type="checkbox"/> да	Дата завершения _____ / _____ / _____					
	Продолжающееся <input type="checkbox"/> да						

### 5. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

N	Диагноз	Код МКБ-10	Примечания
1			
2			
3			
4			

### 6. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ, СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ)

N	Название препарата	Доза	Кратность приема	Дата начала	Дата завершения

### 7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ И КОММЕНТАРИИ

ДАТА ЗАПОЛНЕНИЯ ИРК

ПОДПИСЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ