

**Заявление  
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющееся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
2.	Адрес места нахождения организации	117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(495)4340329, rsmu@rsmu.ru 8(495)4840292, niki@pedklin.ru
4.	Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Метод диагностики IgA-нефропатии у детей, включающий современный метод генетической диагностики – секвенирование «нового поколения»
5.	Число пациентов, участвующих в клинической апробации	2021 г. – 20 ч. 2022 г. – 40 ч. 2023 г. – 40 ч. Всего: 100 ч.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 5 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» на 1 л.

Ректор  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
26.02.2021 г.



С.А. Лукьянов

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

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

«Метод диагностики IgA-нефропатии у детей, включающий современный метод генетической диагностики – секвенирование «нового поколения»

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

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

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

Лукьянов Сергей Анатольевич, ректор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**II. Особенности клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода**

В клиническую апробацию планируется включить 100 детей с Ig A-нефропатией в возрасте от 1 года до 18 лет. В настоящее время IgA-нефропатия является ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности в структуре всех гломерулонефритов [1], а также доказано существенное влияние генетических факторов на развитие заболевания у ближайших родственников и его прогрессирование [2]. Учитывая высокую гетерогенность больных IgA-нефропатией, а также ее наследственный характер у части больных, возникает острая необходимость ранней диагностики данной патологии, что в свою очередь определяет не только нефрологический, но и витальный, социальный, семейный прогноз заболевания. В Европе IgA-нефропатия регистрируется у 20% детей по данным биопсии почки, в то время как в Азии достигает 40%. Течение заболевания в детском возрасте относительно благоприятное за период наблюдения до 18 лет, однако после 20 лет у 20% этих пациентов заболевание быстро прогрессирует. Ранняя диагностика и лечение таких детей именно в педиатрической практике позволяет в долгосрочной

перспективе снизить вклад IgA-нефропатии в структуре инвалидизирующей нефрологической патологии [3]. Ввиду экстраренальной этиологии заболевания, IgA-нефропатия рецидивирует примерно в 25% случаев в течение 15 лет после трансплантации почки [4]; приблизительно в 15% случаев наблюдается дисфункция трансплантата в результате рецидива заболевания [5]. Также отмечается частое развитие вторичных осложнений, связанных с течением и скоростью прогрессирования болезни. К ним относятся развитие вторичной артериальной гипертензии, ремоделирование миокарда на фоне артериальной гипертензии, развитие хронической почечной недостаточности, рецидивирующие инфекции мочевой системы [3]. Данные осложнения значительно ухудшают прогноз заболевания и снижают качество жизни пациентов. В настоящее время описана значительная фенотипическая вариабельность формирования терминальной почечной недостаточности и времени возникновения экстраренальных проявлений, а с развитием современной генетической диагностики – секвенирования «нового поколения» – появилась возможность определения клинико-генетических корреляций, что в свою очередь позволит активно выявлять гены-кандидаты в качестве этиологического фактора IgA-нефропатии, в частности ассоциированные с неблагоприятным течением и исходом последней [6-10]. Помимо диагностики появляется возможность медико-генетического консультирования пациентов с семейными формами IgA-нефропатии, что позволит в ряде случаев предотвратить рождение еще одного больного ребёнка в семье.

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

Идиопатическая IgA-нефропатия – первичный гломерулонефрит, около 15% которого носит семейный характер [11,12], наследуется по аутосомно-доминантному типу, со сниженной пенетрантностью [13]. Исходом у одного из пяти больных является развитие хронической почечной недостаточности, в дальнейшем – необходимость заместительной почечной терапии [3].

Диагноз IgA-нефропатии основан на морфологическом исследовании биоптата почки, которое показывает отложение IgA-содержащихся иммунных комплексов в мезангиальном матриксе клубочков с развитием пролиферации мезангиальных клеток и накоплением внеклеточного матрикса [14]. Это приводит к прогрессирующей потере функции почек. От 20 до 40% случаев заболевания прогрессируют до терминальной стадии почечной недостаточности в течение 20 лет от дебюта заболевания [15-18].

Клинические проявления IgA-нефропатии могут включать макро- или микрогематурию, протеинурию, гипертонию и сопутствующие инфекции слизистых оболочек [14]. В связи с отсутствием строгих алгоритмов лечения для IgA-нефропатии, фокус медикаментозной терапии направлен на снижение уровня протеинурии, контроль АД [19], как неблагоприятных прогностических факторов. Также при нефротическом уровне протеинурии, быстро прогрессирующем гломерулонефрите в терапии используются глюкокортикостероиды, иммуносупрессивная и иммунобиологическая терапия [3].

Предрасположенность к IgA-нефропатии обусловлена носительством определенных локусов системы HLA, в частности, для семейных форм идентифицированы локусы 6q22–23 (IGAN1), 4q26–31 (IGAN2) и 17q12–22 (IGAN3) [13,21]. В Восточной Азии были исследованы многие кодирующие белки, участвующие в адаптивном и врожденном иммунитете, гликозилировании молекулы IgA1, и ренин-ангиотензиновой системе [22], в том числе HLA молекулы HLA-DQ и HLA-DR аллели [23-25]. При изучении семейных ассоциаций в китайской популяции доказано, что ген *Megsin* обуславливает предрасположенность к заболеванию и её прогрессирование [26,27]. Для выявления межгенного взаимодействия были отобраны и проанализированы 24 ассоциированных гена-кандидата. Взаимодействие между C1GALT1-330G/T и IL5RA31t197A/G было доказано значимым для патогенеза IgA-нефропатии [28], а комбинация P-селектина-

2441A/G и CD14-159C/T была ассоциирована с макрогематурией у пациентов с IgA-нефропатией. Кроме того, взаимодействие TGF- $\beta$ 1 509T/C, P-селектина-2441A/G и MCP-1 2518A/G оказывают непосредственное влияние на формирование полулуний [29]. Взаимодействие между двумя ключевыми генами, C1GALT1 и ST6GALNAC2 показало, что их кооперация может оказывать дополнительное влияние на предрасположенность к IgA-нефропатии и прогрессирование заболевания [30].

В Великобритании была найдена значимая ассоциация с областью главного комплекса гистосовместимости (МНС) [31]. При исследовании у китайцев были найдены пять локусов восприимчивости к IgA-нефропатии: три отдельных локуса в МНС-регионе, а также 1q32 (CFH/CFHR) и 22q12 (HORMAD2) локусы [32].

В 2014 году Kiryluk и соавт. выявили шесть новых значимых ассоциаций, четыре в ITGAM-ITGAX, VAV3 и CARD9 и два новых независимых сигнала на HLA-DQB1 и DEFA участках [33].

Ming Li и соавт. открыли ассоциации в 17p13 и 8p23 [2], которые включали гены фактора некроза опухоли (TNFSF13) и  $\alpha$ -дефензина (DEFA) - генов восприимчивости. Обнаружено, что ген rs660895 сопряжен с клиническими вариантами IgA-нефропатии: протеинурией и уровнями IgA в сыворотке крови. Также были найдены новые ассоциации в ST6GAL1 на 3q27.3, ACC на 11p11.2 и ODF1-KLF10 на 8q22.3, была подтверждена ассоциация ITGAX-ITGAM (16p11.2), и умеренно реплицируемая, ранее уже открытая ассоциация VAV3 (1p13) и CARD9 (9q34) [34].

Несмотря на идентификацию множества вариантов генов предрасположенности в ходе полногеномного секвенирования к IgA-нефропатии, эти локусы имеют относительно небольшое влияние, объясняя приблизительно около 10% наследуемости. Необходимо также учитывать число копий (CNVs) [35,36]. Zhen Ai в 2016 г. описал важную роль числа копий гена DEFA1A3 в развитии IgA-нефропатии в большой китайской когорте [37]. Малое число копий гена DEFA1A3, особенно вариант делеции 4 пар нуклеотидов (TATC) внутри второго интрона гена DEFA1A3, имело достоверную ассоциацию с повышенными рисками развития IgA-нефропатии и нарушением функции почек у этих пациентов. Т.о., число копий DEFA1A3 локуса может объяснять до 4,96% случаев фенотипической изменчивости. Европейское исследование IgA-нефропатии, Consortium, сообщает, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) выявлено низкое число копий гена TLR9 [38].

Так как фенотипически и клинически пациенты с IgA-нефропатией могут быть схожими, но отличаются возрастом дебюта на момент появления первых признаков заболевания и скоростью прогрессирования хронической почечной недостаточности, важна разработка алгоритма обследования данных пациентов с применением современной генетической диагностики – секвенирование «нового поколения» (NGS). Это позволит определять клиничко-генетические корреляции, анализировать общие одонуклеотидные поли-морфизмы (исследования ассоциаций по всему геному) и редкие варианты (анализ всего экзона). NGS демонстрирует важность конкретных вариантов / генов модификаторов и исключает систематическую ошибку оценки, при сравнении данной методики с избирательным поиском отдельных генов-кандидатов, обусловленную субъективными факторами (выбором исследователя или точностью выполнения методики). При выполнении NGS используются строгие критерии интерпретации статистической значимости полученных данных, обеспечивается контроль за стратификацией больных.

Ранняя верификация заболевания при помощи NGS позволяет назначать своевременное лечение, тем самым не только улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность, но и предоставляя возможность достоверно отсрочить заместительную почечную терапию и трансплантацию почки.

Таким образом, генетическая диагностика, а также разработка на ее основе алгоритмов по предотвращению развития и прогрессирования заболевания и вторичных осложнений имеет огромное не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

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

Активное выявление генетических рисков развития и прогрессирования IgA-нефропатии у детей имеет важное значение для определения тактики ведения пациентов, прогноза течения заболевания, времени возникновения вторичных осложнений, продолжительностью жизни. В клинической практике врачи широкого профиля часто сталкиваются с гематурией неустановленной этиологии, одной из причин которой является IgA-нефропатия. Зачастую не уделяется должного внимания данной патологии, ребенок наблюдается без учета особенностей течения заболевания и времени возникновения осложнений, и, в итоге, пациент несвоевременно направляется к врачам-специалистам для уточнения диагноза и проведения морфологической верификации заболевания, что в конечном итоге приводит к позднему назначению соответствующей терапии и развитию почечной недостаточности.

Вместе с тем, отсутствие единого алгоритма ведения данной категории детей в медицинских учреждениях России, включающего четкие диагностические критерии и показания к обследованию и наблюдению больных с IgA-нефропатией приводит к формированию хронической почечной недостаточности и инвалидизации в самом трудоспособном возрасте.

Внедрение новых диагностических технологий при обследовании детей с IgA-нефропатией с последующим выявлением клинико-генетических корреляций позволит уменьшить использование инвазивных технологий, а также прогнозировать течение заболевания и обосновать иммуносупрессивную терапию для предупреждения прогрессирования заболевания до терминальной почечной недостаточности, что значительно повысит качество оказания медицинской помощи данной категории детей.

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

В ходе апробации метода предполагается использование диагностических методов, официально разрешенных на территории Российской Федерации.

Проведение суточного мониторирования артериального давления может сопровождаться появлением местной кожной реакции в месте локализации манжеты (гиперемия кожи, контактный дерматит, петехиальная сыпь) и преходящим нарушением сна.

При взятии образца крови могут произойти такие нежелательные явления, как обморок, боль, жжение в месте прокола иглой. Также, хотя и редко, в месте прокола может возникнуть инфекционные осложнения и экхимозы.

Прочие риски могут быть связаны с осложнениями нефрологического заболевания: артериальная гипертензия, инфекция мочевой системы. В отношении этих потенциальных осложнений имеется отработанная тактика коррекции.

## **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. Rodrigues, J. C., Haas, M., & Reich, H. N. (2017). IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(4), 677–686. doi:10.2215/cjn.07420716 **Journal IF 6,243.**

2. Ming Li, MD, PhD, Xue-Qing Yu, MD, PhD. Genetic Determinants of IgA Nephropathy: Eastern Perspective, *Seminars in Nephrology*, Vol 38, No 5, September 2018, pp 455-460. **Journal IF 3,629.**

3. Coppo, R. (2019). Pediatric IgA Nephropathy in Europe. *Kidney Diseases*, 1–7. doi:10.1159/000495751. Journal IF N/A.
4. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, et al. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:843–51. Journal IF **8,547**.
5. Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, et al. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int*. 2018;31:175–86. Journal IF **3,526**.
6. Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genomewide analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1791–7. Journal IF **8,547**.
7. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011;43:321–7. Journal IF **25,455**.
8. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet*. 2014;46:1187–96. Journal IF **25,455**.
9. Yu X-Q, Li M, Zhang H, Low H-Q, Wei X, Wang J-Q, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies multiple susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2012;44: 178–82. Journal IF **25,455**.
10. Li M, Foo JN, Wang JQ, Low HQ, Tang XQ, Toh KY, et al. Identification of new susceptibility loci for IgA nephropathy in Han Chinese. *Nat Commun*. 2015;6:7270. Journal IF **11,878**.
11. Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, et al. Familial IgA nephropathy. Evidence of an inherited mechanism of disease. *N Engl J Med*. 1985;312:202–8. Journal IF **70,67**.
12. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S, et al. Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:857–65. Journal IF **6,653**.
13. Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*. 2000;26:354–7. Journal IF **25,455**.
14. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368:2402–14. Journal IF **70,67**.
15. Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, Liu G, Wang HY. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:870–6. Journal IF **4,198**.
16. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004;66:920. Journal IF **8,306**.
17. Pan X, Xu J, Ren H, Zhang W, Xu Y, Shen P, et al. Changing spectrum of biopsy-proven primary glomerular diseases over the past 15 years: a single-center study in China. *Contrib Nephrol*. 2013;181:22–30. Journal IF **1,701**.
18. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2088–97. Journal IF **8,547**.
19. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2:S209-17. Journal IF **5,842**.
20. Gharavi A.G., Yan Y., Scolari F. et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26: 354–357. Journal IF **25,455**.
21. Bisceglia L., Cerullo G., Forabosco P. et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1130–1134. Journal IF **9,924**.
22. Yu HH, Chu KH, Yang YH, Lee JH, Wang LC, Lin YT, et al. Genetics and immunopathogenesis of IgA nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:198–213. Journal IF **7,328**.

23. Cao HX, Li M, Nie J, Wang W, Zhou SF, Yu XQ. Human leukocyte antigen DRB1 alleles predict risk and disease progression of immunoglobulin A nephropathy in Han Chinese. *Am J Nephrol.* 2008;28:684–91. Journal **IF 2,961.**
24. Fennessy M, Hitman GA, Moore RH, Metcalfe K, Medcraft J, Sinico RA, et al. HLA-DQ gene polymorphism in primary IgA nephropathy in three European populations. *Kidney Int.* 1996;49:477–80. Journal **IF 8,306.**
25. Raguenes O, Mercier B, Cledes J, Whebe B, Ferec C. HLA class II typing and idiopathic IgA nephropathy (IgAN): DQB1\*0301, a possible marker of unfavorable outcome. *Tissue Antigens.* 1995;45:246–9. Journal IF N/A. **IF 5,842**
26. Xia YF, Huang S, Li X, Yang N, Huang J, Xue C, et al. A familybased association study of megsin A23167G polymorphism with susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese population. *Clin Nephrol.* 2006;65:153–9. Journal **IF 1,079.**
27. Li YJ, Du Y, Li CX, Guo H, Leung JCK, Lam MF, et al. Familybased association study showing that immunoglobulin A nephropathy is associated with the Polymorphisms 2093C and 2180T in the 3' untranslated region of the Megsin gene. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1739–43. Journal **IF 8,547.**
28. Wang W, Sun Y, Fu Y, Yu X, Li M. Interaction of C1GALT1- IL5RA on the susceptibility to IgA nephropathy in Southern Han Chinese. *J Hum Genet.* 2013;58:40–6. Journal **IF 3,545.**
29. Wang W, Sun Y, Fu Y, Yu X, Li M. The effects of both singlelocus and multi-locus interaction on the clinical manifestations of IgA nephropathy in Southern Han Chinese. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:550–5. Journal **IF 4,198.**
30. Zhu L, Tang WW, Li GS, Lv JC, Ding JX, Yu L, et al. Interaction between variants of two glycosyltransferase genes in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2009;76:190–8. Journal **IF 8,306.**
31. Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S, et al. HLA has strongest association with IgA nephropathy in genomewide analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1791–7. Journal **IF 8,547.**
32. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet.* 2011;43:321–7. Journal **IF 25,455.**
33. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet.* 2014;46:1187–96. Journal **IF 25,455.**
34. Li M, Foo JN, Wang JQ, Low HQ, Tang XQ, Toh KY, et al. Identification of new susceptibility loci for IgA nephropathy in Han Chinese. *Nat Commun.* 2015;6:7270. Journal **IF 11,878.**
35. Tang YC, Amon A. Gene copy-number alterations: a cost-benefit analysis. *Cell.* 2013;152:394–405. Journal **IF 36,216.**
36. Zhang F, Gu W, Hurles ME, Lupski JR. Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009;10:451–81. Journal **IF 7,914.**
37. Ai Z, Li M, Liu W, Foo JN, Mansouri O, Yin P, et al. Low alphadefensin gene copy number increases the risk for IgA nephropathy and renal dysfunction. *Sci Transl Med.* 2016;8:345ra88. Journal **IF 17,161.**
38. Sallustio F, Cox SN, Serino G, Curci C, Pesce F, De Palma G, et al. Genome-wide scan identifies a copy number variable region at 3p21.1 that influences the TLR9 expression levels in IgA nephropathy patients. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:940–8. Journal **IF 3,65.**

## 9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, с нормами, принятыми в национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «НАДЛЕЖАЩАЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст).

Исследователи в своей работе должны будут придерживаться протокола исследования и следовать предписанным инструкциям стандарта «Надлежащей клинической практики».

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

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

**Цель:** повысить качество оказания медицинской помощи детям с IgA-нефропатией на основании молекулярно-генетического исследования (секвенирования «нового поколения») для раннего выявления неблагоприятных вариантов патологии и определения групп риска по прогрессированию заболевания.

**Задачи:**

1. Определить характер течения IgA-нефропатии в зависимости от выявленных патогенных генетических вариантов и выделить группы риска по прогрессированию заболевания.
2. Установить частоту и характер вторичных осложнений, возникающих у детей с IgA-нефропатией, в зависимости от выявленных патогенных генетических вариантов.
3. Определить характер течения и частоту вторичных осложнений у пациентов с IgA-нефропатией из группы сравнения.
4. Разработать клинические рекомендации ведения детей с IgA-нефропатией.

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

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

Анализ литературы показывает, что IgA-нефропатия характеризуется клинической и прогностической гетерогенностью [15]. По-видимому, фенотипические особенности болезни могут быть связаны не только с характером мутации или полиморфизма, но и влиянием ассоциаций генов и средовых факторов. В ряде случаев гематурия у ребенка является случайной находкой при диспансерном наблюдении и при отсутствии выраженной протеинурии (500 мг/24 часа), как бы не влияет на прогрессирование процесса, а заболевание в дальнейшем может принять прогрессирующее течение вплоть до формирования терминальной почечной недостаточности. При этом, используя полноэкзомное секвенирование, можно в ряде случаев прогнозировать прогрессирующее течение заболевания и проводить соответствующую терапию. Хотя одним из наиболее частых гломерулярных заболеваний, которое наблюдается в детском возрасте и нередко имеет прогрессирующий характер течения, является IgA-нефропатия, в раннем возрасте ее симптомы зачастую носят неспецифический характер и требуют активного выявления [3]. При этом молекулярно-генетическая диагностика – полноэкзомное секвенирование – позволяет заблаговременно выявить больных с высоким риском прогрессирования заболевания и определить дальнейшую тактику ведения ребенка.

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

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

Основные параметры:

1. Основные показатели жизнедеятельности организма (возраст, вес, рост, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление на обеих руках), физическое обследование с оценкой параметров внутренних органов (грудной и брюшной полостей), оценка поражения органов зрения, слуха, центральной нервной системы.

2. Оценка лабораторных показателей: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, биохимический анализ мочи, определение уровня IgA сыворотки.

3. Оценка размеров почек, состояния паренхимы, размеров мочевых путей методом УЗИ.

4. Эхо-КГ, ЭКГ, СМАД, УЗИ органов брюшной полости.

5. Оценка степени повреждения паренхимы почек в ходе морфологической верификации диагноза (нефробиопсии) и расчета СКФ по формуле Шварца.

6. Консультация генетика.

7. Генетические методы исследования (молекулярно-генетический анализ, метод секвенирования следующего поколения).

8. Осмотр специалистов в зависимости от имеющихся сопутствующих патологий, включающих: офтальмолог; отоларинголог; кардиолог; невролог.

Дополнительные параметры: нет

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

Данное исследование является проспективным, открытым пилотным проектом, по изучению влияния молекулярно-генетических механизмов на развитие IgA-нефропатии. Основная группа - 100 детей с установленным диагнозом IgA-нефропатия.

После процедуры скрининга пациенты с IgA-нефропатией пройдут обследование согласно протоколу клинической апробации, после это для оценки показателей эффективности через 6 месяцев у пациентов будет амбулаторный визит.

Группу сравнения составят 50 детей с IgA-нефропатией, которые будут обследованы согласно рекомендациям (оказание медицинской помощи детям данной группы проводится в рамках текущего финансирования по программам ОМС) с оценкой показателей эффективности через 6 месяцев.

### **Модель клинической ситуации**

Раздел	Наименование
01. Клиническая ситуация	Установленный диагноз IgA-нефропатия
02. Группа заболеваний	Гломерулярные мезангиопролиферативные заболевания
03. Профильность подразделения, учреждения	Отдел наследственных и приобретенных болезней почек
04. Функциональное назначение отделения, учреждения	Исследование молекулярных механизмов развития заболеваний с поражением почек. Разработка алгоритмов современной диагностики гломерулярных заболеваний.

## Графическая схема



## Перечень медицинских услуг

Первичное консультирование, определение соответствия критериям включения и не включения	✓
Госпитализация, койко-дни	21
Анамнез заболевания	✓
Оценка сопутствующей патологии	✓
Наследственный анамнез	✓
Верификация диагноза (нефробиопсия)	✓
Консультация специалистов	✓
Физическое обследование	✓
Основные показатели жизнедеятельности организма	✓
ЭХО-КГ	✓
ЭКГ	✓
СМАД	✓
УЗИ почек, мочевого пузыря	✓
УЗИ органов брюшной полости	✓
Лабораторные исследования (клинический анализ крови, анализ мочи общий, анализ мочи по Зимницкому)	✓
Биохимический анализ крови (о. белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевая кислота, мочевины, холестерин, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, фосфор, кальций)	✓
Биохимический анализ мочи (креатинин, кальций, фосфор, оксалаты, мочевая кислота, белок, альбумин)	✓
Консультация генетика	✓
Молекулярно-генетический анализ крови	✓

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

В апробируемом проекте будут использованы следующие высоко технологичные методы обследования:

- Молекулярно-генетическая диагностика у детей с IgA-нефропатией на основе полноэкзомного секвенирования;
- Исследование биоптатов почки (светооптическая и электронная микроскопия);
- Иммуноферментный анализ биоптатов.

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

Клиническая апробация будет проводиться в течение 3-х лет (2021-2023 гг.).

Планируется включить в исследование 100 пациентов, средняя продолжительность наблюдения 1-го пациента составляет 6 месяцев.

#### Состоит из следующих этапов:

1. Этап (срок госпитализации и обследования 21 дней);
2. Этап амбулаторного наблюдения с оценкой показателей в динамике и с группой сравнения – через 6 месяцев;

### 3. Этап (анализ полученных данных).

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

1. Анамнез заболевания,
2. Оценка сопутствующей патологии,
3. Наследственный анамнез,
4. Верификация диагноза (нефробиопсия),
5. Консультация специалистов,
6. Оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца,
7. Оценка динамики мочевого синдрома (протеинурия, микроальбуминурия, гематурия),
8. Оценка показателей СМАД: средние значения артериального давления в дневное и ночное время – (индексы времени для САД и ДАД),
9. Оценка состояния клапанного аппарата сердца, конечного систолического и диастолического диаметров (КСД, КДД), конечного систолического и диастолического объемов (КСО, КДО), толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), величины фракционного выброса (ФВ),
10. УЗИ почек, мочевого пузыря,
11. УЗИ органов брюшной полости,
12. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, мочевина, холестерин, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, фосфор, кальций, фосфор).

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

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

- Пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет.
- Дети с подтвержденной по данным нефробиопсии IgA-нефропатией.
- Дети из семей с подтвержденной IgA-нефропатией у ближайших кровных родственников.

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

- Дети до 1 года жизни.
- Пациенты старше 18 лет.
- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в клинической апробации согласно клинической оценке врача, любое из противопоказаний, иммунодефицитные состояния.
- Отказ родителей/законных представителей.

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

- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

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

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

**Вид** – специализированная, в рамках клинической апробации,

**Форма** – плановая,

**Условия** – стационарно.

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

Наименование	Кратность
Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный	1
Прием (осмотр, консультация) врачей-специалистов	3
Общий (клинический) анализ крови	2
Анализ мочи по Зимницкому	1
Микроальбумин мочи	2
Бета2-микроглобулин мочи	1
Анализ крови биохимический (общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, мочевиная, холестерин, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, калий, натрий, фосфор, кальций, фосфор)	2
Иммунология (определение общих IgA, IgM, IgG)	1
Анализ крови на системную патологию	1
Анализ крови на антитела к вирусу гепатита В и С.	1
Анализ крови на антитела к вирусам Эпштейн-Барр, Цитомегаловирус	1
Анализ мочи общий	2
Анализ мочи по Нечипоренко	1
Биохимический анализ мочи (креатинин, кальций, фосфор, мочевиная кислота, оксалаты, белок, альбумин)	2
Коагулограмма	1
СМАД	2
ЭКГ	1
УЗИ органов брюшной полости	1
УЗИ почек, мочевого пузыря	1
ЭХО-КГ	2
Консультация генетика	1
Молекулярно-генетический анализ (полноэкзомное секвенирование)	1
Прямое секвенирование методом Сенгера	
Нефробиопсия	1
Ежедневный осмотр врачом нефрологом	21
Уход среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	21
Осмотр врача приемного отделения	1

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

**наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет**

**перечень используемых биологических материалов - нет**

**наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека - катетер для вливания в малые вены (игла-бабочка), шприц медицинский инъекционный однократного применения, канюля внутривенная однократного применения, бинт марлевый, салфетка стерильная, бинт эластичный иммобилизирующий, перчатки хирургические однократного применения, катетер для внутривенных вливаний однократного применения и иное, иглы для проведения нефробиопсии.**

## **VII. Оценка эффективности метода**

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

Эффективность предполагаемого метода будет оцениваться на основании скорости снижения клубочковой функции почек в период наблюдения и выявленных факторов риска прогрессирования.

Группу сравнения составят дети с IgA-нефропатией, которые будут обследованы согласно рекомендациям (оказание медицинской помощи детям данной группы проводится в рамках текущего финансирования по программам ОМС).

1. Процент пациентов с нормальной клубочковой фильтрацией СКФ более 90 мл/мин по формуле Шварца.
2. Процент пациентов с отсутствием мочевого синдрома или с протеинурией менее 500 мг/сутки и/или микроальбуминурией менее 300 мг/л.
3. Процент пациентов с артериальной гипертензией по данным СМАД: Индексы времени для САД и/или ДАД более 30%
4. Процент пациентов без признаков ремоделирование миокарда по данным ЭХО-КГ

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

Процент пациентов с эпизодами макрогематурии менее 2-х за период наблюдения.

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

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

**В 2021 г.** планируется включить 20 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания, будет проведено заявленное обследование, выявлены имеющиеся факторы прогрессирования, а также имеющиеся сопутствующие заболеваний, с выявлением генетической природы болезни. В начале 2023 года будет предоставлен промежуточный отчет №1.

**В 2022 г.** планируется включить 40 пациентов. У больных будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания, будет проведено заявленное обследование, выявлены имеющиеся факторы прогрессирования, а также

имеющиеся сопутствующие заболеваний, с выявлением генетической природы болезни. В начале 2023 года будет предоставлен промежуточный отчет № 2.

В 2023 г. в клиническую апробацию планируется включить 40 пациентов, у которых также будут проанализированы и охарактеризованы клинические и лабораторные показатели заболевания, будет проведено заявленное обследование, выявлены имеющиеся факторы прогрессирования, а также имеющиеся сопутствующие заболеваний, с выявлением генетической природы болезни. В I квартале 2024 года будет предоставлен заключительный отчет.

## 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

Все статистические тесты будут проводиться с использованием двусторонних критериев с уровнем достоверности 0.05. Все значения  $p$  будут рассчитаны с точностью 2 десятичных знаков. Для непрерывных переменных будут рассчитаны следующие суммарные статистические параметры: размер выборки, среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, квартили, минимальное и максимальное значения. Для категориальных переменных будут приведены число и процент пациентов в каждой категории.

Для оценки изменений будет использован критерий Стьюдента для парных значений. В качестве подтверждающего метода может быть использован непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для соответствующих переменных эффективности может приводиться 95% доверительный интервал. Если будут необходимы групповые сравнения, для непрерывных переменных сравнения по каждому визиту и конечной точке будут проводиться с использованием модели дисперсионного анализа (ANOVA). Сравнения категориальных переменных будут проводиться с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, а также с использованием критерия Крускала-Виллиса (или подобного критерия) для упорядоченных категорий.

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

Год	2021	2022	2023
Число пациентов	20	40	40

Расчет выборки был произведен на основании данных о количестве детей, страдающих с IgA-нефропатией. При принятии уровня альфа 0,05 и уровня достоверности 95%, необходимо включение в протокол 100 пациентов: в 2021 году - 20 пациентов, 2022 году - 40 пациентов, 2023 году - 40 пациентов.

Группу сравнения составят 50 детей с IgA-нефропатией, которые будут обследованы согласно рекомендациям (оказание медицинской помощи детям данной группы проводится в рамках текущего финансирования по программам ОМС).

## IX. Объем финансовых затрат

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

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в т.ч. Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

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

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Затраты на МУ в руб	Источник сведений о стоимости
Обследование в стационаре					
Консультации специалистов					
1	Консультация врача акушера-гинеколога первичная	1800	1	2160	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
2	Консультация врача детского уролога-андролога, кандидата медицинских наук (к.м.н.), первичная	2600	1	3100	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
3	Консультация врача невролога первичная	2000	1	3200	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
4	Консультация врача оториноларинголога первичная	2000	1	3200	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева»

					ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
5	Консультация врача офтальмолога первичная	2200	1	3200	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
6	Консультация врача генетика, кандидата медицинских наук (к.м.н.), первичная	2600	1	3200	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
7	Осмотр врача - педиатра в приемном отделении	700	1	1200	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Инструментальные обследования					
1	Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	2400	1	2800	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
2	Допплерографическое исследование сосудов почек	4000	1	4600	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
3	УЗИ мочевого пузыря	1200	1	1500	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

4	УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и почек	3000	1	3500	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
5	Эхокардиография с доплерографией	3000	1	3600	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
6	Электрокардиография (ЭКГ) (клино+ортоположение)	1000	1	1600	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Суточное пребывание ребенка в стационаре					
1	Суточное наблюдение пациента в стационаре	43000	21	90300	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
2	Пребывание взрослого с ребенком в стационаре	600	21	26600	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Лабораторные обследования					
1	Взятие крови из пальца	150	2	300	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
2	Взятие крови из периферической вены	300	1	300	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-

					педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
3	Общий (клинический) анализ крови развернутый	900	2	1800	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
4	Исследование уровня альбумина в крови	250	1	250	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
5	Исследование уровня креатинина в крови	250	1	250	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
6	Исследование уровня мочевины в крови	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
7	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
8	Исследование показателей основного обмена (КЩС)	1100	1	1100	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО

					РНИМУ им. Н. И. Пирогова
9	Исследование уровня липопротеинов высокой плотности	250	1	250	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
10	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности	250	1	250	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
11	Исследование уровня холестерина в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
12	Исследование уровня триглицеридов в крови	200	1	200	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
13	Исследование уровня ионизированного кальция в крови	350	1	350	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
14	Исследование уровня натрия в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
15	Исследование уровня калия в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-

					педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
16	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
17	Исследование уровня хлоридов в крови	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
18	Исследование уровня общего билирубина в крови	260	1	260	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
19	Исследование ревматоидного фактора в сыворотке крови	440	1	440	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
20	Определение антистрептолизина-О в сыворотке крови	480	1	480	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
21	Определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	480	1	480	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО

					РНИМУ им. Н. И. Пирогова
22	Исследование уровня глюкозы в крови (венозная кровь)	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
23	Исследование уровня аланин-трансаминазы (АЛТ) в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
24	Исследование уровня аспартат-трансаминазы(АСТ) в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
25	Исследование уровня креатинкиназы в крови	350	1	350	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
26	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
27	Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
28	Анализ мочи по Нечипоренко	300	1	300	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-

					педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
29	Анализ мочи по Зимницкому	300	1	300	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
30	Комплексное исследование мочи на микроальбумин, креатинин, дисморфные эритроциты, индекс отношения белок/креатинин, альбумин/креатинин	900	1	1800	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
31	Общий (клинический) анализ мочи	500	1	1000	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
32	Исследование уровня глюкозы в моче	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
33	Определение белка в суточной моче	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
34	Исследование уровня кальция в моче	250	1	250	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО

					РНИМУ им. Н. И. Пирогова
35	Определение белка в моче (утренняя порция)	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
36	Исследование уровня креатинина в моче	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
37	Исследование уровня фосфора в моче	240	1	240	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
38	Определение уровня оксалатов в моче	1000	1	1000	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
39	Определение уровня мочевой кислоты (уратов) в моче	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
40	Исследование уровня хлоридов в моче	220	1	220	Прейскурант цен ОСП «НИКИ-педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Нефробиопсия с проведением морфологического анализа					

1	Нефробиопсия	18000	1	18000	Прейскурант цен ОСП «НИКИ- педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
2	Электронно- микроскопическое исследование нефробиопатов	7952	1	7952	Прейскурант цен ОСП «НИКИ- педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
3	Иммуногистохимические исследования нефробиопатов	7370	1	7370	Прейскурант цен ОСП «НИКИ- педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
<b>Молекулярно-генетическое обследование</b>					
1	Полное секвенирование экзома	47000	1	47000	Аукционы, 2020
2	Валидирование мутации Методом прямого секвенирования «Сенгера»	10000	1	10000	Аукционы, 2020

**Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации для основной группы**

<b>Наименование расходов</b>	<b>Сумма (руб.)</b>
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	170 006,00
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 каждому протоколу клинической апробации	39 730,00

3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	17 136,00
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)	84 945,00
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	25 501,00
<b>ИТОГО:</b>	<b>311 817,00</b>

**Расчет стоимости по протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации по годам.**

Год	Количество пациентов	Сумма (руб.)
2021	20	6 236 340,00
2022	40	12 472 680,00
2023	40	12 472 680,00
<b>ИТОГО:</b>	<b>100</b>	<b>31 181 700,00</b>

Ректор  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
26.02.2021 г.



С.А. Лукьянов

Штамп медицинской организации

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА  
В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

**«Метод диагностики IgA-нефропатии у детей, включающий современный  
метод генетической диагностики – секвенирование «нового поколения»**

**Ф.И.О.:** \_\_\_\_\_

Номер пациента: \_\_\_\_\_

Номер медицинской карты стационарного больного: \_\_\_\_\_

Дата рождения: \_\_\_\_\_

Возраст: \_\_\_\_\_

Пол: \_\_\_\_\_

**Диагноз клинический:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Код по МКБ** \_\_\_\_\_

Дата подписания информированного согласия: \_\_\_\_\_

**Ф.И.О. врача:** \_\_\_\_\_ **Подпись:** \_\_\_\_\_

**Дата** \_\_\_\_\_

Дата осмотра: \_\_\_\_\_

Жалобы: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Анамнез заболевания** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Анамнез жизни**

*Перенесенные заболевания:* \_\_\_\_\_

*Операции, травмы:* \_\_\_\_\_

*Аллергологический анамнез:* \_\_\_\_\_

*Наследственный анамнез*

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Данные объективного осмотра**

Рост \_\_\_\_\_ Вес \_\_\_\_\_ ИМТ \_\_\_\_\_

Состояние \_\_\_\_\_ АД \_\_\_\_\_ ЧСС \_\_\_\_\_

**Консультация генетика**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Консультация специалистов**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Оценка скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца.**

\_\_\_\_\_

**Оценка динамики мочевого синдрома (протеинурия, микроальбуминурия, гематурия)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Оценка показателей СМАД: средние значения артериального давления в дневное и ночное время – (индексы времени для САД и ДАД).**

---

---

---

**Оценка состояния клапанного аппарата сердца, конечного систолического и диастолического диаметров (КСД, КДД), конечного систолического и диастолического объемов (КСО, КДО), толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), величины фракционного выброса (ФВ).**

---

---

---

**УЗИ почек, мочевого пузыря**

---

---

---

**УЗИ органов брюшной полости**

---

---

---

**Биохимический анализ крови**

Наименование	Показатель
Общий белок	
Альбумин	
Глюкоза	
Креатинин	
Мочевая кислота	
Мочевина	
Холестерин	

Билирубин	
АСАТ	
АЛАТ	
Щелочная фосфатаза	
Лактатдегидрогеназа	
Калий	
Натрий	
Фосфор	
Кальций	

---



---



---

**Заключение:** \_\_\_\_\_

**Диагноз клинический по МКБ:** \_\_\_\_\_

---



---



---

**Рекомендации по ведению и лечению:** \_\_\_\_\_

---



---



---



---

**Визит №** \_\_\_\_\_

**Оценка критериев эффективности через 6 месяцев:**

1. Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца  
\_\_\_\_\_
2. Оценка динамики мочевого синдрома (протеинурия, микроальбуминурия)  
\_\_\_\_\_
3. Оценка показателей СМАД: средние значения артериального давления в дневное и ночное время – (индексы времени для САД и ДАД)

---

4. Признаки ремоделирования миокарда

---

5. Оценка эпизодов макрогематурии за текущий период наблюдения:

---

Пациент завершил участие в клинической апробации.

Общее состояние в ходе клинической апробации: улучшилось/ухудшилось/осталось прежнее.

Направляется под наблюдение лечащего врача по месту жительства.

Выписка с рекомендациями дана пациенту на руки.

Врач специалист \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Зав. отделением \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Главный врач \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Заполняется законным представителем!

**ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ**  
**на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации**  
**методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Я,

\_\_\_\_\_ (Ф.И.О. полностью)

паспорт: серия \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_, выдан \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ (кем), дата выдачи: \_\_\_\_\_,  
зарегистрированный по адресу: \_\_\_\_\_

являюсь законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун, попечитель - подчеркнуть),  
ребёнка \_\_\_\_\_ (Ф.И.О.),  
дата рождения ребёнка « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г., проживающего по адресу: \_\_\_\_\_

даю информированное добровольное согласие на получение медицинской помощи в рамках  
клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации **ребёнку**,  
законным представителем которого я являюсь, в

Медицинским работником \_\_\_\_\_  
(должность, Ф.И.О. медицинского работника)

в доступной для меня форме **мне разъяснены** методы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, цели, метод/методы оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи.

**Мне разъяснено**, что я имею право отказаться от одного или нескольких методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации или потребовать его (их) прекращения, **мне также разъяснены** возможные последствия такого отказа, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния).

Сведения о выбранных мною лицах, которым может быть передана информация о состоянии моего здоровья ребёнка, чьим законным представителем я являюсь:

\_\_\_\_\_ (Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

\_\_\_\_\_ (подпись)

\_\_\_\_\_ (Ф.И.О. родителя или иного законного представителя гражданина)

Добровольное информированное согласие подписано законным представителем в моём присутствии:

\_\_\_\_\_ (подпись)

\_\_\_\_\_ (Ф.И.О. врача)

Дата заполнения документа: « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. Время: \_\_\_\_\_ ч \_\_\_\_\_ мин.

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

г. Москва

26.02.2021 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лице ректора Лукьянова Сергея Анатольевича, действующего на основании Устава:

1. Дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации «Метод диагностики IgA-нефропатии у детей, включающий современный метод генетической диагностики – секвенирование «нового поколения» (далее - Протокол) на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».
2. Настоящее Соглашение распространяется на текст Протокола и сопроводительные документы, включая данное Соглашение.
3. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты его подписания обеими Сторонами и действует до момента отзыва заинтересованными сторонами.

Ректор  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России



С.А. Лукьянов