

**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	«Диагностика недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением»
5.	Число пациентов, участвующих в клинической апробации	2022 г. – 5 ч. 2023 г – 15 ч. 2024 г – 10 ч. Всего: 30 ч.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 26 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4 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
28.02.2022 г.



С.А. Лукьянов

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

«Клиническая апробация метода диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Диагностика недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у детей

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.

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Подтвердить клинико-экономическую эффективность метода диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации <i>in situ</i> -FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением.
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на диагностику которого направлен метод	Недифференцированная (неуточненная) умственная отсталость (F79), воздействие радиационного загрязнения (Z58.4)
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Пациенты в возрасте от 18 месяцев до 14 лет (включительно) обоих полов
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	<p>Молекулярно-цитогенетическая диагностика:</p> <p>1– идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации <i>in situ</i> (fluorescence <i>in situ</i> hybridization — FISH);</p> <p>2 – полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования (SNParray) с биоинформатикой.</p> <p>Эти методы основаны на процессе гибридизации нуклеиновых кислот. Гибридизация <i>in situ</i> основана на взаимодействии одностранных последовательностей экзогенной ДНК, меченной флюорохромами (флюоресцирующими веществами), — ДНК пробы, и исследуемой ДНК. Разрешающая способность молекулярно-цитогенетических методов определяется минимальным размером последовательности хромосомной ДНК (количеством нуклеотидов), которую возможно регистрировать с помощью микроскопа или другой системы детекции. В качестве стандарта при молекулярно-цитогенетическом анализе используются классические цитогенетические методы.</p> <p>1. Метод FISH в различных его вариациях будет применяться для анализа случаев хромосомного мозаицизма с небольшим клоном аномальных клеток; определения происхождения и генетического состава дополнительных маркерных хромосом; идентификации хромосом, вовлеченных в сложные перестройки при участии 3-х и более хромосом; идентификации теломерных и субтеломерных моносомий/трисомий; уточнения точек разрыва и потерь генетического материала на хромосомном и субхромосомном уровнях в</p>

	<p>случае сложных хромосомных аномалий; молекулярного изучения хромосомных вариантов.</p> <p>2. Термин «молекулярное кариотипирование» является наиболее корректным для обозначения сканирования генома при использовании молекулярных подходов к анализу его структурных вариаций (хромосомный микроматричный анализ - ХМА). Молекулярное кариотипирование находит своё применение в области онкоцитогенетики и диагностики хромосомных микроаббераций у детей с умственной отсталостью. Оно позволяет с высокой эффективностью определить потерю (делеция) или приобретение (дупликация) последовательностей хромосомной ДНК размером менее одного млн пар нуклеотидов (геномные аномалии), а также, так называемые, CNV – вариации числа копий последовательности ДНК.</p> <p>Проведение молекулярного кариотипирования при наличии у детей недифференцированных форм умственной отсталости, учитывая результаты цитогенетического исследования, будет способствовать уточнению точек разрыва при структурных перестройках хромосом; определению происхождения маркерных хромосом; исключению или выявлению геномных аномалий при нормальном кариотипе, в том числе CNV; дает возможность обнаружения эпигеномных изменений, таких как потеря гетерозиготности, унипарентальная дисомия.</p> <p>Алгоритм проведения молекулярно-цитогенетических исследований с последующим применением биоинформатических методов у детей с умственной отсталостью позволит в дальнейшем проводить эффективное медико-генетическое консультирование, пренатальную диагностику, в отдельных случаях и персонализированную лечебную коррекцию.</p>
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная, в рамках клинической апробации
Условия оказания медицинской помощи (например, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Стационарная
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Цитогенетическое исследование (кариотип)
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Пациенты в возрасте от 18 месяцев до 14 лет (включительно) обоих полов
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых	<p>При клинико-генетическом обследовании детей с недифференцированными формами умственной отсталости одним из первых методов генетических исследований является цитогенетический анализ.</p> <p>Метод сравнительного анализа: цитогенетическое исследование (кариотип).</p> <p>Этот метод будет включать в себя культивирование <i>in vitro</i> лимфоцитов периферической крови с целью</p>

рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА)

получения препаратов метафазных хромосом и последующим применением дифференциального окрашивания хромосом по длине для исследования кариотипа с помощью светового микроскопа при увеличении $\times 1125$. Данный комплекс приемов имеет широкое распространение в связи с тем, что в течение долгих лет он представлял собой практически единственный способ идентификации хромосомных (геномных) аномалий. Существует несколько типов дифференциального окрашивания хромосом по длине. Они определяют единую линейную дифференциацию структуры хромосом в метафазе митоза, при этом каждый метод окрашивания имеет свои характерные особенности, и существует в нескольких модификациях. Следует отметить, что они не являются альтернативными. Будет применяться метод дифференциального окрашивания хромосом с помощью G-окрашивания. Этот метод базируется на предварительной обработке препаратов хромосом перед окраской и на использовании нефлюоресцентных красителей или их смесей. Предварительная обработка связана с инкубацией в солевых растворах и в растворах протеолитических ферментов (взаимодействующих, по-видимому, с белковой компонентой хроматина). Идентификацию хромосом обеспечивает чередование темно и светло окрашенных полос. По числу, величине и расположению полос (сегментов) можно определить изменения в хромосомном наборе (кариотипе). Число полос на гаплоидный кариотип при G-окрашивании варьирует, но в настоящей работе будет не менее 550, а на стадии прометафазы будет достигать 1250 полос. Будет также использован метод C-окрашивания, с помощью которого анализируются гетерохроматиновые, в основном, околоцентромерные участки. Применение C-окрашивания также необходимо при идентификации хромосомных аномалий или дифференциации между хромосомными мутациями и морфологическими особенностями хромосом.

Частота применения – 1 раз.

Форма оказания медицинской помощи с применением метода – плановая. Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода – ОМС. Уровень оказания медицинской помощи с применением метода – стационарная.

Источники финансирования – ОМС или ВМП в ОМС. Метод цитогенетического кариотипирования имеет широкое распространение во всех медико-генетических центрах и консультациях как государственных, так и коммерческих медицинских учреждений. В этом его преимущество. Недостатком предлагаемого метода является его ограниченная разрешающая способность.

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
<p>Распространенность в РФ заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения</p>	<p>В показателях распространенности умственной отсталости в разных странах и даже в отдельных районах одной и той же страны отмечаются значительные колебания. Это может отражать и реальное число больных в том или ином регионе мира, но следует указывать основные причины таких различий: степень выявляемости больных, разные критерии диагностики умственной отсталости, культуральные особенности того или иного общества и вытекающие из этого системы обучения и воспитания.</p> <p>В материалах ВОЗ, относящихся к середине XX века, распространенность умственной отсталости в мире характеризовалась пораженностью 1-3% населения всех возрастов.</p> <p>Так в США насчитывается около 2 млн. человек с умственной отсталостью.</p> <p>Распространенность умственной отсталости в России составляет 608,1 на 100000 населения (0,6%) по состоянию на 1997 г. С 1991 г. по 1995 г. произошло увеличение умственной отсталости в абсолютных цифрах на 17,2% и в интенсивных — на 14,7%. В основном этот рост происходит за счет наименее легких форм. В 2006 г. распространенность умственной отсталости составила 686,6 на 100000 населения, а в 2015г. в популяции детей до 17 лет включительно, подвергшихся действию радиационного фактора после аварии на ЧАЭС, распространенность недифференцированной умственной отсталости составила 4,2%</p> <p>В настоящее время имеет место генетическое обоснование увеличения абсолютного числа больных с умственной отсталостью в популяции.</p>	<p>13, 14</p>
<p>Заболеваемость в РФ (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения</p>	<p>Заболеваемость характеризуется показателем 0,39%. Первичная заболеваемость выросла за период 1991-1995 г.г. на 17,2% в абсолютных показателях и на 14,7% в интенсивных.</p> <p>За период с 1991 г. по 2000 г. число впервые выявленных умственно отсталых детей и подростков в России возросло с 77,6 до 139,8 на 100000 детского населения.</p> <p>В США заболеваемость доходит до 1 млн. человек.</p>	<p>13,14</p>
<p>Смертность в РФ от заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации,</p>	<p>Нет данных</p>	

на 100 тыс. населения		
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию, на 10 тыс. населения	Больные с умственной отсталостью составляют значительную часть лиц, признанных инвалидами по психическому заболеванию (31,3%), причем число их возросло в 1985-1995 г.г. на 39%, а число больных, впервые признанных инвалидами, - на 112%.	13,14
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	Наибольшей угрозой здоровью детского населения, подвергшегося радиационному воздействию или родившихся от облученных родителей после аварии на ЧАЭС, является риск развития стохастической радиационно-индуцированной патологии: генетических заболеваний, недифференцированной умственной отсталости, злокачественных новообразований и др. В результате аварии на ЧАЭС в РФ было загрязнено 14 административных территорий с общим количеством детского населения около 1 миллиона человек. Согласно положениям МКРЗ эти эффекты могут быть функцией дозы при любой сколь угодно малой ее величине. Стохастические эффекты, которые связывают с воздействием ионизирующей радиации, возникают в виде мутаций, затем экспрессируются как скрытые повреждения генома в клинические проявления. К медико-биологическим предикторам, связанным с воздействием ионизирующего излучения в диапазоне малых доз (до 100-200 мЗв) относятся: геномная нестабильность, хромосомные aberrации, генные и хромосомные мутации, изменение репарации повреждений ДНК. Основной причиной умственной отсталости в большинстве стран мира является повышение мутаций вследствие ухудшения общей экологической ситуации и особенно ее обострения в отдельных регионах мира. Повреждающие факторы из-за загрязнения окружающей среды могут действовать и непосредственно на плод (например, ионизирующая радиация), обуславливая частоту его внутриутробного поражения.	5,16
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	Метод для сравнительного анализа «Цитогенетическое исследование (кариотип)» Код медицинской услуги (МУ) - А12.05.013. Метод сравнения включает культивирование лимфоцитов периферической крови <i>in vitro</i> с целью получения препаратов метафазных хромосом	
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках	Методы, предлагаемые в ходе проведения апробации: идентификация генов методом FISH, полное геномное сканирование ДНК с биоинформатикой применяются в ограниченном числе медицинских (коммерческих) организаций. Однако, эти методы обладает высокой	

клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	информативностью и разрешающей способностью	
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты	Предлагаемые к проведению клинической апробации методы позволяют верифицировать клинический диагноз у обследованных пациентов на основе хромосомных и генных нарушений, дадут возможность определения происхождения и генетического состава дополнительных маркерных хромосом, выявления геномных аномалий и эпигеномных изменений. Внедрение данных методов позволит зарегистрировать заболевания уже в качестве дифференцированных форм умственной отсталости путем регистрации в OMIM и других международных информационных системах. Внедрение методов позволит снизить их себестоимость и уменьшить бюджетные затраты на дополнительные обследования пациентов.	

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Диагностика недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флуоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением	
Страна-разработчик метода	«Рождение» медицинской цитогенетики относится к 1956 г., когда был описан нормальный хромосомный набор человека – 46 хромосом (авторы: Джо Нин Тжио, Albert Levan). «Рождение» молекулярной цитогенетики относится к 1980-м годам (метод FISH).	10,11,22,25
История создания метода	Умственная отсталость является общей	1, 10, 11, 22, 25

<p>(коротко) с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>проблемой педиатрических учреждений. Для клинического исследования у детей в США и Канаде используется обновленный протокол, по которому врачи должны следовать при этиопатогенетическом исследовании умственной отсталости. Методы молекулярно-цитогенетической диагностики включают: идентификацию генов методом флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i> (FISH) – относительно легкий, быстрый и хорошо воспроизводимый метод. Метод дает возможность определения микрохромосомных перестроек (делеций, дупликаций, инверсии, инсерций). Полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования (SNParray) с биоинформатикой – серьезный медицинский инструмент, который позволяет диагностировать наследственные болезни. Полное геномное сканирование – не медицинский анализ, это способ получения генетической информации, инструмент для выявления причины наследственного заболевания. Методы основаны на процессе гибридизации нуклеиновых кислот на основе хромосомных микрочипов. Ключевые элементы включают хромосомный микрочип, хромосомное тестирование ДНК, fra-X.</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>Методы, предлагаемые в ходе проведения апробации и в России, применяются в ограниченном числе медицинских, преимущественно коммерческих организаций. В США и Канаде применение более широкое в связи с наличием более широких финансовых возможностей. Однако, метод полного геномного сканирования ДНК в этих странах будет более интенсивно использоваться, когда тесты станут более доступными и менее затратными. В России методы FISH и полного геномного сканирования ДНК для диагностики недифференцированной умственной отсталости у детей из территорий, загрязненных радионуклидами, ранее практически не применялись; впервые использованы в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева в отделе радиационной экопатологии детского возраста для выявления значимости радиационного фактора в этиопатогенезе этого заболевания (генных мутаций и хромосомных aberrаций).</p>	<p>1, 22, 25</p>

<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Проведение молекулярного кариотипирования при наличии у детей недифференцированных форм умственной отсталости будет способствовать уточнению точек разрыва при структурных перестройках хромосом; определению происхождения маркерных хромосом; исключению или выявлению геномных аномалий при нормальном кариотипе, в том числе CNV; дает возможность обнаружения эпигеномных изменений.</p> <p>Алгоритм проведения молекулярно-цитогенетических исследований с последующим применением биоинформатических методов у детей с умственной отсталостью позволит в дальнейшем проводить эффективное медико-генетическое консультирование и пренатальную диагностику.</p>	
<p>Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой</p>	<p>Метод, планируемый к апробации, обладает высокой информативностью и разрешающей способностью, однако в настоящее время ограничен в применении в связи с высокой стоимостью.</p>	

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

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. Балева Л.С., Бондаренко Н.А., Демидова И.А., Колотий А.Д., Юров И.Ю., Ворсанова С.Г. Микроделеция хромосомы у ребенка, родившегося от облученных родителей: применение молекулярно-цитогенетической диагностики. Росс. Вестн. перинатол. и педиатрии. 2012.- №1.-С. 66-69. (ИФ=0,93).
2. Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС. Росс. Вестн. перинатол. и педиатрии. 2016. -. 61, № 3. - С. 87-94. (ИФ=0,93).
3. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Оценка генетических нарушений у детей с умственной отсталостью, рожденных у облученных родителей, проживающих в радиационно-загрязненных регионах. Сборник статей (электронный ресурс) VI Международной очно-заочной научно-практической конференции «Экология XXI века: синтез образования и науки» 18-21 мая 2020 года, г. Челябинск, 2020. – С. 121-126.
4. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Сафонова М.П. Результаты эпидемиологического мониторинга формирования врожденных аномалий (пороков) развития в когортах и поколениях детей, рожденных у облученных родителей. Сборник статей международной научно-практической конференции «Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность» 21-24 сентября (14-17 сентября) 2020. Севастополь, 2020.- С. 92-96.

5. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей – актуальная проблема современности. Росс. Вестн. перинатол. и педиатрии. 2019. -. 64, № 1. - С. 7-14. (ИФ=0,93).
6. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Егорова Н.И. Медико-биологический мониторинг состояния здоровья поколений населения из регионов радионуклидного загрязнения. Сборник статей международной научно-практической конференции «Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность». 23-26 сентября. Севастополь, 2019.- С. 215-222.
7. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Экологическая педиатрия – актуальная проблема современности. Росс. Вестн. перинат. и педиатрии. 2020.- Т.65, №6. – С.6-12 (ИФ=0,93).
8. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Юров И.Ю. Алгоритм диагностики Х-сцепленных форм умственной отсталости у детей. Росс. Вестн. перинатол. и педиатрии. 2016. -Т. 61, № 5. - С. 34-41. (ИФ=0,93).
9. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н.. Медицинская цитогенетика. Медпрактика-М, 2006.
10. Кибанов М., к.б.н. Лекция прочитана в рамках проекта genschool.ru, октябрь 2016 г. Цитогенетические методы: кариотипирование, FISH <http://genschool.ru/wa-data/public/site/1.8...>
11. Коновалов Ф.Ф. Лаборатория клинической биоинформатики — независимая группа экспертов по интерпретации генетической информации. Интервью <https://clinbio.ru/#services> 2018г.
12. Макаров Игорь Владимирович. Умственная отсталость у детей и подростков. Клинические рекомендации (протокол лечения) ФГБУ «С-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. 2015г. 30 с.
13. Мариничева Г.С., Вроно М.Ш. Умственная отсталость. Невромед-медцентр. <https://www.doctor.nevromed.ru>
14. Михейкина О.В. Эпидемиология умственной отсталости (обзор литературы). Обозрение психиатрии и медицинской психологии 2012.- №3. – С.24-33.
15. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Юров И.Ю., Сухоруков В.С., Карахан Н.М. Варианты фетального радиационного синдрома у детей, рожденных от облученных родителей. XVII Российский Конгресс с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва, октябрь 2018. Росс. Вестн. перинатол. и педиатрии. 2018. – Т. 63, №4. – С. 283-284 (ИФ=0,93).
16. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите. (МКРЗ). Пер с англ. /Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Изд.ООО ПКФ «Алана», 2009.ISBN 978-5-9900350-6-5.
17. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Бачило Е.В., Исмаилова А.С. Эпидемиология нарушений психического развития в детском возрасте. Российский психиатрический журнал. 2015. Т. 45, № 6- С. 1-16.
18. Aghajanyan A., Kuzmina N., Sipyagina A., Baleva L., Suskov I. Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2011. -V. 52. № 7. -P. 538-546. ИФ - 2,6.
19. Baleva L.S., Sipyagina A.E., Potrokhova E.A., Safonova M.P., Karakhan N.M. Results estimation of biomedical stochastic pathology parameters in people's generations from the radionuclide contaminated regions. J. Scien. Disc. 2020.- V.43, N 1. – P.14-18 [Балева Л.С., Сипягина А.Е., Потрохова Е.А. Сафонова М.П., Карахан Н.М. Оценка результатов медико-биологических показателей стохастической патологии в поколениях населения из регионов радионуклидного загрязнения. [Rus].
20. Baleva L.S., Yakovleva I.N., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Karpeeva E.E., Buyankin V.M., Suskova V.S. Clinical immunological disorders in children from various observation cohorts subject to radiation factor at various ontogenesis' stages. Глава в книге: The Lessons of Chernobyl: 25 Years Later. Burlakova E.B., Naidich V.I. Moscow, 2012. С. 15-31.

21. Baleva L.S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M., Potrokhova E.A., Safonova M.P. Characteristics of somatic mutagenesis in children fathers-liquidators of the Chernobyl accident to identify high-risk groups of carcinogenesis. Family research. Znanstvena misel.- 2021. - № 58. – P.23-29. [Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Потрохова Е.А., Сафонова М.П. Характеристика соматического мутагенеза у детей отцов - ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС для определения групп высокого риска канцерогенеза. Семейное исследование]. Научная мысль. Словенский научный журнал. – 2021. - № 58. – С.23-29. (IF – SJIF = 5,49).
22. Belanger S.A, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. Paediatrics and Child Health. 2018. С.403-410.
23. Gardner VcKinlay R.J., Sutherland Grant.R., Shaffer L.G. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. Oxford University Press, New York.
24. Lozier E.R., Konovalov F.A., Kanivets I.V., Pyankov D.V., Koshkin P.A., Korostelev S.A., Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakusheva E.N., Kuchina A.E. De novo nonsense mutation in WHSC1 (NSD2) in patient with intellectual disability and dysmorphic features. J. Human Genetics. 2018. № 6/н. - P. 919-922.
25. Moeschler J.B., Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or glob developmental delays/ Pediatrics. 2014.-V 134, N3. P. 903-918.
26. Sipyagina A.E., Baleva L.S., Karakhan N. M., Sukhorukov V.S. Role of Postradiation Genome Instability in Evaluating the Development of Radiation-Determined Pathology in Children After the Chernobyl Accident and Investigation Perspectives. AASCIT J.of Medicine, 2015:1(2); 18-22. ИФ - 0,53.
27. Sipyagina A.E., Baleva L.S., Karakhan N.M., Yablonskaya M.I., Sharygin V.L. Characteristic of cytogenetic's changes in F0-F1 habitants generations in radiation-polluted regions. J.Scienc. Disc. (Ches. Resp., Prague). 2021. – V.53, N1. P.3-6. [Сипягина А.Е., Балева Л.С., Карахан Н.М., Яблонская М.И., Шарыгин В.Л. Характеристика цитогенетических изменений в поколениях F0-F1, проживающих в загрязненных радионуклидами регионах].
28. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Юров Ю.Б. Методы изучения генома человека. /В кн.: Классическая клиническая цитогенетика. //Под ред.: Ворсановой С.Г., Юрова И.Ю., Юрова Ю.Б. (учебное пособие). М., 2021.- С.127-146.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода - нет

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: Практическое применение метода диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флуоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности

1. Сравнить безопасность метода диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флуоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет

- включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением,
2. Сравнить клиническую эффективность метода диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации *in situ*-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением,
 3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации *in situ*-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением,
 4. Определить показания для использования молекулярно-генетического метода верификации диагноза недифференцированной умственной отсталости у детей, проживающих в территориях, загрязненных радионуклидами.
 5. Разработать критерии значимости радиационного фактора в этиопатогенезе развития недифференцированной умственной отсталости у детей, проживающих в территориях, загрязненных радионуклидами, на основе молекулярно-генетических исследований.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Полное геномное сканирование ДНК с целью выявления однонуклеотидных полиморфизмов представляет собой новый метод, который осуществляется на специальных платформах – микрочипах и отличается высокой производительностью, поскольку позволяет одновременно анализировать большой объем информации [1,28]. Анализ всего генома и определенных участков хромосом с помощью статистических методов позволяет связать их с определенными заболеваниями. Выявленный спектр нарушений генома является и биоиндикатором генотоксического воздействия радиации и может свидетельствовать о развитии функционального дисбаланса клеток организма. Вероятно, в ближайшие 5-10 лет такой подход получит широкое распространение среди исследователей, изучающих мутагенез и взаимодействие факторов наследственности и окружающей среды. Предложенные в клинической апробации методы безопасны при их применении, так как проводятся *in vitro*.

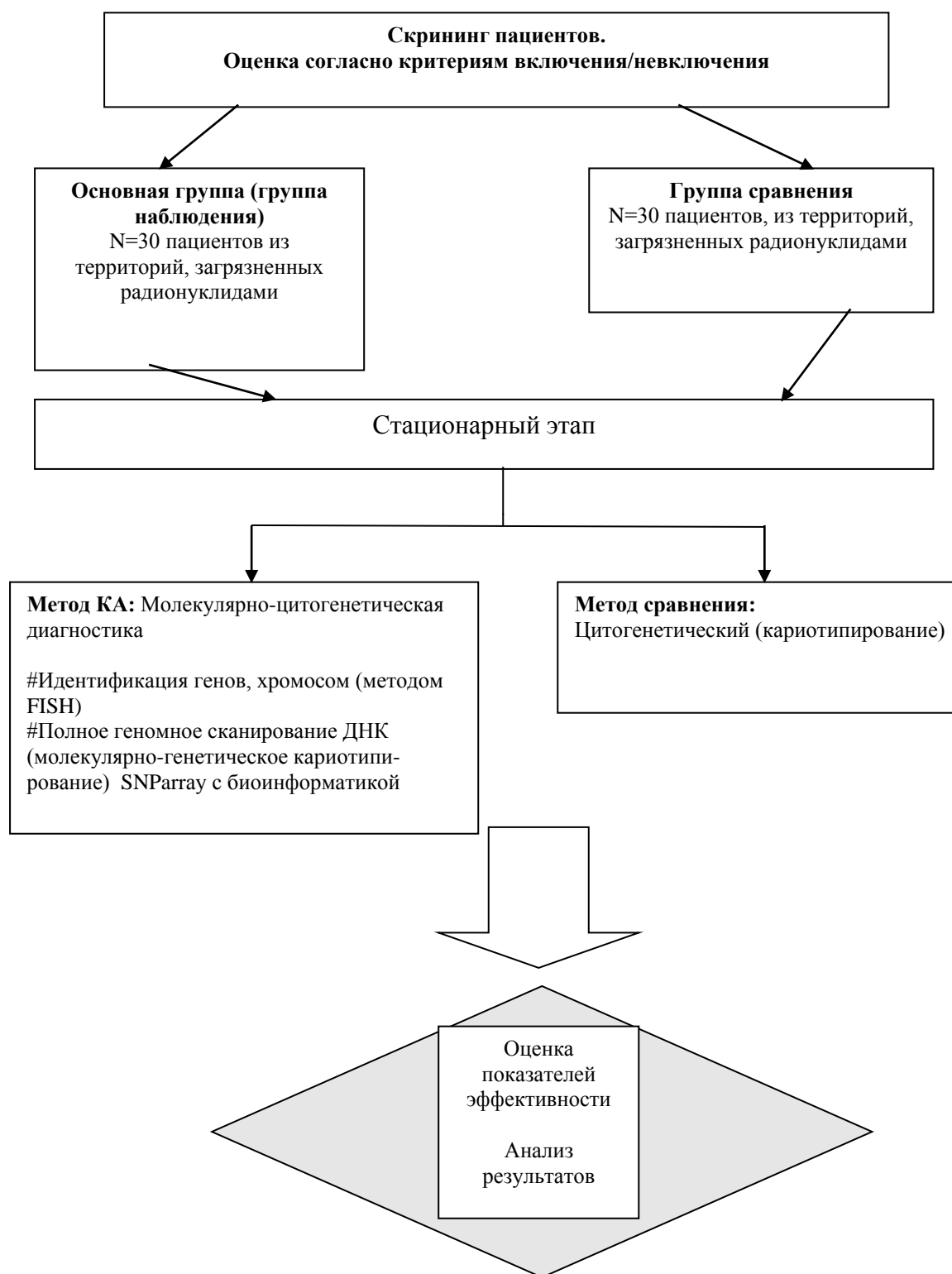
Проведенные нами ранее предварительные исследования с использованием метода [1,27] позволило подтвердить имеющиеся заключения Публикации 103 МКРЗ [16] о преобладании полигенных изменений у лиц, подвергшихся действию радиационного фактора, и могут возникать в 1, 2, 3 поколениях детей, рожденных от облученных родителей (Указ Президента РФ от 26.12.2012).

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

№	Параметр
1	Частота верификации причин умственной отсталости по сравнению с методом сравнения.
2	Частота выявленных изменений кариотипа при цитогенетическом кариотипировании (выраженность нестабильности хромосом) по сравнению с методом сравнения.

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



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

При поступлении в клинику детей с недифференцированной умственной отсталостью проводится клиническое обследование с целью определения аномалий и функционального состояния органов и систем, что важно в дальнейшем для анализа результатов молекулярно-цитогенетической диагностики. Клиническое обследование включает в себя:

консультация врачей: генетика, невролога, офтальмолога, отоларинголога, проводится комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, включая мочевую систему, обследование сердца (ЭКГ, эхокардиография), нервной системы (ЭЭГ, МРТ артерий головного мозга), УЗИ щитовидной и паращитовидной желез, учитывая, что дети из региона с повышенной радиационной нагрузкой, лабораторное обследование для выявления нарушений со стороны функции печени, почек, щитовидных желез.

Молекулярно-цитогенетическая диагностика: 1– идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH); 2 – полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования (SNParray) с биоинформатикой. Эти методы основаны на процессе гибридизации нуклеиновых кислот. Гибридизация *in situ* основана на взаимодействии одностранных последовательностей экзогенной ДНК, меченной флюорохромами (флюоресцирующими веществами), — ДНК пробы, и исследуемой ДНК. Разрешающая способность молекулярно-цитогенетических методов определяется минимальным размером последовательности хромосомной ДНК (количеством нуклеотидов), которую возможно регистрировать с помощью микроскопа или другой системы детекции. В качестве стандарта при молекулярно-цитогенетическом анализе используются классические цитогенетические методы.

1. **Метод FISH** в различных его вариациях будет применяться для анализа случаев хромосомного мозаицизма с небольшим клоном аномальных клеток; определения происхождения и генетического состава дополнительных маркерных хромосом; идентификации хромосом, вовлеченных в сложные перестройки при участии 3-х и более хромосом; идентификации теломерных и субтеломерных моносомий/трисомий; уточнения точек разрыва и потерь генетического материала на хромосомном и субхромосомном уровнях в случае сложных хромосомных аномалий; молекулярного изучения хромосомных вариантов.

2. Термин «**молекулярное кариотипирование**» является наиболее корректным для обозначения **сканирования генома** при использовании молекулярных подходов к анализу его структурных вариаций (хромосомный микроматричный анализ - ХМА). Молекулярное кариотипирование находит своё применение в области онкоцитогенетики и диагностики хромосомных микроаббераций у детей с умственной отсталостью. Оно позволяет с высокой эффективностью определить потерю (делеция) или приобретение (дупликация) последовательностей хромосомной ДНК размером менее одного млн пар нуклеотидов (геномные аномалии), а также, так называемые, CNV – вариации числа копий последовательности ДНК. Проведение молекулярного кариотипирования при наличии у детей недифференцированных форм умственной отсталости, учитывая результаты цитогенетического исследования, будет способствовать уточнению точек разрыва при структурных перестройках хромосом; определению происхождения маркерных хромосом; исключению или выявлению геномных аномалий при нормальном кариотипе, в том числе CNV; дает возможность обнаружения эпигеномных изменений, таких как потеря гетерозиготности, унипарентальная дисомия.

Алгоритм проведения молекулярно-цитогенетических исследований с последующим применением биоинформатических методов у детей с умственной отсталостью позволит в дальнейшем проводить эффективное медико-генетическое консультирование, пренатальную диагностику, в отдельных случаях, и персонализированную лечебную коррекцию.

Метод сравнительного анализа: **цитогенетическое исследование (кариотип)**. Этот метод будет включать в себя культивирование *in vitro* лимфоцитов периферической крови с целью получения препаратов метафазных хромосом и последующим применением дифференциального окрашивания хромосом по длине для исследования кариотипа с помощью светового микроскопа при увеличении x1125. Существует несколько типов дифференциального окрашивания хромосом по длине. Будет применяться метод дифференциального окрашивания хромосом с помощью G-окрашивания. Этот метод базируется на предварительной обработке препаратов хромосом перед окраской и на использовании нефлюоресцентных красителей или их смесей. Предварительная обработка

связана с инкубацией в солевых растворах и в растворах протеолитических ферментов (взаимодействующих, по-видимому, с белковой компонентой хроматина). Идентификацию хромосом обеспечивает чередование темно и светло окрашенных полос. По числу, величине и расположению полос (сегментов) можно определить изменения в хромосомном наборе (кариотипе). Число полос на гаплоидный кариотип при G-окрашивании варьирует, но в настоящей работе будет не менее 550, а на стадии прометафазы будет достигать 1250 полос. Будет также использован метод C-окрашивания, с помощью которого анализируются гетерохроматиновые, в основном, околоцентромерные участки. Применение C-окрашивания также необходимо при идентификации хромосомных аномалий или дифференциации между хромосомными мутациями и морфологическими особенностями хромосом.

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

Продолжительность клинической апробации – 3 года (2022-2024 г.г.).

Планируется включить в исследование 30 пациентов, средняя продолжительность наблюдения 1 пациента составляет 7 дней.

Состоит из следующих этапов:

- 1 этап – скрининг пациента, оценка критериев включения и невключения;
- 2 этап – выполнение протокола клинической апробации (срок госпитализации и обследования – 7 дней);
- 3 этап – анализ полученных данных.

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

1. Степень выраженности умственной отсталости (IQ) (группы наблюдения и сравнения)
2. Наличие врожденных аномалий (пороков) развития (группы наблюдения и сравнения)
3. Наличие и количество хромосомных aberrаций при проведении FISH метода (в группе наблюдения)
4. Наличие генных и хромосомных, CNV изменений при полном геномном сканировании ДНК (в группе наблюдения)
5. Наличие изменений кариотипа при цитогенетическом кариотипировании (выраженность нестабильности хромосом)

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Недифференцированная (неуточненная) умственная отсталость. Воздействие радиационного загрязнения.
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	F79 Z58.4
Пол пациентов	Женский, мужской
Возраст пациентов	От 18 месяцев до 14 лет (включительно)

Другие дополнительные сведения	Нет
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии не включения пациентов

№	Критерий не включения пациентов
1	Возраст пациентов до 18 месяцев или старше 14 лет
2	Пациенты, проживающие в территориях, не загрязненных радионуклидами
3	Беременность у матерей пробандов протекала в территориях, не загрязненных радионуклидами.
4	Наличие других экопатогенных и профессиональных вредностей у родителей до и/или во время беременности матери пробанда

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отказ от проведения исследования, в т.ч. от венопункции или другого необходимого метода обследования	В течение пребывания пациента в стационаре
2	Наличие аллергических реакций у пациентов в процессе обследования	В течение пребывания пациента в стационаре
3	Наличие острых инфекционных заболеваний у пациентов в процессе обследования	В течение пребывания пациента в стационаре

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная в том числе высокотехнологичная медицинская помощь.

Форма оказания медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: Стационарно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1-ый этап				
1.1.	B01.047.007	Осмотр врача педиатра приемного отделения	1	Характеристика общесоматического состояния
1.2.	B01.031.005.001	Пребывание и лечение пациента в палате стационара с ежедневным осмотром врача, наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала, питанием. (1к/д)	7	Динамика общесоматического состояния
1.3.	B03.080.003	Пребывание взрослого с ребенком в стационаре (1 к/д) (с учетом НДС)	7	Для обеспечения ухода за ребенком-инвалидом и до 3-х летнего возраста
1.4.	B01.006.001.002	Консультация врача генетика, доктора медицинских наук (д.м.н.), профессора	1	Диагностика наследственных

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1-ый этап				
		первичная		болезней
1.5.	B01.023.001.001	Консультация врача невролога кандидата медицинских наук (к.м.н.), первичная	1	Диагностика поражения нервной системы
1.6	B01.029.001	Консультация врача офтальмолога первичная	1	Диагностика поражения глаз
1.7.	B01.028.001	Консультация врача оториноларинголога первичная	1	Диагностика поражения ЛОР-органов
1.8.	B01.003.001	Осмотр, консультация врача анестезиолога-реаниматолога, первичный	1	Для проведения МРТ головного мозга у детей-инвалидов и детей до 5 лет.
1.9.	B01.003.004.012.004	Масочный ингаляционный наркоз до 30 минут при проведении диагностических исследований	1	Для проведения МРТ головного мозга у детей-инвалидов
1.10.	A04.16.001.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и УЗИ почек	1	Для диагностики наличия структурных аномалий и пороков развития
1.11.	A04.28.002.003	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	1	Для диагностики наличия структурных аномалий и пороков развития
1.12.	A05.10.006	Электрокардиография (ЭКГ)	1	Для диагностики состояния сердца
1.13.	A05.23.001.001	Электроэнцефалография (ЭЭГ) с нагрузочными пробами	1	Функциональная активность гол.мозга
1.14.	A05.23.001.002	Электроэнцефалография (ЭЭГ) с нагрузочными пробами детям до 7 лет	1	Функциональная активность гол.мозга
1.15.	A04.10.002	Эхокардиография	1	Для диагностики наличия структурных аномалий и пороков развития
1.16.	A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез (с доплерографией)	1	Структурное и морфологическое состояние щитовидной и паращитовидной желез
1.17.	A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	1	Для диагностики наличия структурных аномалий и пороков развития
1.18.	A05.12.004.001	Магнитно-резонансная томография артерий головного мозга	1	Для диагностики наличия структурных аномалий и пороков развития
1.19.	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	Характеристика соматического состояния пациента
1.20.	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	2	Для обеспечения проведения исследования крови
1.21.	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови (венозная кровь)	1	Исследование нарушений обмена углеводов
1.22.	A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	Биохимическое исследование крови
1.23.	A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	Биохимическое

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1-ый этап				
				исследование крови
1.24.	A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	Исследование функции почек
1.25.	A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	Исследование нарушений обмена нуклеотидов
1.26.	A09.05.019	Исследование уровня креатинина в крови	1	Исследование функции почек
1.27.	A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	1	Исследование липидного обмена
1.28.	A09.05.027	Исследование уровня липопротеинов высокой плотности	1	Исследование липидного обмена
1.29.	A09.05.028	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности	1	Исследование липидного обмена
1.30.	A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови	1	Исследование липидного обмена
1.31.	A09.05.041	Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ)	1	Исследование функции печени
1.32.	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ)	1	Исследование функции печени
1.33.	A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	Исследование функции поджелудочной железы
1.34.	A09.05.039	Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	1	Исследование энергетического обмена
1.35.	A09.05.043	Определение активности креатинкиназы в крови	1	Исследование энергетического обмена
1.36.	A09.05.046	Определение активности щелочной фосфатазы в крови	1	Исследование метаболической активности фосфорилирования
1.37.	A09.05.180	Определение активности панкреатической амилазы в крови	1	Исследование функции поджелудочной железы
1.38.	A12.05.011	Исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС)	1	Исследование гематологического статуса
1.39.	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	Исследование функции печени
1.40.	A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	Исследование функции печени
1.41.	A09.05.007	Исследование уровня железа сыворотки крови	1	Исследование гема и обмена железа
1.42.	A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	Исследование кальций-фосфорного обмена
1.43.	A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1	Исследование фосфорно-кальциевого обмена
1.44.	A09.05.274	Исследование уровня цинка в крови	1	Исследование микро-элементного обмена
1.45.	A09.05.181	Исследование уровня меди в крови	1	Исследование микро-элементного обмена
1.46.	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Состояние мочевыделительной системы

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1-ый этап				
1.47.	A09.05.061	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови	1	Исследование тиреоидного профиля
1.48.	A09.05.065	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови	1	Исследование тиреоидного профиля
1.49.	A09.05.063	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови	1	Исследование тиреоидного профиля
1.50.	A12.06.045	Исследование антител к тиреопероксидазе (ТПО) в крови	1	Исключение наличия аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза
1.51.	A12.06.017	Исследование антител к тиреоглобулину (ТГ) в сыворотке крови	1	Исключение наличия аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза
2-ой этап				
2.1.	A12.05.056.00 1	Идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH)	1	Исследование хромосомных aberrаций
2.2.	A12.05.056.00 2	Плное геномное сканирование ДНК	1	Исследование молекулярно-генетического кариотипа

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

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания — отсутствуют.

Перечень используемых биологических материалов - отсутствуют

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека - отсутствуют

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
1. Частота верификации умственной отсталости у детей.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1	Частота выявления изменений кариотипа.

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1	Частота верификации умственной отсталости у детей с помощью метода клинической апробации по сравнению с методом сравнения, будет больше, чем у 70% пациентов.	Количество выявленных вариантов недифференцированной умственной отсталости: больше, чем в методе сравнения на 10% и более – 2 балла, сопоставимо с методом сравнения от 0–10% – 1 балл, меньше, чем в методе сравнения на 5% – 0 баллов.	После завершения исследования.
2	Частота выявления изменений кариотипа у детей в группе наблюдения по сравнению с методом сравнения будет больше, чем у 70 % пациентов	Больше, чем в методе сравнения на 5%–2 балла. Сопоставимо с методом сравнения от 0–5%–1 балл, менее чем в методе сравнения на 5%–0 баллов.	После завершения исследования.

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.

Статистическая обработка результатов исследования в двух группах испытуемых пациентов (первая группа – группа наблюдения (30 человек), вторая группа – группа сравнения (30 человек)) будет проведена с применением общепринятых методов вариационной статистики, корреляционного и дискриминантного анализа. Доверительный интервал для средних величин в каждой группе по всем необходимым параметрам будет вычисляться при $\alpha = 0.05$. Будут использоваться пакеты стандартных статистических программ «Statgraf» и Excel 7.0. Для оценки достоверности различий предполагается использование критерия Стьюдента (t -критерия), непараметрический критерий – «хи-квадрат».

Критерий Стьюдента – это параметрический критерий различия, служащий для проверки гипотезы о достоверности или недостоверности различия между двумя средними значениями. Этот критерий применяется для количественных параметров.

Предполагается в случае отклонения исходных данных от нормального закона распределения применение критерия Фишера. Подходит для сравнения малых выборок.

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

Расчет выборки был произведен на основании данных о количестве детей, страдающих недифференцированной умственной отсталостью. По данным литературы критерий эффективности (КЭ) при оценке применения нового метода составляет не менее 70%, тогда как в группе сравнения – не более 30%. При принятии уровня альфа 5% (мощность бета 1 – 90%) и уровня достоверности 90% [<https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority>], необходимо включение в протокол 28 пациентов, однако учитывая вероятность выбывания около 7% пациентов, включаем в клиническую апробацию 30 пациентов: в 2022 году - 5 пациентов, 2023 году - 15 пациентов, 2024 году - 10 пациентов. Метод сравнения будет использован у 30 детей с недифференцированной умственной отсталостью за счет средств ОМС.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, текущей стоимости медицинских изделий и реактивов, применяемых при апробации. Стоимость 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:

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Стационарный этап						
1.1.	Осмотр врача педиатра приемного отделения	1000,00	1	1	1000,00	Прейскурант ОСП НИКИ педиатрии
1.2.	Пребывание и лечение пациента в палате стационара с ежедневным осмотром врача, наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала, питанием. (1к/д)	3500,00	7	1	24500,00	

1.3.	Пребывание взрослого с ребенком в стационаре (1 к/д) (с учетом НДС)	800,00	7	0,5	2800,00	Прейскурант ОСП НИКИ педиатрии
1.4.	Консультация врача генетика, доктора медицинских наук (д.м.н.), профессора первичная	5000,00	1	1	5000,00	
1.5.	Консультация врача невролога кандидата медицинских наук (к.м.н.), первичная	3300,00	1	1	3300,00	
1.6.	Консультация врача офтальмолога первичная	2600,00	1	1	2600,00	
1.7.	Консультация врача оториноларинголога первичная	2500,00	1	1	2500,00	
1.8.	Осмотр, консультация врача анестезиолога-реаниматолога, первичный	2400,00	1	1	2400,00	
1.9.	Масочный ингаляционный наркоз до 30 минут при проведении диагностических исследований	6000,00	1	1	6000,00	
1.10.	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и УЗИ почек	3500,00	1	1	3500,00	
1.11.	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	1500,00	1	1	1500,00	
1.12.	Электрокардиография (ЭКГ)	1500,00	1	1	1500,00	
1.13.	Электроэнцефалография (ЭЭГ) с нагрузочными пробами	3000,00	1	0,5	1500,00	
1.14.	Электроэнцефалография (ЭЭГ) с нагрузочными пробами детям до 7 лет	3500,00	1	0,5	1750,00	
1.15.	Эхокардиография	3800,00	1	1	3800,00	
1.16.	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез (с доплерографией)	1800,00	1	1	1800,00	
1.17.	Магнитно-резонансная томография головного мозга	7000,00	1	1	7000,00	
1.18.	Магнитно-резонансная томография артерий головного мозга	5400,00	1	1	5400,00	
1.19.	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1080,00	1	1	1080,00	
1.20.	Взятие крови из периферической вены	450,00	2	1	900,00	
1.21.	Исследование уровня глюкозы в крови (венозная кровь)	264,00	1	1	264,00	
1.22.	Исследование уровня общего белка в крови	336,00	1	1	336,00	

1.23.	Исследование уровня альбумина в крови	300,00	1	1	300,00	Прейскурант ОСП НИКИ педиатрии
1.24.	Исследование уровня мочевины в крови	264,00	1	1	264,00	
1.25.	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	264,00	1	1	264,00	
1.26.	Исследование уровня креатинина в крови	336,00	1	1	336,00	
1.27.	Исследование уровня холестерина в крови	288,00	1	1	288,00	
1.28.	Исследование уровня липопротеинов высокой плотности	300,00	1	1	300,00	
1.29.	Исследование уровня липопротеинов низкой плотности	300,00	1	1	300,00	
1.30.	Исследование уровня триглицеридов в крови	240,00	1	1	240,00	
1.31.	Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови (АСТ)	288,00	1	1	288,00	
1.32.	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ)	288,00	1	1	288,00	
1.33.	Исследование уровня амилазы в крови	360,00	1	1	360,00	
1.34.	Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	288,00	1	1	288,00	
1.35.	Определение активности креатинкиназы в крови	420,00	1	1	420,00	
1.36.	Определение активности щелочной фосфатазы в крови	288,00	1	1	288,00	
1.37.	Определение активности панкреатической амилазы в крови	360,00	1	1	360,00	
1.38.	Исследование железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС)	360,00	1	1	360,00	
1.39.	Исследование уровня общего билирубина в крови	312,00	1	1	312,00	
1.40.	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	312,00	1	1	312,00	
1.41.	Исследование уровня железа сыворотки крови	264,00	1	1	264,00	
1.42.	Исследование уровня общего кальция в крови	288,00	1	1	288,00	
1.43.	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	288,00	1	1	288,00	
1.44.	Исследование уровня цинка в крови	312,00	1	1	312,00	
1.45.	Исследование уровня меди в крови	312,00	1	1	312,00	
1.46.	Общий (клинический) анализ мочи	600,00	1	1	600,00	
1.47.	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТЗ) в	840,00	1	1	840,00	

	крови					
1.48.	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови	720,00	1	1	720,00	Прейскурант ОСП НИКИ педиатрии
1.49.	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови	636,00	1	1	636,00	
1.50.	Исследование антител к тиреопероксидазе (ТПО) в крови	984,00	1	1	984,00	
1.51.	Исследование антител к тиреоглобулину (ТГ) в сыворотке крови	744,00	1	1	744,00	
2-ой этап						
2.1.	Идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH)	10800,00	1	1	10800,00	П Прейскурант ОСП НИКИ педиатрии
2.2.	Полное геномное сканирование с биоинформатикой	60000,00	1	1	60000,00	Аукцион 2020

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке - отсутствуют

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке - отсутствуют

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) - отсутствуют

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания - отсутствуют

Иное - отсутствует

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 каждому протоколу клинической апробации	50.508
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	21.446
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3.518
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)	83.366
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	7.770
Итого:	158.838

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2022	5	794.190
2023	15	2 382.570
2024	10	1 588.380
Итого:	30	4 765.140

Ректор
 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
 Минздрава России
 28.02.2022 г.



С.А. Лукьянов

Штамп медицинской организации

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

«Диагностика недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением»

Ф.И.О.: _____

Номер пациента: _____

Номер медицинской карты стационарного больного: _____

Дата рождения: _____

Возраст: _____

Пол: _____

Диагноз клинический по МКБ: _____

Код по МКБ _____

Дата подписания информированного согласия: _____

Ф.И.О. врача: _____ **Подпись:** _____

Дата _____

Визит № 1

Дата осмотра: _____

Жалобы: _____

Анамнез заболевания _____

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания: _____

Операции, травмы: _____

Курение: _____

Аллергологический анамнез: _____

Семейный анамнез: _____

Родословная

Радиационный анамнез

Наименование	Пробанд	Мать	Отец	Сибс 1	Сибс 2
Уровень загрязнения цезием-137 места проживания					
Длительность проживания в регионе загрязнения					
Регион, в котором протекала беременность у матери					
Поглощенная доза радиации на щитовидную железу (сГр)					

Поглощенная доза радиации на все тело (мЗв)					
Проф.вредности у родителей					
Перенесенные заболевания, предшествующие беременности					

Данные объективного осмотра

Рост _____ Вес _____ ИМТ _____

Состояние _____ АД _____ ЧСС _____

Результаты клинического обследования (прилагаются): _____

Данные лабораторных, инструментальных методов исследования (прилагаются): _____

Иные необходимые данные и результаты (прилагаются): _____

Заключение: _____

Диагноз клинический по МКБ: _____

Рекомендации по ведению и лечению: _____

Ф.И.О. врача: _____ **Подпись:** _____

Дата _____

Визит №__ (последний)

Содержательная часть

Оценка согласно критериям эффективности:

1. Количество выявленных вариантов недифференцированной умственной отсталости с помощью метода клинической апробации
 - Больше, чем в методе сравнения на 10% _____
 - Сопоставимо с методом сравнения от 0–10% _____
 - Менее чем в методе сравнения на 5% _____

2. Частота выявления изменений кариотипа у детей в группе наблюдения по сравнению с методом сравнения.
 - Больше, чем в методе сравнения на 5% _____
 - Сопоставимо с методом сравнения от 0–5% _____
 - Менее чем в методе сравнения на 5% _____

Заключение:

Пациент завершил участие в клинической апробации.

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

Осложнения в ранний послеоперационный период _____

Осложнения на амбулаторном этапе _____

Направляется под наблюдение лечащего врача по месту жительства.

Выписка с рекомендациями дана пациенту на руки.

Врач специалист _____ Подпись _____

Зав. отделением _____ Подпись _____

Главный врач _____ Подпись _____

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

г. Москва

28.02.2022 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 «Диагностика недифференцированной умственной отсталости на основе молекулярно-генетических исследований (идентификация генов методом флюоресцентной гибридизации in situ-FISH и полное геномное сканирование методом молекулярного кариотипирования) у пациентов от 18 месяцев до 14 лет включительно женского и мужского пола с диагнозом: «Неуточненная умственная отсталость (F 79); Воздействие радиационного загрязнения (Z 58.4)» с целью верификации диагноза и определения значимости радиационного фактора в этиопатогенезе заболевания по сравнению с методом диагностики недифференцированной умственной отсталости на основе цитогенетического исследования (кариотип) у детей из территорий с радионуклидным загрязнением» (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 и действует до момента отзыва заинтересованными сторонами.

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



С.А. Лукьянов