

**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).** Молекулярная оценка эффективности индукционных курсов химиотерапии у больных с прогностически неблагоприятными вариантами острых лейкозов и лимфом по данным экспрессии гена *WT1*.

2. **Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).** ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

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

- Багненко Сергей Фёдорович, ректор Первого СПбГМУ имени академика И.П.Павлова;
- Афанасьев Борис Владимирович, директор НИИ Детской Онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой;

**II. Обоснование клинической апробации метода**

4. **Аннотация метода.** Одним из лучших панспецифических молекулярных маркеров опухолей, пригодных для диагностики минимальной остаточной болезни (МОБ) и рецидивов заболеваний крови опухолевой природы, является повышение экспрессия гена *WT1*. В основе метода лежит методика количественной ПЦР, а положительный эффект такого подхода в клинике доказан неоднократно [Brieger et al, 1995; Cilloni et al, 2004; Candoni et al, 2011; Kwon et al, 2012; Zhao et al, 2012; Мамаев Н.Н. и др., 2014, 2015].

Накопленный на сегодняшний день опыт, прежде всего, касается больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и миелодиспластическими синдромами (МДС), в том числе, лечеными трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [Candoni et al, 2011; Kwon et al, 2012; Zhao et al, 2012; Мамаев Н.Н. и др., 2015]. Кроме того, были опубликованы работы, касавшиеся использования данного подхода для оценки эффективности индукционных курсов химиотерапии у больных ОМЛ [Lapillonne et al., 2006; Nowakowska-Kopera et al, 2009; Gianfaldoni et al, 2010; Gray et al, 2012; Mossallam et al, 2013; Nomdedeu et al, 2013; Мамаев Н.Н., 2014; Israelyan et al, 2015]. При этом исходно высокий уровень экспрессии гена *WT1* оказался также повышенным у большинства больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) и лимфомами [Menssen et al, 1995;

Ommen et al, 2008; Yamauchi et al, 2013; Ujj et al, 2014]. В итоге, этот панспецифический молекулярный маркер опухолей получил заслуженное место в клинике не только при ведении посттрансплантационных больных, но и леченных стандартной или экспериментальной химиотерапией. Естественно, что для достижения большего эффекта этого исследования, увеличения его отдачи, а также для разумной экономии средств, основное место в них должно отводиться больным с прогностически неблагоприятными вариантами лейкозов и лимфом, которые будут выявляться с помощью цитогенетического анализа с подключением метода флуоресцентной ин ситу гибридизации (FISH).

**5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.** Как известно, одной из нерешённых проблем современной лейкологии являются частое развитие рецидивов лейкозов и лимфом после химиотерапии и ТГСК. К сожалению, стандартная диагностика рецидивов с использованием морфо-логических методов часто запаздывает, что позволяет опухолевой массе достичь критических для терапии величин. В противоположность этому, повышенный уровень экспрессии гена *WT1*, отражающий на молекулярном уровне массу сформированных в тканях бластных элементов [Brieger et al., 1995], позволяет диагностировать рецидив за несколько недель и месяцев до морфологического рецидива. В свою очередь, данное обстоятельство открывает путь, как для сдерживания рецидива, так и контролируемого его лечения, в том числе с использованием экспериментальных подходов.

Предлагаемый здесь молекулярный мониторинг хода лечения острых лейкозов и лимфом не сложен. Он требует лишь повторного забора крови для выделения мРНК. Последняя должна быть обязательно взята до индукционного курса химиотерапии и спустя 2-3 недели после его завершения в зависимости от темпов восстановления гемопоэза. В случае нормализации (<250 копий гена/10<sup>2</sup> копий гена ABL) или отчётливого снижения исходно высокого уровня экспрессии гена, можно думать об эффективности проведенного лечения. Высокие же уровни экспрессии гена *WT1* после проведенного курса химиотерапии (>250 копий гена/10<sup>2</sup> копий гена ABL) неукоснительно указывают или на его малую эффективность или на резистентность опухолевых элементов к проводимой терапии, что, естественно, нуждается в дальнейшей коррекции.

**6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.** Этот метод в нашей стране пока активно использовался только в нашем центре. Его привлекательность видится в простоте, изящности и высокой чувствительности (количественная ПЦР) в плане распознавания опухолевой массы. Как нам кажется, он может быть легко освоен в любом медицинском учреждении, имеющем навыки работы с молекулярными методами диагностики. В отсутствие же таковой необходимое для работы и ведения больных взятый на исследование материал может быть направлен в соответствующие лаборатории высокоспециализированных онко-гематологических центров Москвы, Санкт-Петербурга или Екатеринбурга.

*Радикальное отличие метода.*

- *Простота и стандартность воспроизведения.*
- *Отсутствие необходимости подбора специальных молекулярных проб для каждого исследуемого варианта лейкоза или лимфомы при сопоставимости, а в ряде случаев и превосходстве, полученных результатов с таковыми, достигнутыми с помощью специфических молекулярных проб, в том числе с AML/ETO, PML/RAR, EVI1, MLL [Мамаев Н.Н. и др, 2015].*

**7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.** Никаких нежелательных последствий и осложнений использование этой методики в клинике не несёт. Единственное неудобство связано с повторным забором крови, который тесно увязывается со временем планового взятия крови в клинике.

**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. Brieger J., Weidmann E., Maurer U. et al. The Wilms' tumor gene is frequently expressed in acute myeloblastic leukemia and may provide a marker for residual blast cells detectable by PCR. *Ann. Oncol.* 1995; 6(8): 811–6.

Импакт-фактор 7,04

2. Cilloni D., Gottardi E., Messa F. et al. WT1 as a universal marker for minimal residual disease detection and quantification in myeloid leukemias and in myelodysplastic syndrome. *Acta Hematol.* 2004; 112: 79–84.

Импакт-фактор 1,12

3. Candoni A., Toffoletti E., Gallina R, et al. Monitoring of minimal residual disease by quantitative WT1 gene expression following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Clin. Transplant* 2011; 25:308–16. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2010.01251.x

Импакт-фактор 1,52

5. Kwon M., Martinez-Laperche C., Infante M. et al. Evaluation of minimal residual disease by real-time quantitative PCR of Wilms' Tumor 1 expression in patients with acute myelogenous leukemia after allogeneic stem cell trans-plantation: Correlation with flow cytometry and chimerism. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18:1235–42.

Импакт-фактор 3,4

6. Zhao X-S., Jin S., Zhu H-H. et al. Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(4): 499–507.

Импакт-фактор 3,57

7. Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др. Стойкое восстановление донорского гемопоэза у больной с посттрансплантационным рецидивом острого миелонобластного лейкоза с inv(3)(q21q26), моносомией 7 и экспрессией онкогена EVI1 после трансфузий донорских лимфоцитов и использования гипометилирующих агентов. *Клиническая онкогематология.* 2014; 7(1): 71–5.

Импакт-фактор 0,283

8. Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Бархатов И.М., и др. Молекулярный мониторинг течения острых миелоидных лейкозов по уровню экспрессии гена *WT1* после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология.* 2015; 78(3): 309–20.

Импакт-фактор 0,283

9. *Israyelyan A., Goldstein L., Tsai W, et al.* Real-time assessment of relapse risk based on the WT1 marker in acute leukemia and myelodysplastic syndrome patients after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50(1): 26–33.

Импакт-фактор 3,57

10. *Gray J.X., McMillen L., Mollee P. et al.* WT1 expression as a marker of minimal residual disease predicts outcome in acute myeloid leukemia when measured post-consolidation. *Leuk. Res.* 2012; 36(4): 453–8.

Импакт-фактор 2,35

11. *Lapillonne H., Renneville A., Auvrignon A. et al.* High WT1 expression after induction therapy predicts high risk of relapse and death in pediatric acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(10): 1507–15.

Импакт-фактор 18,44

12. *Nowakowska-Kopera A., Sacha T., Florek I. et al.* Wilms' tumor gene 1 expression analysis by real-time quantitative polymerase chain reaction for monitoring of minimal residual disease in acute leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2009; 50(8): 1326–32.

Импакт-фактор 2,89

13. *Gianfaldoni G., Mannelli F., Ponziani V. et al.* Early reduction of WT1 transcripts during induction chemotherapy predicts for longer disease free and overall survival in acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2010; 95(5): 833–6.

Импакт-фактор 5,81

14. *Mossallam GI, Hamid TM, Mahmoud HK, et al.* Prognostic significance of WT1 expression at diagnosis and end of induction in Egyptian adult acute myeloid leukemia patients. *Hematology* 2013; 18(0):69-73.

Импакт-фактор 1,25

15. *Nomdedeu J.F., Hoyos M., Carricondo M. et al.* Bone marrow WT1 levels at diagnosis, post-induction and post-intensification in adult *de novo* AML. *Leukemia.* 2013; 27(11): 2157–64.

Импакт-фактор 10,43

16. *Menssen H.D., Renkl H.J., Rodeck U. et al.* Presence of Wilms' tumor gene wt1) transcripts and the WT1 nuclear protein in the majority of human acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9(6): 1060–7.

Импакт-фактор 10,43

17. *Ommen H.B., Nyvold C.G., Braendstrup K. et al.* Relapse prediction in acute myeloid leukemia patients in complete remission using WT1 as a molecular marker: development of a mathematical model to predict time from molecular to clinical relapse and define optimal sampling intervals. *Br. J. Haematol.* 2008; 141(6): 782–91.

Импакт-фактор 4,97

18. *Yamauchi T., Negoro E., Lee S. et al.* Detectable Wilms' tumor-1 transcription at treatment completion is associated with poor prognosis of acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Anticancer Res.* 2013; 33(8): 3335–40.

Импакт-фактор 1,83

19. *Ujj Z., Buglyo G., Udvardy M. et al.* WT1 overexpression affecting clinical outcome in non-Hodgkin lymphomas and adult acute lymphoblastic leukemia. *Pathol. Oncol. Res.* 2014; 20(3): 565–70. doi: 10.1007/s12253-013-9729-7.

Импакт-фактор 1,86

9. **Иные сведения, связанные с разработкой метода.** Нет. Все сведения представлены выше.

### III. Цель и задачи клинической апробации.

10. **Детальное описание целей и задач клинической апробации.** *Цель* - расширить круг медицинских учреждений, связанных с лечением больных лейкозами и лимфомами и владеющих молекулярными подходами оценки результатов индукционной терапии.

*Задачи:*

1. Активно внедрить данный подход в работу учреждений, заинтересованных в количественной молекулярной оценке качества проводимой индукционной химиотерапии у больных острыми лейкозами и лимфомами;

2. Совместными усилиями очертить круг заболеваний крови опухолевой природы, при которых использование данного подхода с заявляемой целью является оптимальным; в отношении оценки эффективности проводимой индукционной терапии;

3. Апробировать новые способы лечения в условиях молекулярного мониторинга у больных с резистентными к терапии видами острых лейкозов и лимфом.

### IV. Дизайн клинической апробации

11. **Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.** Можно считать доказанным, что: а) на этапе диагностики повышенная экспрессия гена *WT1* имеет место у подавляющего большинства больных ОМЛ и многих больных лимфомами; б) уровень экспрессии гена *WT1* на молекулярном уровне хорошо отражает содержание в тканях недифференцированных опухолевых элементов (бластов); и в) динамические изменения в уровне экспрессии гена *WT1* хорошо коррелируют с таковыми специфических молекулярных маркеров, как то *AML/ETO*/, *PML/RAR*, *ABL/BCR*, *MLL*, *EVI1* и других. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя.

12. **Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

*Основные исследуемые параметры:*

а) уровень экспрессии гена *WT1* в динамике;

б) анализы крови в динамике;

в) аспирация костного мозга до курса химиотерапии и через 2 недели после его

завершения;

г) в случае нормализации уровня экспрессии гена *WT1* после лечения лимфомы контрольные томограммы или ПЭТ

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

*Клиническое исследование включает в себя следующие исследовательские этапы:*

- а). взятие крови для экстракции мРНК в момент постановки диагноза и перед началом индукционного курса;
- б) взятие крови для экстракции мРНК через 2-3 недели после завершения индукционного курса химиотерапии в зависимости от темпов восстановления гемопоэза.
- в) сопоставление полученных в динамике данных между собой и с параллельно проведенными анализами крови и костного мозга с целью вынесения заключения об эффективности или неэффективности проведенной терапии.

*Графические схемы представлены в п.12.3*

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

Детали временного обследования пациентов представлены выше. Оно проводится при обязательном получении информированного согласия больного на участие в этой работе. Ожидаемая продолжительность их участия диктуется проводимым в клинике лечением и не должна превышать месяца. В регистрационную карту будут вноситься данные об уровне экспрессии гена *WT1* и сопряжённые с ними анализы крови и костного мозга, указанные в п.12.1 настоящего протокола клинической апробации.

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

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

- а). Установленный диагноз острого лейкоза или лимфомы при наличии у них на этапе диагностики повышенной (>250 копий гена *WT1*/100 копий гена *ABL/BCR*)

**14. Критерии не включения пациентов.** Отсутствие исходного (на этапе диагностики и перед началом курса химиотерапии) повышения уровня экспрессии гена *WT1*.

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

1. Не предусмотрены.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

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

*Специальная медицинская помощь вне рамках оказываемой больным с проводимым курсом индукционной химиотерапии не требуется. Вид медицинской помощи, предусмотренный в клинике, при проведении курсов индукционной химиотерапии.*

**17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).** Проведении ранее запланированной в клинике индукционной химиотерапии.

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения.** Препараты, включаемые в стандартные, а в случае клинической необходимости, и в экспериментальные курсы индукционной терапии с добавлением ретиноевой кислоты, гипометилирующих соединений (Дакоген, Вайдаза) и ингибиторов М-TOR (сиролимус, эверолимус).

## VII. Оценка эффективности метода

**19. Перечень показателей эффективности.** Нормализация уровня экспрессии гена *WT1* до уровня 250 копий и ниже /100 копий гена *ABL*.

**20. Перечень критериев дополнительной ценности.** Для исключения связи завышенного уровня экспрессии гена *WT1* (>250 копий гена *WT1*/100 копий гена *ABL*) с возможной регенерацией кроветворения после курса химиотерапии оправдано дополнительное его измерение ещё через 2-3 недели. Дополнительную информацию о ценности метода можно будет извлечь из данных о полноте и продолжительности достигнутой ремиссии по данным стандартных методов исследования костного мозга и крови, а при лимфомах, кроме того, по данным КТ и ПЭТ.

**21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.** Как было отмечено в п. 12.3 описания дизайна клинической апробации ранее, результаты терапии будут оценены через 2-3 недели после завершения индукционного курса

## 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.** Статистическое исследование предполагает сравнение частоты встречаемости позитивных и негативных результатов терапии в группах больных ОМЛ и ОЛЛ, с одной стороны и ОЛЛ с лимфомами, с другой. За достоверный результат будет приниматься различие между группами сравнения при  $p < 0,05$ .

**23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.** Апробация данного подхода оценки эффективности проведенной индукционной химиотерапии может быть осуществлена у 50 больных острыми лейкозами и 30 больных неходжкинскими лимфомами.

## IX. Объем финансовых затрат

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.** Расчёт объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Ассортимент реактивов, необходимых для постановки ПЦР, представлен в табл. 2.

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:** перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, и лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции:

**26 Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:**

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции (реагенты)	Усреднённая кратность применения
1	Комплект реагентов для экстракции мРНК	5
2.	Раствор для консервации РНК	5
3	Набор реагентов для проведения реакции обратной транскрипции	10
4	Реакционная смесь 2,5х для проведения ПЦР-РВ	5
5	Олигонуклеотиды синтетические	6
6	Калибраторы WT1	4
7	Калибраторы ABL	4
8	Микроцентрифужные пробирки градуированные объемом 1,5 мл, , 500 шт.	4
9	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом 1000 мкл, 1000 шт	3
10	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом 200 мкл, 1000 шт	4
11	Наконечники универсальные для дозаторов с фильтром объемом, 0,5-10 мкл мкл, 1000 шт	5
12	Тонкостенные пробирки для ПЦР объемом 0,2 мл (выпуклая крышка), 1000 шт	3
13	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), MYC (8q24) Break, TC SE 8	1
14	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), EVI t(3;3); inv(3) (3q26) Break, TC	1
15	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), BCL6 (3q27) Break	1
16	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), MDS 5q- (5q31; 5q33)/ hTERT (5p15) TC	1
17	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), MDS 7q- (7q22; 7q36) / SE 7 TC	1



18	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), p53 (17p13) / MPO (17q22) "ISO 17q"	1
19	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), BCR/ABL t(9;22) TC, D-Fusion	1
20	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), MLL (11q23) Break	1
21	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), DEK/ NUP214 t(6;9) Fusion	1
22	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), CCND1 (BCL1;11q13) Break	1
23	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), ALK (2p23) Break	1
24	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), BCL2 (18q21) Break	1
25	24XCyte - Human Multicolor Whole Chromosome Painting mFISH Probe Kit	4
26	Tissue Digestion Kit II	4
27	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), в отдельных упаковках. Буфер Paraffin Tissue Buffer	4
28	DAPI/Antifade (250 ng/ml)	10
29	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), в отдельных упаковках. Буфер Paraffin Tissue Buffer	4
30	DAPI/Antifade (250 ng/ml) D-0902-500-DA	10
31	Реагенты для флуоресцентной и хромогенной гибридизации in situ (FISH CISH), в отдельных упаковках.	4

	Буфер Paraffin Tissue Buffer	
32	DAPI/Antifade (250 ng/ml)	10
	Стоимость наборов реагентов:	
	1. Для определения уровня экспрессии гена <i>WT1</i> (№№ 1-12);	450 000 руб.
	2. Флуоресцентные зонды для выявления лейкозов и лимфом с прогностически неблагоприятными кариотипами методом <i>FISH</i> (№№ 12-32)	1 200 000 руб.
	Итого	1 650 000 рублей

**Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, и лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции - предусмотрены в рамках плановой лечебной работы:**

**Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке. – не предусмотрено.**

**Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) - не предусмотрено.**

**Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не предусмотрено.**

### Расчет стоимости 1 пациента по протоколу

клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

№ п/п	Наименование статей расходов	Сумма (руб.)
1.	Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	1 220 080
2	Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	1650 000
3	Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	150 000
4	Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)  4.1 в т.ч. оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственно участия в реализации протокола клинической апробации	734 380  210 300
	Итого:	3 754 460

Необходимый объем финансирования на одного пациента: 3 754 460 руб. Суммарный необходимый объем финансирования: 300 356 800 руб.

Всего планируется обследовать 80 пациентов, в том числе в 2016 г. – 20, в 2017 г. – 50 и в 2018 г. – 10 пациентов с объёмом финансирования:

в 2016 г. 75 089 200 руб.,

в 2017 г. – 187 723 000 руб.

в 2018 г. – 37 544 600 руб.

Ректор ГБОУ ВПО ПСПбГМУ  
им. И.П. Павлова Минздрава России



« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

С.Ф. Багненко