

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: ☐ нет: ☐

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит».	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	66	
6.	Срок проведения клинической апробации	2023 – 2024 гг. в 2023 году - 33 пациентов в 2024 году - 33 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	87 тысяч 500 рублей	
	8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>		
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон - (499) 500 00 90 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	66

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 39 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 18 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России
Член-корр. РАН Н.Г. Мокрышева

(должность, ф.и.о., подпись)

27 февраля 2023

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**
«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у
пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0)
для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью
оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Метод мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

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

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11

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

Директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, чл.-корр. РАН, проф.
Мокрышева Наталья Георгиевна

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Улучшение диагностики активных форм эндокринной офтальмопатии (ЭОП) для назначения адекватного лечения, снижение лучевой нагрузки на пациента.
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Н06.2 - Экзофтальм при нарушении функции щитовидной железы E05.0 - Тиреотоксикоз с диффузным зобом
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины и женщины от 18-ти до 75-ти лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Достоинствами магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются: высокий тканевой контраст, основанный не на плотности, а на нескольких параметрах, зависящих от ряда физико-химических свойств тканей, которые не дифференцируются при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ); возможность управлять контрастом в зависимости от конкретной цели исследования, отсутствие артефактов от костных структур, нередко перекрывающих мягкотканые контрасты при КТ; мультипланарность — возможность изображений в любой плоскости без ограничений, присущих УЗИ или стандартной КТ. Наряду с этим используются МРТ с трёхмерным сбором данных и трёхмерные реконструкции магнитно-резонансных изображений со всеми их преимуществами. Метод мультипараметрической МРТ орбит – это исследование орбит с

включением различных импульсных последовательностей, обладающих высокой мягкой тканью контрастностью и чувствительностью, позволяющих выявить не только отек глазодвигательных мышц, но также воспалительные изменения ретробульбарной клетчатки (РБК), отек век, изменения зрительного нерва, жировую дегенерацию мышц и фиброзные изменения. Использование методики подавления яркого сигнала от жировой ткани (T2 STIR) позволяет дифференцировать воспалительный отек от фиброза и выявлять начальные локусы фиброза на фоне отека клетчатки. От активности процесса в орбите зависит выбор метода лечения и прогнозирование исхода медикаментозного лечения. К недостаткам МРТ относятся противопоказания, такие как наличие у пациента искусственного водителя ритма, ферромагнитных эндопротезов и другого металла в теле, а также клаустрофобия. На сегодняшний день в клинических рекомендациях по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии от 2014 года в качестве одного из основных методов визуализации орбит представлена КТ орбит. КТ дает четкое представление о состоянии костных стенок орбит (эрозии, деструкция). МРТ позволяет лучше оценить опухолевые поражения, изменения зрительного нерва, экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки. Однако, при оценке структурных изменений мышц и клетчатки при ЭОП КТ представляет лишь одну характеристику – денситометрическая плотность, которая не всегда точно позволяет

оценить активность аутоиммунного воспаления.

Ввиду наличия ионизирующего излучения при КТ исследовании, данный метод имеет ограничения у пациентов для оценки адекватности иммуносупрессивной терапии, в связи с чем МРТ орбит имеет преимущества перед КТ для диагностики и оценки эффективности лечения ЭОП.

УЗИ орбит – неинвазивный метод визуализации, который широко используется в практике и позволяет оценить и измерить экстраокулярные мышцы (ЭОМ), дать общую оценку состояния зрительного нерва, выявить существующий грубый отек или увеличение слезных желез. В частности, УЗИ может быть использовано для исследования лишь некоторых параметров ЭОМ, данное исследование не включает все ЭОМ, поэтому чувствительность и специфичность метода становится ниже. Более того, УЗИ орбит недостаточно подробно описывает взаимосвязь патологии орбит с мягкоткаными структурами и не является надежным способом диагностики для оценки вершины орбиты, где часто происходит сдавление зрительного нерва. Мультипараметрическая МРТ предоставляет дополнительную информацию об активности ЭОП на самых ранних этапах ее развития, позволяет своевременно назначить адекватное лечение и оценить эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с осложненными формами диффузного токсического зоба (ДТЗ).

Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Стационарно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) орбит
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Мужчины и женщины от 18-ти до 75-ти лет
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 рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА)	<p>Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов от 2014 года для диагностики активности ЭОП рекомендована МСКТ орбит. Преимущества КТ - короткое время исследования, точная визуализация вершины орбиты и особенно костных структур. Однако, КТ не позволяет судить об активности процесса, что принципиально при определении тактики лечения и оценки эффективности уже проводимой иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами. КТ используется как метод выбора для планирования орбитальной декомпрессии в неактивной фазе. Но КТ несет определенную лучевую нагрузку, что ограничивает ее использование для оценки динамики состояния.</p> <p>У пациентов с ЭОП очень важно выявить изменения глазодвигательных мышц и РБК на начальных этапах развития заболевания, когда иммуносупрессивная терапия будет наиболее эффективной.</p>

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Частота новых случаев ЭОП варьирует от 19 до 25 на 100 тыс. населения в год.	14
Заболеваемость в РФ (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	Ежегодно ЭОП диагностируется у 16% женщин и у 2,9% мужчин на 100 тыс. населения.	14
Смертность в РФ от заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения		
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию, на 100 тыс. населения	По данным последних лет частота оптической нейропатии (ОН) у пациентов с ЭОП колеблется в пределах 3,4–8%, при отсутствии адекватного и своевременного лечения приводит к инвалидности	16
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии		
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	На данный момент для диагностики ЭОП применяются следующие инструментальные методы, входящие в перечень ОМС: КТ орбит, УЗИ орбит.	
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической	ЭОП – экстратиреоидное аутоиммунное поражение тканей орбиты,	

<p>апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации</p>	<p>ассоциирующееся с неблагоприятными клиническими исходами, включая оптическую нейропатию, язву роговицы, диплопию и, как следствие, снижение зрительных функций и даже слепоту. Течение ЭОП зависит от эффективности лечения тиреотоксикоза и выбора радикального лечения ДТЗ (тиреоидэктомии или радиойодтерапии). При несвоевременном лечении ЭОП приобретает хроническое течение, в тяжелых случаях с инвалидизирующими последствиями, требующими хирургического вмешательства. В течении ЭОП выделяют две фазы заболевания: активную фазу и неактивную (фазу фиброза). От активности процесса зависит выбор метода лечения и прогнозирование исхода медикаментозного лечения, поскольку медикаментозное лечение может быть эффективным только в активной стадии. В настоящее время нет четких критериев для оценки активности и тяжести ЭОП и эффективности ее лечения. В соответствии с рекомендациями EUGOGO оценка активности и тяжести заболевания проводится</p>	
---	---	--

	<p>при помощи шкалы клинической активности (Clinical activity score, CAS) и классификации NOSPECS (No Signs or symptoms, Only Signs, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss), соответственно, которые носят суррогатный характер и не позволяют выявлять ЭОП на ранних этапах ее развития и верифицировать переходную стадию, когда снижается активность воспаления и развивается фиброз. В этой связи актуальным является использование визуализирующих методов, которые могут предоставить дополнительную информацию о состоянии мягкотканого содержимого орбиты. Выявление минимальных начальных субклинических проявлений с помощью МРТ значительно увеличивает реальную частоту встречаемости ЭОП.</p>	
<p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>МРТ способна дифференцировать два состояния активности, выявляя интерстициальный отек в экстраокулярных мышцах (ЭОМ) в активной фазе заболевания, и фиброзные изменения</p>	4,5

	<p>ЭОМ, что свидетельствует об отсутствии активности процесса. Поэтому МРТ является методом выбора для выявления активных воспалительных изменений и оценки ответа на лечение. Отсутствие ионизирующего излучения позволяет использовать МРТ орбит для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии. Таким образом, предлагаемый метод направлен на точную дифференциальную диагностику стадии активности ЭОП без необходимости назначения дополнительных инструментальных методов обследования и динамического КТ-контроля, а также на снижение лучевой нагрузки на пациента.</p>	
--	---	--

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	Магнитно-резонансная томография орбит	
Страна-разработчик метода		

<p>История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>С появлением таких лучевых методов как КТ и МРТ возможности диагностики патологических изменений орбиты расширились, что нашло свое отражение в ряде работ. Первые работы в применении МРТ орбит датируются 1989 г., где исследователи показывают диагностическую значимость широкого применения МРТ в дифференциальной диагностике опухолевых и воспалительных заболеваний орбит. В работах Kirsch E.C. с соавт. было показано, что интенсивность сигнала от ЭОМ положительно коррелирует с клинической активностью ЭОП. В качестве сравнения предложено использовать интенсивность сигнала от височной мышцы ввиду ее структурного сходства. По данным Kirsch E. и соавт. соотношение интенсивности сигнала (ИС) ЭОМ/височной мышцы соответствующей стороны (SIR — the signal intensity ratio) более 2,5 соответствует активной фазе ЭОП.</p>	<p>5,6,7,8,9</p>
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах</p>	<p>В США и Европе технология МРТ применяется</p>	

(фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	повсеместно в рутинной клинической практике.	
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	К положительным клиническим аспектам применения предложенного метода МРТ орбит относится: уменьшение необходимости в дополнительных инструментальных методах обследования, что снизит затраты здравоохранения, а также отсутствие лучевой нагрузки на пациента, что позволит неоднократно проводить исследования для оценки эффективности лечения.	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Отсутствуют.	

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

МРТ – безопасная процедура без применения ионизирующего излучения. Ни одного научного факта, доказывающего вред воздействия электромагнитных волн на тело человека, не существует.

Пациент во время исследования длительное время (от нескольких минут до десятков минут) находится в постоянном магнитном поле с напряженностью от 0,2 до 3 Тесла (Тл) (1Тл=10.000 гаусс, сила магнитного поля Земли от 0,3 до 0,7 гаусса), одновременно подвергается радиочастотным излучениям и действию переменного магнитного поля. В связи с этим, проведение МРТ противопоказано при наличии в теле пациента предметов и устройств, которые под действием магнитного поля могут смещаться или прекращать нормальную работу, таких как: металлические имплантаты, пули, кровоостанавливающие клипсы на сосудах, искусственный водитель сердечного ритма, протез внутреннего уха, инсулиновый насос. Поскольку движения пациента во время исследования создают артефакты, затруднено обследование больных со спастическими состояниями и деменцией. Рекомендовано с осторожностью применять МРТ беременным пациенткам и пациентам с клаустрофобией.

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. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016; 5:9-26 *Импакт-фактор 2,79*.

2. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. Компьютерная томографическая анатомия орбиты с позиции клинициста. Вестник офтальмологии, 2008; №1, С.11-14 *Импакт-фактор 0,823*

3. Majos A, Pajak M, Grzelak P, Stefańczyk L. Magnetic Resonance evaluation of disease activity in Graves' ophthalmopathy: T2-time and signal intensity of extraocular muscles. *Med Sci Monit*. 2007;13(1):44-48. *Импакт-фактор 1,585*

4. Yokoyama N., Nagataki S., Uetani M., Ashizawa K., Eguchi K. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:223–227. *Импакт-фактор 1,78*

5. Воронцов А.В., Чепурина А.А., Свириденко Н.Ю., Атарщиков Д.С., Владимирова В.П. Возможности магнитно-резонансной визуализации орбит в диагностике эндокринной офтальмопатии. Проблемы эндокринологии, 2013, № 5. С. 3-8. *Импакт-фактор 0,630*

6. Hosten N, Sander B, Cordes M et al. Graves' ophthalmopathy: MR imaging of the orbits. *Radiology*. 1989;172:759–762. *Импакт-фактор 7,608*

7. Rodríguez-González N, Pérez-Rico C, López-Para Giménez R et al. Short-tau inversion-recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves' orbitopathy // Arch Soc. Esp. Oftalmol. – 2011 – Vol.86 -№11. – p.351-357. *Импакт-фактор 0,241*

8. Dortzbach, Richard K. M.D.; Kronish, Jan W. M.D.; Gentry, Lindell R. M.D. Magnetic Resonance Imaging of the Orbit: Part I. Physical Principles. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*: September 1989 - Volume 5 - Issue 3 - p 151-159

9. Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy - a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology*. 2010;52(2):91-97. *Импакт-фактор 2,374*

10. Аветисов С.Э., Бабаева Д.М., Беловалова И.М. и др. Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия / под ред. И.И. Дедова и Г.А. Мельниченко. М., 2020

11. Cakirer S, Cakirer D, Basak M, Durmaz S, Altuntas Y, Yigit U. Evaluation of extraocular muscles in the edematous phase of Graves ophthalmopathy on contrast-enhanced fat-suppressed magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2004; 28 (1): 80-86 *Импакт-фактор 4,801*

12. Kilicarslan R, Alkan A, Ilhan MM, Yetis H, Aralasmak A, Tasan E. Graves' ophthalmopathy: the role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *Br J Radiol*. 2015;88:20140677. *Импакт-фактор 2,050*

13. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова, узловой зоб. Проблемы эндокринологии, 2014г. 60(6). 67-77. *Импакт-фактор 0,630*

14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2015г. 1. 61-74. *Импакт-фактор 0,630*

15. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Чепурина А.А., Шеремета М.С., Ремизов О.В., Атаршиков Д.С. Диагностическая ценность МСКТ орбит в определении активности эндокринной офтальмопатии. Медицинская визуализация. 2014;(4):14-21. *Импакт-фактор 0,28*

16. Бровкина А.Ф. Оптическая нейропатия и отёчный экзофтальм: симптом или осложнение? // Офтальмологические ведомости. - 2020. - Т. 13. - №1. - С. 71-76. doi: [10.17816/OV25334](https://doi.org/10.17816/OV25334). *Импакт-фактор 0,449*

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Настоящее исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, разрешением ЛЭК, стандартами GCP и другими нормативными требованиями. Одобрено локальным этическим комитетом. Включение пациентов в протокол клинической апробации после подписания информированного согласия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: Оценка клинико-экономической эффективности метода мультипараметрической МРТ визуализации орбит в различных импульсных последовательностях (T1-взвешенное изображение, T2-взвешенное изображение, T2 STIR, DWI) для диагностики активности и стадирования ЭОП и оценки эффективности иммуносупрессивной терапии у взрослых

пациентов с осложненными формами ДТЗ в сравнении с МСКТ орбит.

Задачи:

1. Оценить диагностическую эффективность мультипараметрической МРТ орбит для диагностики и определения активности ЭОП у пациентов с осложненными формами ДТЗ в сравнении с классической КТ орбит без контрастного усиления.
2. Оценить информативность мультипараметрической МРТ орбит для оценки эффективности иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами ЭОП у пациентов с осложненными формами ДТЗ.
3. Оценить клинико-экономическую эффективность мультипараметрической МРТ орбит для диагностики ЭОП у пациентов с осложненными формами ДТЗ в сравнении с классической КТ орбит без контрастного усиления.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Диагностика ЭОП в далеко зашедших стадиях при наличии аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) не вызывает затруднений. Однако, сегодня все усилия офтальмологов и эндокринологов направлены на раннюю диагностику ЭОП. Опыт показывает, что оценка только клинических симптомов не позволяет точно верифицировать активность воспаления и определить тяжесть патологических изменений органа зрения. Требуются информативные инструментальные методы визуализации структур орбиты. УЗИ орбит при ЭОП используется лишь для исследования некоторых параметров ЭОМ. УЗИ орбит малоинформативно в диагностике ЭОП в связи с плохой визуализацией вершины орбиты. Использование КТ в офтальмологии позволило улучшить диагностику патологии глаза и орбит. КТ является быстрым, доступным, относительно недорогим методом исследования. Эта методика позволяет различать расположение, вид, степень повреждения и его воздействие на смежные структуры, а также судить о наличии возможного дополнительного образования в орбите. Знание анатомической архитектоники, точного местоположения и характера повреждения или образования облегчает планирование соответствующего хирургического подхода, обеспечивая минимизацию повреждений. На компьютерных томограммах визуализируются все ткани орбиты на всем ее протяжении, сосуды, возможно проведение денситометрии и морфометрии ЭОМ, ретробульбарной клетчатки, зрительного нерва, слезной железы.

Внедрение в практику МРТ орбит предоставило дополнительные критерии для верификации активности воспаления и определения тяжести патологического процесса в органе зрения. В отличие от КТ, МРТ позволяет оценить анатомо-топографическое состояние структур орбиты без применения ионизирующего излучения. Высокое пространственное разрешение и трехмерный характер получаемых изображений выгодно отличают МРТ от КТ. Поскольку, основным компонентом живых организмов является вода, для МРТ используют сигналы от протонов ядер водорода (H^+), оценивая, по сути, степень гидратации тканей. Это позволяет более подробно, чем при КТ, визуализировать мягкотканые структуры орбиты и диагностировать инфильтративный отек ЭОМ и ретробульбарной клетчатки. В зависимости от направления радиочастотного излучения по отношению к направлению собственного магнитного поля протонов на томограмме формируется T1-взвешенное, либо T2-взвешенное изображение. При нарастании воспалительного отека в ЭОМ происходит увеличение времени релаксации протонов в T2-взвешенном изображении. Это позволяет оценить выраженность воспалительного отека, динамику активности в ЭОМ и результаты противовоспалительной терапии ЭОП. Применение МРТ в импульсной последовательности T2 STIR позволяет оценить структурные изменения ЭОМ на ранних стадиях заболевания.

Активность процесса в ЭОМ и РБК верифицируют с помощью особой методики подавления яркого сигнала от жировой ткани (подавления жира) – T2 STIR (short tau inversion recovery). Этот прием позволяет дифференцировать инфильтративный отек от фиброза или выявлять начальные локусы фиброза на фоне отека клетчатки. В мировой литературе есть единичные публикации об использовании МРТ орбит с режимом DWI (diffusion weighed imaging). DWI дает количественную и качественную функциональную оценку изменений за счет движения воды на клеточном уровне. При отеке глазодвигательных мышц происходит выход молекул воды из внеклеточного русла во внеклеточное пространство, что приводит к ограничению диффузии молекул воды. Данный режим, в результате исследований ряда авторов, может применяться для диагностики наиболее ранней стадии активности ЭОП, когда еще отсутствует отек ЭОМ в режиме T2 STIR.

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.

№	Параметр
---	----------

1	<p>Офтальмологические параметры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Количество баллов по шкале клинической активности (CAS) • Степень выстояния глазного яблока в мм (при экзофтальмометрии) • Состояние диска зрительного нерва, наличие расширения вен, наличие хориоидальных складок (офтальмоскопия) • Внутриглазное давление в мм рт.ст. (тонометрия) • Острота зрения в ед. (визометрия) • Наличие скотомы, поля зрения в градусах, контрастная чувствительность (компьютерная периметрия)
2	<p>МРТ параметры орбит:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Выстояние глазных яблок в мм • Толщина ЭОМ в мм • Наличие отека мышц (ИС) • Диаметр зрительных нервов в мм, наличие симптома «апикального сгущения» (тесное прилежание ЭОМ к зрительному нерву) • Сигнальные характеристики РБК по ИС • Оценка выстояния в мм и структуры слезных желез по ИС • Величина SIR (signal-intensity ratio) - соотношение ИС ЭОМ к ИС височной мышцы соответствующей стороны (рассчитывается на STIR-изображении)
3	<p>Дополнительные параметры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уровни ТТГ в мМЕ/л, св.Т4 и св.Т3 в пмоль/л • Степень тяжести ЭОП по классификации NOSPECS: выделяются отсутствие изменений (0), легкая степень (а), средняя степень (b) и выраженные изменения (с)

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет оказана 66 пациентам в возрасте от 18 до 75 лет (мужчины и женщины) с установленным диагнозом ДТЗ (E05.0), осложненный ЭОП (H06.2).

В основную группу планируется включить 66 пациентов с диагнозом ДТЗ и ЭОП, которым по результатам обследования будет назначена персонализированная терапия глюкокортикоидами в режиме пульс-терапии. Пациенты будут обследованы и пролечены в стационаре в течение 7-10 дней. Повторное обследование будет проведено через 6 месяцев в течение 3 дней. В контрольную группу будут входить также 66 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (мужчины и женщины), с установленным диагнозом ДТЗ (E05.0), осложненный ЭОП (H06.2).

Первый этап (Амбулаторный)

Прескрининг пациентов для включения в клиническую апробацию, отбор пациентов. Проводится очная (на приеме) амбулаторная консультация или заочная (по присланным медицинским документам) консультация с оценкой соответствия критериям включения/невключения пациентов с диагнозом ДТЗ и ЭОП.

Второй этап (Стационарный)

Скрининг пациентов.

При включении пациентов в исследуемую/контрольную группу - подписание информированного согласия.

Проведение лабораторного и инструментального обследования, инициация лечения пациентов.

Занимает 7-10 дней.

Всем пациентам исследуемой группы будет проводиться мультипараметрическая МРТ орбит без контрастного усиления в различных импульсных последовательностях (T1 ВИ, T2 ВИ, T2 STIR, DWI), осмотр врачом-эндокринологом, врачом-офтальмологом.

Лабораторные исследования пациентов:

- Общий (клинический) анализ крови
- Биохимический анализ крови: общий белок, общий билирубин, глюкоза, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, кальций ионизированный, натрий, калий, хлор, С-реактивный белок
- Гормональный анализ крови на тиреотропный гормон, свТ4, свТ3, антитела к рецептору ТТГ
- Коагулограмма

Инструментальные исследования:

- Ультразвуковое исследование ЩЖ
- ЭКГ
- Компьютерная периметрия

Повторная консультация врача-офтальмолога.

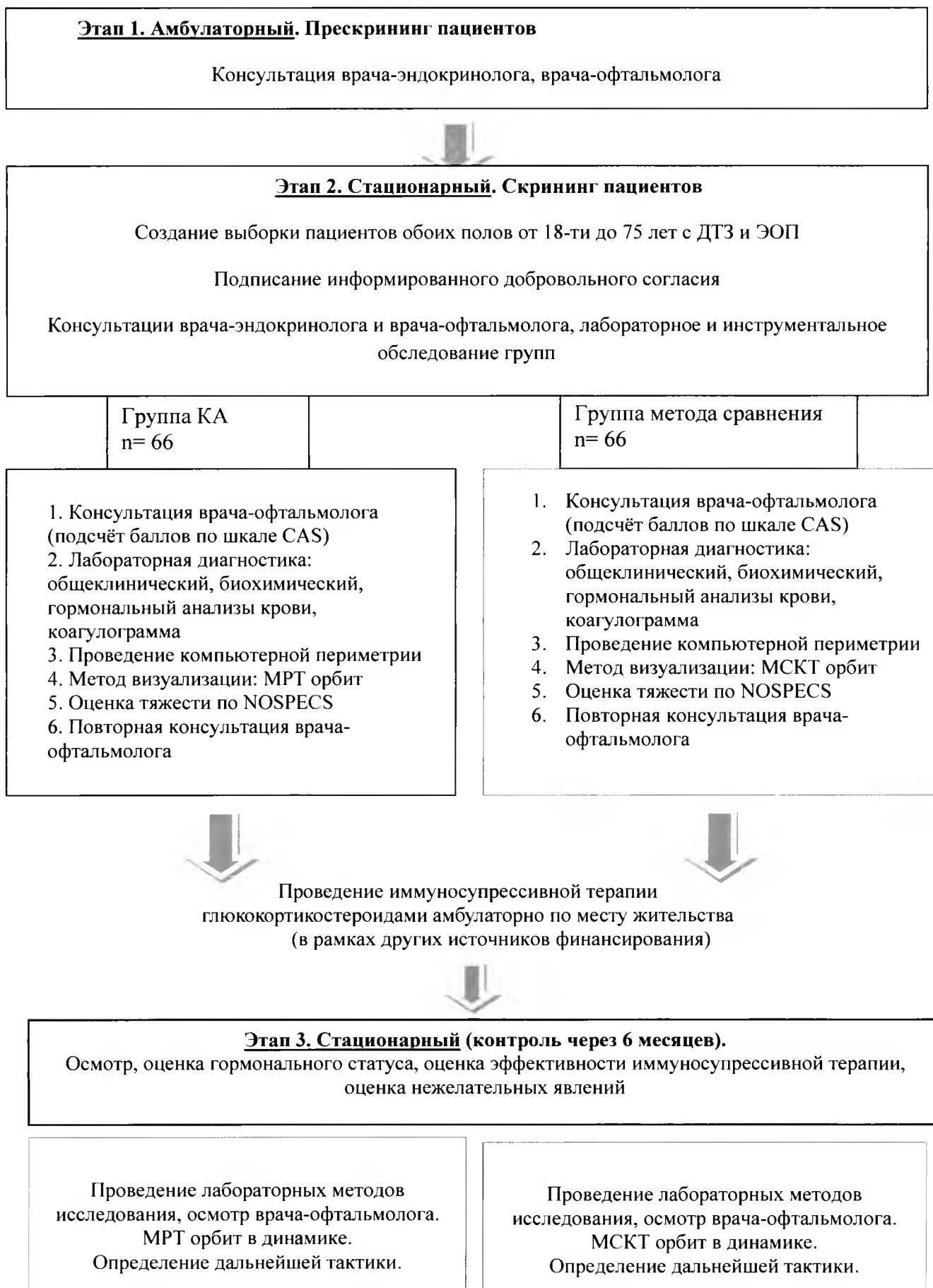
Всем пациентам контрольной группы будут проводиться вышеописанные исследования, за исключением МРТ, вместо которой будет проведена традиционная КТ орбит без контрастного усиления.

Третий этап (Стационарный)

Идентичен для исследуемой/контрольной групп пациентов, кроме того, что всем пациентам исследуемой группы будет проведено МРТ орбит, пациентам контрольной группы будет проведена традиционная КТ орбит без контрастного усиления.

Динамический контроль на фоне лечения ЭОП.

Схема проведения клинической апробации.





Анализ результатов

Расписание процедур протокола клинической апробации.

Исследования		Прескрининг пациентов	Скрининг. Визит 1	Визит 2	Анализ результатов
			стационарный		
Информированное согласие			X		
Критерии включения / невключения		X			
Анамнез, сопутствующая патология			X		
Физикальное обследование			X	X	
Лабораторное обследование	Общий анализ крови		X	X	
	Биохимический анализ крови		X	X	
	Гормональный анализ крови		X	X	
	Коагулограмма		X		
Консультация врача- эндокринолога		X	X	X	
Консультация врача- офтальмолога		X	XX	X	
Ультразвуковое исследование ЩЖ			X	X	
Электрокардиография			X	X	
Компьютерная периметрия			X		
МРТ орбит			X	X	
Анализ результатов					X

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

МРТ обеспечивает четкую дифференцировку тканей, высококачественную визуализацию анатомических структур орбиты, имеет наибольшую чувствительность в

демонстрации интерстициального отека тканей в активную фазу ЭОП. Одним из основных параметров, получаемых при проведении МРТ, является интенсивность сигнала. Известно, что интенсивность сигнала от воспаленных ЭОМ при коротком восстановлении инверсии (STIR-последовательности) коррелирует с клиническими показателями активности ЭОП. Кроме стандартных T1-ВИ и T2-ВИ, дополнительную информацию могут предоставить специальные МР-программы: TIRM- или STIR- последовательности. Данные последовательности за счет подавления сигнала от жировой клетчатки могут быть полезными в дифференциации мягких тканей орбиты и обнаружения отека ЭОМ. Интенсивность сигнала на STIR-срезах непосредственно связана с увеличением времени релаксации T2, обусловленным увеличением содержания воды в тканях. Благодаря свойству подавления сигнала от РБК на данной МР-последовательности становится доступна не только качественная, но и количественная оценка отека и инфильтрации ЭОМ в активную фазу ЭОП в виде регистрации гиперинтенсивного сигнала от них по сравнению с височной мышцей. Увеличение соотношения интенсивности сигнала (SIR) ЭОМ к интенсивности сигнала височной мышцы соответствующей стороны ассоциируется с нарастанием клинической симптоматики заболевания по шкале CAS. В активную фазу SIR достоверно увеличивался в среднем с 2,6 до 3,3. У пациентов с неактивной ЭОП SIR в среднем не превышает 2,0. Четкое разграничение фаз заболевания необходимо для выбора правильной тактики лечения и прогнозирования его дальнейшего течения. По мере нарастания клинических проявлений ЭОП отмечается достоверное увеличение интенсивности сигнала ЭОМ. МРТ позволяет оценить не только наличие или отсутствие отека ЭОМ, но также дать количественный анализ активности процесса с помощью диффузионно-взвешенных изображений (DWI).

Измерение интенсивности сигнала на STIR-срезах и расчет SIR ЭОМ является критерием разграничения активности ЭОП. Значение SIR более 2,6 свидетельствует о развитии инфильтрации и отека ЭОМ. Подавление T2-сигнала и снижение интенсивности сигнала ЭОМ на STIR-срезах ассоциируется с формированием фиброза и активацией адипогенеза.

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

Продолжительность клинической апробации – 2 года.

Продолжительность наблюдения одного пациента – 6 месяцев.

1 этап (амбулаторный). Прескрининг пациентов. Проводится очная (на приеме) или заочная (по присланным медицинским документам) оценка соответствия критериям включения/невключения пациентов с ДТЗ и ЭОП. Амбулаторная консультация врача-эндокринолога, врача-офтальмолога. Занимает 1 день на 1 пациента. 2 этап (стационарный). Скрининг пациентов для включения в клиническую апробацию, формирование исследуемой и контрольной групп (n=66 для каждой группы). Подписание информированного согласия. Проведение лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведение клинко-лабораторного обследования с оценкой активности ЭОП по клиническим данным. Выполнение МРТ по модифицированному протоколу / КТ орбит. Окончательный диагноз будет установлен на основании результатов комплексного обследования. Пациентам в активной фазе будет инициирована иммуносупрессивная терапия по схеме: метилпреднизолон 500 мг на 400 мл 0.9% р-ра хлорида натрия в/в капельно в режиме 2 раза в неделю №4 по 30 – 60 капель в минуту 1 раз в день в первой половине суток. Занимает 7-10 дней на 1 пациента.

Далее по окончании госпитализации пациенту продолжается за счёт других источников финансирования пульс-терапия по схеме: метилпреднизолон 500 мг на 400 мл 0.9% р-ра хлорида натрия в/в капельно в режиме 1-2 раза в неделю №6 по 30 – 60 капель в минуту 1 раз в день в первой половине суток. Далее: метилпреднизолон 250 мг на 200 мл 0.9% р-ра хлорида натрия в/в капельно в режиме 1 раз в неделю №6. Суммарная доза метилпреднизолона – 4500 – 7500 мг в зависимости от активности и тяжести клинических проявлений ЭОП.

Общая продолжительность терапии 10-12 недель.

Перед началом лечения нарушения углеводного обмена должны быть компенсированы, артериальное давление нормализовано.

3 этап (стационарный). Осмотр, оценка гормонального статуса, оценка эффективности и безопасности лечения пациентов – проводится через 6 месяцев после окончания 2 этапа и занимает 3 дня. Проведение лабораторного обследования, визуализация орбит, консультация врача-офтальмолога.

Анализ полученных данных – через 2 недели после окончания сбора данных. Сравнение эффективности модифицированного МРТ протокола орбит и КТ орбит для оценки активности и стадирования ЭОП, эффективности иммуносупрессивной терапии (оценивается количество баллов по шкале клинической активности CAS и их динамика, проптоз по данным экзофтальмометрии, диплопия, МРТ/КТ параметры). Оценка эффективности модифицированного МРТ протокола визуализации орбит для диагностики ЭОП и оценки динамики ЭОП после иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами в сравнении с КТ.

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.

В карту клинической апробации метода будут вноситься следующие данные: пол, возраст, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, результаты консультаций врача-эндокринолога и врача-офтальмолога, о проведении МРТ орбит, а также описание и заключение врача-рентгенолога по результатам полученных томограмм.

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	Диффузный токсический зоб. Эндокринная офтальмопатия.
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	E05.0. H06.2
Пол пациентов	Мужчины и женщины
Возраст пациентов	От 18 до 75 лет
Другие дополнительные сведения	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в клиническую апробацию

№	Критерии невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Наличие сопутствующих заболеваний глаз (глаукома, поражение роговицы в виде краевого кератита, язвы роговицы, миопия высокой степени).
6	Наличие в теле пациента металлических объектов – искусственный водитель ритма, ферромагнитные эндопротезы, инсулиновые помпы, нейростимуляторы, протезы клапанов сердца и др.
7	Пациенты, получавшие ранее (без срока давности) лучевую терапию орбит.
8	Гепатиты, тромбофлебиты, наличие в анамнезе тромбозов.
9	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения.
10	Клаустрофобия

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отказ пациента от участия в клинической апробации по любой причине, включая причины личного характера	На каждом этапе
2	Нарушение пациентом протокола клинической апробации	На каждом этапе
3	Появление критериев для исключения	На каждом этапе

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

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

Форма оказания медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно.

Профиль: эндокринология.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Визит 1. Скрининг				
1.1	B01.047.007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	1	Госпитализация для проведения обследования
1.2	B01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	Осмотр пациента, сбор анамнеза. Соответствие критериям включения.
	B01.058.006	Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	7	Наблюдение состояния пациента.
2.1	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	Исключение противопоказаний
2.2	A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови	1	Исключение противопоказаний
2.3	A09.05.041	Определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови	1	Исключение противопоказаний
2.4	A09.05.010	Исследование уровня общего белка крови	1	Исключение противопоказаний
2.5	A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	Исключение противопоказаний
2.6	A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	Исключение противопоказаний
2.7	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	Исключение противопоказаний

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Визит 1. Скрининг				
2.8	A09.05.0 26	Исследование уровня холестерина в крови	1	Исключение противопоказаний
2.9	A09.05.0 09	Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	1	Исключение противопоказаний
2.10	A09.05. 025	Исследование уровня триглицеридов в крови	1	Исключение противопоказаний
2.11	A09.05.2 06	Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1	Исключение противопоказаний
2.12	A09.05.0 30	Исследование уровня натрия в крови	1	Исключение противопоказаний
2.13	B03.005. 006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	Оценка клинического статуса
2.14	A09.05.0 65	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	Оценка клинического статуса
2.15	A12.06.0 46	Определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	Оценка клинического статуса
2.16	A09.05.0 61	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови	1	Оценка клинического статуса
2.17	A09.05.0 63	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови	1	Оценка клинического статуса
2.18	A11.12.0 09	Взятие крови из периферической вены	1	
2.19	A05.10.0 04	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Исключение противопоказаний

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Визит 1. Скрининг				
2.20	A04.22.0 01	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	1	Оценка клинического статуса
2.21	B01.058. 001	Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	1	Оценка клинического статуса
2.22	B01.029. 001	Приём (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	2	Соответствие критериям включения
2.23	A03.26.0 20	Компьютерная периметрия	1	Оценка клинического статуса
2.24	A05.26.0 08	Магнитно-резонансная томография глазницы	1	Оценка состояния структур глазниц
Визит 2				
3.1	B01.047. 007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	1	Оценка клинического статуса
3.2	B01.058. 006	Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	7	Оценка клинического статуса
3.3	B01.029. 001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	1	Оценка динамики
3.4	A05.26.0 08	Магнитно-резонансная томография глазницы	1	Оценка динамики
3.5	B03.016. 003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	Оценка безопасности пульс-терапии
3.6	A09.05.0 65	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	Оценка динамики
3.7	A12.06.0 46	Определение содержания антител рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	Оценка динамики
3.8	A09.05.0 61	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови	1	Оценка динамики

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Визит 1. Скрининг				
3.9	A09.05.063	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови	1	Оценка динамики
3.10	B01.058.001	Приём (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	1	Оценка клинического статуса
3.11	A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Визит 1. Госпитальный.									
2.1	Метилпреднизолон		внутривенно	500	1	1*	1000	мг	Лечение ЭОП
2.2	Натрия хлорид		внутривенно	500	1	1*	1000	мл	Растворение и разведение различных лекарственных веществ
2.3	Фуросемид		внутривенно	20	1	1*	40	мг	Дегидратация

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Визит 1. Госпитальный.									
2.4	Тиамазол		внутрь	10	2	7**	140	мг	Лечение тиреотоксикоза
2.5	Пропилтиоурацил		внутрь	100	3	7**	2100	мг	Лечение тиреотоксикоза

* - введение 2 раза за время госпитализации на 3-й и на 6-й день

** - лечение длительное, отмечен прием на время госпитализации

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания — **не требуются**,

перечень используемых биологических материалов: не применяются,

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека - не применяется;

и иное

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
Визит 1			
1.1	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с разделительным гелем	1	Биохимический, гормональный анализы крови
1.2	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с натрия цитратом	1	Коагулограмма
1.3	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с K2ЭДТА и аprotинином	1	Общеклинический анализ крови
1.4	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевей, неопудренные, антибактериальные	1	Взятие крови
1.5	Набор для забора крови, инвазивный	1	Взятие крови
1.6	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	2	Введение лек. препарата при необходимости
Визит 2			

2.1	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с лития гепарином и разделительным гелем	1	Биохимический, гормональный анализы крови
2.2	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевей, неопудренные, антибактериальные	1	Взятие крови
2.3	Набор для забора крови, инвазивный	1	Взятие крови

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

<i>Наименование первичного критерия эффективности</i>
Ожидаемый результат эффективности в диагностике ЭОП и определении ее стадии 70% в исследуемой группе, в контрольной группе 44,3%.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
2.	Снижение лучевой нагрузки на пациента
3.	Уменьшение необходимости назначения дополнительных инструментальных методов обследования (количество заключений с дифференциальными диагнозами в исследуемой группе ниже таковых в контрольной группе)
4.	Снижение финансовых затрат на 17%

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Подтверждение активной фазы ЭОП по данным МРТ	Количество совпадений	3 месяца
2.	Подтверждение уменьшения толщины ЭОМ и снижения интенсивности сигнала от ЭОМ по данным МРТ в динамике (соответственно параметрам, указанным в п 12.1.) после окончания иммуносупрессивной терапии.	Измерение интенсивности сигнала по данным МРТ	
2.	Уменьшение лучевой нагрузки на пациента	Р МРТ не связана с применением ионизирующего излучения	1 день
3.	Уменьшение необходимости назначения дополнительных	Формирование точного заключения (без дифференциально-	1 день

	инструментальных методов обследования	диагностического ряда и рекомендаций дополнительных исследований) по данным МРТ	
--	---------------------------------------	---	--

VIII. Статистика

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

Статистический анализ данных будет выполняться с использованием пакета прикладных программ Statistica v.13 (StatSoft, Inc., США). Для статической обработки данных будут использоваться параметрические и непараметрические методы статистики. Переменные будут выражаться как среднее \pm стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Пороговый уровень статистической значимости будет равным 0.05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони, Бенджамини-Хохберга). 95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона. При анализе точности диагностического теста будут рассчитаны чувствительность и специфичность относительно референсного метода, а также их 95% ДИ. В случае обеспечения соответствия долей позитивных и негативных случаев реальной практике также будут рассчитаны прогностические ценности положительного и отрицательного результата диагностического теста и их 95% ДИ.

Промежуточный анализ данных проводиться не будет.

Результаты исследований, обработанные статистически, будут представлены в виде таблиц или диаграмм.

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.

Основной (первичный) критерий оценки эффекта - анализ чувствительности метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит.

Будет проверяться гипотеза превосходства чувствительности метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит над мультиспиральной КТ орбит.

Ожидаемая чувствительность апробируемого метода относительно традиционного метода при ЭОП составит 70%. Ожидаемая чувствительность (клинически значимая величина

положительного результата) метода сравнения – 44,3%.

Предельная доля выбывания пациентов 20 %.

Объем выборки с диффузным токсическим зобом и ЭОП в основной группе, необходимой для доказательства указанной величины чувствительности и предельной доли выбывания пациентов составит 66 пациентов при уровне значимости 5% и статистической мощности 80%.

Итого, планируется включить 66 пациентов за 2 года клинической апробации. В 2024 году планируется включить 33 пациентов, в 2025 году — 33 пациента.

В случае наличия отклонений от первоначального статистического плана такие отклонения будут описаны и обоснованы в финальном отчете об апробируемом методе.

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 медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб. Затраты на оказание единицы *i*-той услуги (Z_i) определяются по формуле: $Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{ус} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i$, где

Q_i - планируемое количество (объем) единиц оказания *i*-той государственной услуги,

$Z_{от}$ - планируемые затраты по оплате труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала

$Z_{рм}$ - планируемые затраты на приобретение расходных материалов, связанных с оказанием услуги на основе расходов: из КОСГУ 340 – сырье, материалы, медикаменты, продукты питания, готовая продукция и т.д.; из КОСГУ 310 - учебные пособия, костюмы и т.д.;

$Z_{ус}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222, из КОСГУ 226 - реклама, подписка и др. по решению органа исполнительной власти;

$Z_{си}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой коммунальных услуг, и иные затраты, связанные с использованием имущества на основе затрат:

- на потребление тепловой энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на водоснабжение и водоотведение в размере не менее 80% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление электрической энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на потребление газа в размере не менее 50% в случае газового отопления или 100% в иных случаях от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на содержание особо ценного движимого имущества из КОСГУ 225 – не менее 70% планируемых на 2023-2024 год затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые на 2024-2025 гг. затраты, связанные с оказанием услуги.

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.Скрининг пациентов, формирование исследуемой и контрольной групп						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога.	4950,00	1	1	4950,00	Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2. Госпитальный. Лабораторное и инструментальное обследование основной группы						
2.1	Осмотр пациента в приемном отделении	600,00	1	1	600,00	Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.2	Первичный осмотр пациента в отделении		1	1		
2.3	Ежедневный осмотр пациента лечащим врачом		7	1		

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимос ть МУ	Кратность применен ия	Усредненный показатель частота предоставлен ия	Затрат ы на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.4	Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма + СОЭ)	900,00	1	1	900,00	
2.5	АЛТ сыворотки крови ,	360,00	1	1	360,00	
2.6	АСТ сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
2.7	Глюкоза сыворотки крови	324,00	1	1	324,00	
2.8	Белок общий сыворотки крови	420,00	1	1	420,00	
2.9	Билирубин общий сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
2.1 0	С-реактивный белок сыворотки крови	600,00	1	1	600,00	
2.1 1	Холестерин сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
2.1 2	Креатинин сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
2.1 3	Триглицериды сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
2.1 4	Кальций ионизированный сыворотки крови	456,00	1	1	456,00	
2.1 5	Натрий/калий/хлор сыворотки крови	420,00	1	1	420,00	
2.1 6	Антитела к рецептору ТТГ сыворотки крови	2400,00	1	1	2400,00	
2.1 7	Тиреотропный гормон (ТТГ) сыворотки крови	720,00	1	1	720,00	
2.1 7	Тироксин свободного (Т4 св.) сыворотки крови	720,00	1	1	720,00	

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимос ть МУ	Кратность применен ия	Усредненный показатель частота предоставлен ия	Затрат ы на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.1 8	Трийодтиронин свободный (ТЗ св.) сыворотки крови	840,00	1	1	840,00	
2.1 9	Коагулограмма (Протромбиновое время, Тромбиновое время, Фибриноген, АЧТВ, МНО, Протромбин)	2136,00	1	1	2136,00	
2.2 0	Электрокардиогра фия с расшифровкой	1300,00	1	1	1300,00	
2.2 1						
2.2 2	МСКТ орбит	6600,00	1	1	6600,00	
2.2 3	Прием (осмотр, консультация) врача- офтальмолога, по поводу эндокринной офтальмопатии	3500,00	2	1	7000,00	
2.2 4	Специальные программы компьютерной периметрии (1 программа) (2 глаза)	1440,00	1	1	1440,00	
2.2 5	МРТ орбит	5500,00	1	1	5500,00	
2.2 6	Печатная продукция (медицинская документация)	120,00	2	1	240,00	

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.2 7	Один день в четырехместной палате	3000,00	7	1	21000,00	
3.	Стационарный (контроль через 6 месяцев). Осмотр, оценка гормонального статуса, оценка нежелательных явлений.					
3.1	Осмотр пациента в приемном отделении	500,00	1	1	500,00	Прейскурант на платные медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
3.2	Первичный осмотр пациента в отделении		1	1		
3.3	Ежедневный осмотр пациента лечащим врачом		7	1		
3.4	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога.	4950,00	1	1	4950,00	
3.5	Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма + СОЭ)	900,00	1	1	900,00	
3.6	АЛТ сыворотки крови ,	360,00	1	1	360,00	
3.7	АСТ сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
3.8	Глюкоза сыворотки крови	324,00	1	1	324,00	
3.9	Белок общий сыворотки крови	420,00	1	1	420,00	
3.1 0	Билирубин общий сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
3.1 1	С-реактивный белок сыворотки крови	600,00	1	1	600,00	
3.1 2	Холестерин сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимос ть МУ	Кратность применен ия	Усредненный показатель частота предоставлен ия	Затрат ы на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
3.1 3	Креатинин сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
3.1 4	Триглицериды сыворотки крови	360,00	1	1	360,00	
3.1 5	Кальций ионизированный сыворотки крови	456,00	1	1	456,00	
3.1 6	Натрий/калий/хлор сыворотки крови	420,00	1	1	420,00	
3.1 7	Антитела к рецептору ТТГ сыворотки крови	2400,00	1	1	2400,00	
3.1 8	Тиреотропный гормон (ТТГ) сыворотки крови	720,00	1	1	720,00	
3.1 9	Тироксин свободный (Т4 св.) сыворотки крови	720,00	1	1	720,00	
3.2 0	Трийодтиронин свободный (Т3 св.) сыворотки крови	840,00	1	1	840,00	
3.2 1	Коагулограмма (Протромбиновое время, Тромбиновое время, Фибриноген, АЧТВ, МНО, Протромбин)	2136,00	1	1	2136,00	
3.2 2	Электрокардиогра фия с расшифровкой	1300,00	1	1	1300,00	
3.2 3	Прием (осмотр, консультация) врача- офтальмолога, по поводу эндокринной офтальмопатии	3500,00	1	1	3500,00	

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
3.2 4	Специальные программы компьютерной периметрии (1 программа) (2 глаза)	1440,00	1	1	1440,00	
3.2 5	MPT орбит	5500,00	1	1	5500,00	
3.2 6	Печатная продукция (медицинская документация)	120,00	2	1	240,00	
3.2 7	Один день в четырехместной палате	3000,00	7	1	21000,00	

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Метилпреднизолон	256,00	2	512,00	1	512,00	Государственный реестр цен
2	Натрия хлорид	34,2	2	68,4	1	68,4	Государственный реестр цен
3	Фуросемид	80,0	2	160,00	1	160,00	Государственный реестр цен
4	Тиамазол	393,00	14	5502,00	0,95	5226,90	Государственный реестр цен
5	Пропилтиоурацил	700,00	21	14700,00	0,05	735,00	Аукционы 2022

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке - нет
 перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – **не используются**

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – **не требуются**;
 иное – нет.

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	45,3
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	37,1
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
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)	5,1
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	2,7

Итого:	87,5
--------	------

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2024	33	
2025	33	
Итого:	66	

Директор
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
д.м.н., член-корр. РАН

Мокрышева Н.Г.

«27» *сентября* 2023 г.



Приложение к протоколу клинической апробации:

Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ
КАРТА**

Инициалы
пациента

Номер пациента

Скрининговый
номер

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Инструкции по заполнению ИРК

Основное

Заполните ИРК с использованием черной шариковой ручки и убедитесь, что все записи являются полными и разборчивыми. Избегайте использования аббревиатур и сокращений. ИРК должна быть заполнена как можно быстрее после запланированного визита.

Не используйте идентификаторы в любом месте ИРК, такие как имя, номер больничного т.д., для того, чтобы сохранить конфиденциальность. Убедитесь, что информация заголовка (инициалы т.е. субъекта и идентификационный номер) заполняется последовательно в ИРК.

Каждая страница ИРК должна быть подписана и датирована лицом, заполняющим форму.

«Заполнено: Имя» внизу каждой страницы должно быть четкой и ИРК должны быть заполнены только лицами, уполномоченными для заполнения ИРК.

Убедитесь, что все поля заполнены на каждой странице:

- Если тест не выполнен поставьте НВ в соответствующем поле
- Если информация не известна поставьте НИ в соответствующем поле
- Там, где информация не применяется поставьте НП в соответствующем поле

Поправки к записи

Если сделана ошибка - прочертить одну линию через пункт, а затем написать правильную запись на соответствующем месте возле исходной точки данных ИРК, инициалы и дату изменения.

Не:

- затирайте исходную запись
- Попробуйте исправить / изменить исходную запись
- Используйте корректирующую жидкость

Заполнение даты и времени

Заполните все даты как день, месяц, год, т.е. 13 / 11 / 2020. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 11 / 2020.

Время должно быть записано в 24-часовом формате без знаков препинания, всегда используйте 4-цифры; т.е. 0200 или 2130. Полночь записывается как 0000.

Первичная медицинская документация

Первичные документы, такие как отчеты, ЭКГ и т.д. должны быть поданы отдельно от ИРК (если не в медицинских примечаниях) для каждого участника, подписаны и датированы уполномоченным лицом.

Исключение пациента из исследования

Если пациент преждевременно выходит из исследования все незаполненные страницы должны быть перечеркнуты одиночной линией.

Главный следователь несет ответственность за точность данных, представленных в ИРК. Главный исследователь должен подписать и датировать страницу главного исследователя чтобы подтвердить точность, полноту и прочтение данных, представленных в ИРК.

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (Е05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (Н06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

Серьезные неблагоприятные события (СНЯ) должны быть в течение 24 часов зафиксированы в СНЯ форме отчета.

Хранение

ИРК следует хранить в закрытом, безопасном месте, когда не используется, где может быть сохранена конфиденциальность. Убедитесь, что они хранятся отдельно от любых других документов, которые могли бы выявить личность субъекта.

Период оценки ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

ДАТА: ____/____/____

(ДД / ММ / ГГГГ)

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ	
Дата подписания ____/____/____ (ДД / ММ / ГГГГ)	Дата первой процедуры исследования ____/____/____ (ДД / ММ / ГГГГ)
Имя лица, принявшего информированного согласия: _____	
Демографические данные:	
Дата рождения: ____/____/____ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Национальность:	
Пол: Мужчина/Женщина	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

Период оценки МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ

Дата: __/__/____

(ДД / ММ / ГГГГ)

Болезни / хирургические процедуры	Дата диагностики (ДД/ММ/ГГГГ)	Комментарии
	__/__/__	
	__/__/__	
	__/__/__	
	__/__/__	
	__/__/__	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

Период оценки ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Дата: ____ / ____ / ____ (ДД / ММ / ГГГГ)

Артериальное давление: ____ / ____ мм рт.ст.

пульс: ____ уд/мин

Вес: ____ кг

Рост: ____ м

Температура тела: ____ °C

Система	*Изменен ия	Без изменени й	Не выпо лнял ось	*Если есть изменения по сравнению с предыдущим осмотром опишите кратко и отметьте клиническую значимость
Общий вид	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Кожа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Глаза, уши, нос и горло	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Голова, шея и щитовидная железа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Сердечно-сосудистая	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Дыхательная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Желудочно- кишечный тракт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Конечности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Половая	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Аноректальная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Лимфатические узлы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мышечная, скелетная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Неврологический статус	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Другие (просьба указать)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

ВИЗИТ 1 Оценка исходных параметров

ДАТА: __/__/__

ФАМИЛИЯ ИМЯ ОТЧЕСТВО пациента

Дата рождения:

__/__/__
(ДД / ММ ; ГГГГ)

пол:

мужчина женщина

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены “Да”		Да	Нет
1.	Согласие на участие в клинической апробации		
2.	Мужчины и женщины от 18 до 75 лет		
3.	Диагноз диффузный токсический зоб (по МКБ: E05.0)		
4.	Наличие эндокринной офтальмопатии		

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены “Да”		Да	Нет
1.	Сопутствующие заболевания глаз (глаукома, поражение роговицы в виде краевого кератита, язвы роговицы) – по данным осмотра офтальмологом		
2.	Пациенты, получавшие ранее (без срока давности) лучевую терапию орбит		
3.	Гепатиты (обострение), тромбофлебиты, наличие в анамнезе тромбозов		
4.	Беременные и женщины в период грудного вскармливания		
5.	Лица, страдающие психическими расстройствами		
6.	Сопутствующие инфекционные заболевания		
7.	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения		
8.	Более чем трехкратное повышение печёночных ферментов (АЛТ, АСТ, общий билирубин, гамма-ГТП)		
9.	Почечная недостаточность		
10.	Военнослужащие		
11.	Возраст младше 18 лет		
12.	Наличие в теле пациента металлических объектов – искусственный водитель ритма, ферромагнитные		

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

	эндопротезы, инсулиновые помпы, нейростимуляторы, протезы клапанов сердца и др.		
13	Отказ пациента		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.			

Период оценки ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПАЦИЕНТУ

		Да	Нет
1.	Удовлетворяет ли пациент критериям включения/исключения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Выполнены ли все процедуры скрининга?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Заполнены ли все страницы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Пациент согласен принимать участие в исследовании?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<p>Участник подходит для участия в исследовании?</p> <p>Подпись исследователя: _____ Дата : ____ / ____ / ____ (ДД / ММ / ГГГГ)</p> <p>Имя исследователя: _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет</p>
<p>Причины несостоятельности скрининга:</p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p> <p>4. _____</p> <p>5. _____</p>	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

ВИЗИТ 2. Оценка исходных параметров (стационарно) АНАМНЕЗ

ПАРАМЕТРЫ	Да комментарии	Нет неизвестно
Длительность диффузного токсического зоба к моменту включения в протокол		
Длительность ЭОП к моменту включения в протокол		
Длительность лечения диффузного токсического зоба к моменту включения в протокол		
Промежуток между развитием диффузного токсического зоба и манифестацией ЭОП		
Лечение диффузного токсического зоба на момент включения в протокол		
Курение		

ДАТА __/__/__

ОСМОТР

Рост: _____ см Вес: _____ кг ИМТ _____ SDS ИМТ _____

Артериальное давление :мм рт.ст. _____ пульс: _____ уд/мин

Объем щитовидной железы _____ степени (по ВОЗ); по УЗИ _____ мл

Особенности объективного осмотра (выраженность экзофтальма, отек век, покраснение век, инъекция конъюнктивы, хемоз, отек слезного мясца, полулунной складки, репозиция глазных яблок, объем движений глазных яблок)

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Лабораторные услуги. Биохимические исследования крови

Дата:

Время

	Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
1	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови			Нет Да
2	Определение содержания антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) в крови			Нет Да
3	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови			Нет Да
4	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови			Нет Да
5	Общий (клинический) анализ крови развернутый			Нет Да
6	Исследование уровня глюкозы в крови			Нет Да
7	Исследование уровня креатинина в крови			Нет Да
8	Исследование уровня общего билирубина в крови			Нет Да
9	Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови			Нет Да
10	Определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови			Нет Да
11	Исследование уровня натрия в крови			Нет Да
12	Исследование уровня ионизированного кальция в крови			Нет Да

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

13	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных			Нет Да
16	Приём (осмотр, консультация) врача-офтальмолога			
17	Принятие решения о назначении пульс-терапии глюкокортикоидами			

Период оценки ПРОЦЕДУРЫ

Процедура _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ :			
Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Мультиспиральная компьютерная томография глазниц			Нет Да
Магнитно-резонансная томография глазниц			Нет Да
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных			Нет Да
Приём (осмотр, консультация) врача-офтальмолога			Нет Да
Принятие решения о назначении пульс-терапии глюкокортикоидами			Нет Да

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезное?	Назначен о сопутству ющие лечение	Тяжесть 0 - легкая 1- умеренна я 2 - тяжелая	Метод исследов: я 0 – не прерв 1 – прерва временнс 2 – прерва постояннс
1		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
2		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
3		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
4		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
5		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
6		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причинность, тяжесть и исходы

Главный исследователь подпись _____ Дата: _____ ☐ Отм

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезное?	Назначено сопутствующее лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследования 0 - не прерв 1 - прерв временн 2 - прерв постоянн
1		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
2		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
3		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
4		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
5		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		
6		/ /	/ /	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да		

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причинность, тяжесть и исходы

Главный исследователь подпись _____ Дата: _____ ☐ Отм

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Участник использовал сопутствующие препараты? ☐ Нет ☐ Да, за

СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	<u>отметить если прием продолжается?</u>	Причина использо
1.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
2.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
3.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
4.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
5.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
6.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	
7.		____/____/____	____/____/____	<input type="checkbox"/>	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

Участник использовал сопутствующие препараты? ☐ Нет ☐ Да, запишите

СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	<u>отметить если прием продолжается?</u>	Причина использования
1.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
2.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
3.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
4.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
5.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
6.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	
7.		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

СТРАНИЦА ПОДПИСИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Подпись главного исследователя:

Имя главного исследователя:

Мокрышева Н.Г.

Дата подписания

**ПОСЛЕ ПОДПИСАНИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ
В ИРК БЕЗ ПОДПИСАННОЙ ФОРМЫ ЗАПРОСА ДАННЫХ**

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (Е05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (Н06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской
Федерации по вопросам клинической апробации методов профилактики,
диагностики, лечения и реабилитации (далее — Экспертный совет)

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета:

подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов:

да

☐

нет

☐

№№	Показатель		Комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	“Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ- визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба для диагностики и стадирования активности процесса эндокринной офтальмопатии[ФМИ1] с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит”	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана	66	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

«Клиническая апробация метода мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба (E05.0) для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии (H06.2) и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит»

Номер
пациента

ФИО

Место

	медицинская помощь в рамках клин. апробации		
6.	Срок проведения клинической апробации	2024г. — 33 человек 2025г. — 33 человек	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациент	90,2 тыс. рублей	
8. Экспертное мнение (ненужное зачеркнуть)			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9.	Подпись члена Экспертного совета		

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Я, Мокрышева Наталья Георгиевна, директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Метод мультипараметрической МРТ-визуализации орбит у пациентов взрослого возраста с осложненными формами диффузного токсического зоба для диагностики и стадирования активности эндокринной офтальмопатии и с целью оценки эффективности иммуносупрессивной терапии по сравнению с МСКТ орбит» на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, член-корр. РАН

Мокрышева Н.Г.

"27" февраля 2023 г.

