

**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	ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: dedov@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	150

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 26 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 16 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор ФГБУ "НМИЦ эндокринологии"
Минздрава России, академик И.И. Дедов

(должность, ф.и.о., подпись)

"25" декабря 2017 г.



2018-9-7

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).

«Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии»

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

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.

Мельниченко Галина Афанасьевна, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академик РАН;

Румянцев Павел Олегович, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии, д.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — клинический синдром, характеризующийся избыточной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ), сопровождающийся полиорганными нарушениями различной степени выраженности. Гиперпродукция ПТГ может быть, как результатом первичного поражения ОЩЖ, так и вторичной их стимуляции при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена различного генеза. По этиопатогенетическому принципу ГПТ классифицируется на первичный, вторичный и третичный. По степени выраженности клинических проявлений выделяют:

- манифестную форму (костную/висцеральную);
- смешанную форму;
- малосимптомную (мягкую) форму;
- бессимптомную форму;

Наиболее эффективным и единственным радикальным методом лечения первичного ГПТ - является хирургическое в том случае если известна анатомическая локализация патологически измененных околощитовидных желез (ОЩЖ). В этой связи необходимо совершенствовать методы топической диагностики и интраоперационной навигации. Наиболее перспективными являются гибридные методы молекулярной визуализации ядерной медицины, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ). ОФЭКТ-КТ с технецием (^{99m}Tc)-сестамиби дает возможность трехмерного поиска и обеспечивает топическую визуализацию аденом ОЩЖ при любой локализации на шее и в средостении. Кроме топографических особенностей данный метод позволяет также оценить метаболическую активность ОЩЖ [Калинин А.П. и др., 2005, 2008; Erbil Y., Barbaros U., 2008].

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

Гиперпаратиреоз (ГПТ) занимает третье место в структуре патологий эндокринной системы после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Заболеваемость в мире составляет от 4 до 188 случаев на 100 000 человек/год [AACE/AAES Position Statement, 2005; Shetty et al. 2007, Ning Yu et al, 2009]. Несмотря на большой арсенал современных методов инструментальной диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ) точная анатомическая локализация функционально-активных ОЦЖ устанавливается далеко не всегда. Атипичное расположение ОЦЖ встречается до 20% случаев. Множественные опухоли ОЦЖ составляют до 5% всех случаев ГПТ, в том числе как компонент синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) [Yousem DM 2006; Schneider R. et al. 2011; Noussios G., 2012; Roy M. et al. 2013]. Особенно остро проблема топической визуализации стоит у пациентов с рецидивом или персистенцией гиперпаратиреоза, ранее перенесших оперативные вмешательства [Norman J. 1997].

Первоочередная диагностическая задача - определение локализации гиперфункционирующей ОЦЖ. Благодаря использованию гибридных технологий молекулярной визуализации стала возможной более достоверная дооперационная визуализация патологически измененных ОЦЖ.

Широкое использование данных методик позволит усовершенствовать алгоритмы диагностики и лечение гиперпаратиреоза, что в свою очередь поможет избежать прогрессирования заболевания, развития тяжелых поражений скелета, почек, других органов и систем, тем самым значимо улучшая качество жизни, снижая сроки временной нетрудоспособности и процент инвалидизации пациентов. Кроме того, за счёт расширения приборной базы интраоперационной навигации (гамма-зонда, флюоресцентной ангиографии) открываются новые возможности проведения малоинвазивных оперативных вмешательств, в результате чего значительно снизится травматичность и время операции, риск послеоперационных осложнений, а также необходимость в проведении повторных оперативных вмешательств.

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

Новизна описываемого диагностического алгоритма заключается в комбинации широко применяемых методов топической диагностики с методами функциональной радионуклидной визуализации и интраоперационной навигации. Сцинтиграфия с технецием (^{99m}Tc)-сестамиби, комплекса технеция ^{99m}Tc и 2-метоксиизобутилнитрила (^{99m}Tc -MIBI), дает возможность эффективного выявления паратиреоаденом весом более 1 г. при любых, в том числе и атипичных вариантах их расположения на шее или в средостении. Существенно превосходит по объему и точности получаемой диагностической информации большинство других методов. В особенности при совмещении с гибридными методами радионуклидного исследования – однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), которая в Российской Федерации применяется в немногих медицинских учреждениях.

Сегодня с целью контроля эффективности хирургического лечения чаще всего применяют лишь интраоперационное определение ПТГ. Дополнительно можно использовать и другие современные методы дифференциальной диагностики и интраоперационной навигации, такие как пункцию ОЩЖ под контролем УЗИ (с определением уровня ПТГ и ТГ в смыве с иглы); флюоресцентную ангиографию *in vivo* с внутривенным введением красителя (индоцианин зеленый), которая дает информацию об анатомическом расположении и функциональной активности (по степени кровоснабжения), а также о жизнеспособности оставляемых ОЩЖ; интраоперационное гамма-зондирование с ^{99m}Tc -MIBI, позволяющей локализовать гиперфункционирующие околощитовидные железы во время операции и судить о радикальности удаления околощитовидных желез по снижению излучения в зоне вмешательства и удаленного препарата;

Настоящий алгоритм применения существующих методик позволит повысить эффективность предоперационной диагностики и интраоперационной навигации при гиперфункции околощитовидных желез различного генеза.

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

В большинстве случаев введение ^{99m}Tc -MIBI, удовлетворительно переносится пациентами, нежелательные явления прогнозируемы и поддаются коррекции.

Возможны побочные эффекты: развитие аллергических реакций; редко, на фоне введения препарата пациенты отмечают «металлический» привкус во рту; местные реакции редко, при экстравазации - локальная боль, ощущение тепла или холода, отек, воспалительный процесс, некроз тканей, флебит, тромбоз флебит.

Побочные эффекты от введения индоцианина зеленого (ICG): аллергические реакции, спазмы коронарных артерий. У пациентов с почечной недостаточностью могут наблюдаться чувство беспокойства, ощущение жара, тошнота, зуд, крапивница, тахикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, ларингоспазм, «приливы», отек лица. Одновременно с анафилактическими реакциями может встречаться эозинофилия.

Особые указания: не использовать другие растворители, содержащие соли (0,9 % раствор натрия хлорида и т.д.), так как они приводят к выпадению осадка. Исследования щитовидной железы с использованием радиоактивного йода должны проводиться у пациентов не ранее, чем через 7 дней после применения индоцианина зеленого, так как натрия йодид, содержащийся в препарате, может влиять на результаты исследования щитовидной железы.

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. Fraser, W. D. (2009). Hyperparathyroidism. The Lancet, 374(9684), 145–158. (Impact Factor: 44,002)

2. Bilezikian, J. P. (2012). Primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 18(5), 781–90. **(Impact Factor: -)**
3. Baloch, Z. W., & LiVolsi, V. a. (2013). Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 30(3), 165–77. **(Impact Factor: 1,956)**
4. Clarke, B. L. (2013). Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry : The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 16(1), 8–13. **(Impact Factor: 2,644)**
5. Cusano, N. E., & Bilezikian, J. P. (2013). Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Outcomes Management*, 20(March), 181–192. **(Impact Factor: 0,16)**
6. Delorme, S., Zechmann, C., & Haberkorn, U. (2013). Imaging diagnostics of hyperparathyroidism. *Radiology*, 53(3), 261–76. **(Impact Factor: 6,798)**
7. Judson, B. L., & Shaha, A. R. (2008). Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(11), 1813–8. **(Impact Factor: 5,849)**
8. Mohebbati, A., & Shaha, A. R. (2012). Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *American Journal of Otolaryngology*, 33(4), 457–68. **(Impact Factor: 0,933)**
9. Udelsman, R. (2011). Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10), 2950–8. **(Impact Factor: 5,531)**
10. Roth S.I., Belslay N.A., Abu-Jawdeh G.M. Parathyroid glands. In: *Histology for pathologist*. 3rd ed. Ed. R.J. Wells. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 1146-1165. **(Impact Factor: -)**
11. Tublin M.E., Pryma D.A., Yim J.H. et al. Localization of Parathyroid Adenomas by Sonography and Technetium Tc 99m Sestamibi Single-Photon Emission Computed Tomography Before Minimally Invasive Parathyroidectomy. *J. Ultrasound Med.* 2009; 28 (2): 183-190. **(Impact Factor: 1,544)**
12. Lee L., Steward D.L. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010; 43: 1229-1239. **(Impact Factor: 2,627)**
13. Mohammadi A., Moloudi F., Ghasemirad M. Preoperative localization of parathyroid lesion: diagnostic usefulness of color doppler ultrasonography. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2012; 5 (1): 80-86. **(Impact Factor: 1,075)**
14. Berber E., Parikh R., Balem M. et al. Why parathyroid localizations studies fail: analysis of 1,000 patients. *Surgery.* 2008; 144: 74-79. **(Impact Factor: 0,5)**

15. Mariani G., Gulec S.A., Rubello D. et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 1443-1458. (**Impact Factor: 5,849**)
16. Katz S.C., Wang G.J., Kramer E.L., Roses D.F. Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease // *Am. Surg.* 2003. - Vol. 69, № 2. - P. 170-175. (**Impact Factor: 2,403**)
17. Parathyroids 2010: from pathophysiology to the clinical use of PTH. Pisa, February 11-13, 2010. (**Impact Factor: -**)
18. Haber R.S. et al. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m) technetium sestamibi scintigraphy. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2002 -Aug. 57 (2). (**Impact Factor: 3,487**)
19. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. // *Endocr J.* 2009;56(7):827-41. (**Impact Factor: 3,198**)
20. Калинин А.П., Павлов А.В., Александров Ю.К. и др. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия: руководство для врачей, 2010. (**Impact Factor: -**)
21. Национальное руководство по эндокринологии / под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова и чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко, 2012. (**Impact Factor: -**)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Настоящее клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, разрешением ЛЭК, стандартами GCP и другими необходимым нормативными требованиями. 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: Повысить эффективность и безопасность хирургического лечения пациентов с гиперпаратиреозом, посредством совершенствования методов топической диагностики.

Задачи исследования:

1. Комплексное обследование пациентов с ГПТ, с использованием метода ОФЭКТ/КТ, улучшение существующих алгоритмов диагностического поиска гиперфункционирующих ОЩЖ на пред- и интраоперационном этапах;
2. Внедрение технологий радионуклидной функционально-топической визуализации в алгоритмы комплексной диагностики гиперпаратиреоза;
3. Накопление практического опыта применения технологий интраоперационной навигации: гамма-зондирования, флюоресцентной ангиографии;
4. Сопоставление результаты функционально-топической визуализации, лабораторных данных с морфологическим и ИГХ-исследованием экспрессии специфических биомаркеров (анти-митохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, cyclin D1) в патологически измененных околощитовидных железах.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Эффективность и безопасность применения ^{99m}Tc -MIBI доказана рядом клинических исследований.

Комплекса технеция ^{99m}Tc и 2-метоксиизобутилнитрила (^{99m}Tc -MIBI), широко применяется в мировой клинической практике для топической диагностики гиперфункционирующих околощитовидных желез. При выполнении сцинтиграфии в планарном режиме чувствительность технеция (^{99m}Tc)-сестамibi колеблется от 63 до 88%, специфичность — от 92 до 96%, для уменьшения ложноотрицательных и ложноположительных результатов была создана методика ОФЭКТ/КТ, сочетающая в себе преимущества радионуклидных методов диагностики и компьютерной томографии.

ОФЭКТ/КТ, является составной частью сцинтиграфического исследования и обеспечивает трехмерную реконструкцию, что значительно улучшает определение очага поглощения РФП. Пространственное разрешение составляет от 4 до 6 мм, что позволяет выявлять практически все увеличенные ОЩЖ.

Применяется также и двухизотопная (бинуклидная) и двух фазная сцинти-

графия. В норме паращитовидные железы накапливают незначительное количество радиофармпрепарата, поэтому при скинтиграфии не визуализируются. Ложноположительные результаты возможны при наличии узловых образований в щитовидной железе, активно захватывающих радионуклид, при лимфаденопатии, метастатической карциноме, лимфоме. Степень накопления радиофармпрепарата в опухоли зависит от ее размеров и гормональной активности, которые определяют эффективность радионуклидной диагностики при первичном гиперпаратиреозе. При подозрении на эктопическое расположение паратиреоаденомы, расширение поля скинтиграфии от угла нижней челюсти до основания сердца увеличивает шанс ее обнаружения.

Интраоперационный гамма-зонд (ИОГЗ) - прибор представляет собой моноблок, выполненный из нетоксичного материала, с тремя видами индикации. Цифровой на лицевой стороне, световой на задней части прибора и звуковой сигнал с переменной частотой пропорциональной интенсивности излучения. Устройство имеет небольшой вес и эргономичный дизайн. Простой интерфейс пользователя интуитивно понятен и удобен в эксплуатации. Количественные данные о присутствии источника ионизирующего излучения отображаются в режиме реального времени на цифровом табло, размещённом в корпусе прибора. Прибор обладает высокой чувствительностью, достаточной для гамманавигации паратиреоидэктомии в условиях фонового излучения от ближайших тканей при введении небольших активностей ^{99m}Tc . Данный факт позволяет уменьшить радиационное воздействие на медицинский персонал и пациента. Качественно выполнена коллимация анализируемого пучка гамма-квантов, в условиях операции полностью отсекается латеральное излучение, не попадающее в геометрическую зону апертуры прибора. Автономность работы прибора позволяет работать в течение 23 часов без подзарядки.

Позволяет локализовать месторасположение гиперфункционирующей ткани околощитовидной железы во время операции и судить о радикальности удаления патологически измененных околощитовидных желез по степени снижения излучения в зоне вмешательства.

Система для флуоресцентной визуализации с использованием красителя (индоцианина зеленого) это устройство, состоящее из видеопроцессора-осветителя, видеокамеры (CMOS-матрица), кабеля световода (оптоволокно), лапароскопа (с объективом, стрелочной линзой и разъемом для световода) и монитора. Предназначена эта система для того, чтобы в реальном времени выполнять лапароскопическую визуализацию в белом свете и флуоресцентную визуализацию в ближнем инфракрасном диапазоне (БИК), и позволяет хирургам выполнять обычные процедуры эндоскопической визуализации в белом свете, а также проводить дополнительную визуальную оценку кровообращения, в том числе кровотока в сосудах и микрососудах, перфузии тканей и органов, лимфатической системы и перфузии, связанной с опухолями и границами опухолей, путем флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне при малоинвазивных операциях.

Применение данных методик позволит снизить частоту выполнения повторных оперативных вмешательств по поводу не радикальных операций у пациентов с гиперпаратиреозом, что в свою очередь приведет к повышению безопасности и эффективности лечения, улучшению качества жизни пациентов, снижению затрат на лечение осложнений и социально-финансовой нагрузки на региональные бюджеты.

12. Описание дизайна клинической апробации:

12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

Основными параметрами для исследования будут являться:

- Сцинтиграфия в планарном режиме с ^{99m}Tc -MIBI
- ОФЭКТ/КТ
- Гормональный анализ крови: ПТГ; Витамин Д
- Биохимический анализ крови: кальций общий и ионизированный, фосфор, ЩФ, креатинин, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, калий, натрий, хлор
- Анализ суточной мочи на кальций
- Оперативное лечение (в объеме паратиреоидэктомии)

- Интраоперационное гамма-зондирование (in vivo)
- Дозиметрия макропрепарата в дозкалибраторе (in vitro)
- Интраоперационное определение уровня паратгормона
- Гистологическое исследование и ИГХ

Дополнительные параметры:

- Двухфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом в режиме ОФЭКТ
- Интраоперационная флуоресцентная ангиография ОЦЖ
- Интраоперационное УЗИ
- Электрокардиограмма
- УЗИ почек
- Денситометрия
- Эндоскопические исследования (ЭГДС)
- Общий (клинический) анализ крови
- Общий анализ мочи
- Оценка качества жизни по специализированной шкале и по системе SF-26, функционального статуса по ECOG.

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

Сроки проведения 2018-2020 гг. На этапе скрининга формируется группа: пациенты с лабораторно подтвержденным гиперпаратиреозом и выполненным УЗИ околощитовидных желез. При отсутствии противопоказаний по данным лабораторных и инструментальных исследований выполняются диагностическая манипуляции:

Предоперационная диагностика:

1. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI в режиме ОФЭКТ (активность 750 МБк)
2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, расширение зоны исследования до средостения
3. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом в режиме ОФЭКТ (по показаниям)

Оперативное вмешательство в объеме паратиреоидэктомии (удалении патологически измененных ОЦЖ);

Интраоперационная навигация:

1. Интраоперационное гамма-зондирование (in vivo) (введение 150 МБк ^{99m}Tc -MIBI за 90 мин. до операции) с прямой радиометрией удаленных макропрепаратов вне операционной раны (контроль качества) с применением гамма-

зонда

4. Интраоперационное определение уровня паратгормона (анализ уровня паратгормона (0' и 15') и кальция в послеоперационном периоде)

5. Интраоперационная флуоресцентная ангиография ОЦЖ (по показаниям)

6. Дозиметрия макропрепарата в дозкалибраторе (in vitro)

Морфологическое исследование:

7. Гистологическое и ИГХ-исследование экспрессии специфических биомаркеров в удаленных ОЦЖ (анти-митохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, cyclin D1)

8. Биобанкинг (образец цельной крови, удаленные во время операции паращитовидные железы)

Дизайн апробируемого метода

Скрининг

- Базовая топическая визуализация - УЗИ
- Консультация эндокринолога, хирурга
- Лабораторные исследования: ПТГ, кальций общ., и ион., фосфор, кальций в сут. моче.



Визит 1 (амбулаторный)

- Получение изображений после введения РФП:
 - через 15 минут; планарная сцинтиграфия
 - через 120 минут; планарная сцинтиграфия + прицельная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ)
- Оценка ECOG, анкетирование SF-26
- Консультация эндокринолога, радиолога, хирурга
- Определение показаний, назначение даты оперативного вмешательства



Визиты 2 (стационар)

Госпитализация для проведенного оперативного лечения (5 дней)

- Операция – паратиреоидэктомия (удаление патологически измененных ОЦЖ)
- Консультация патоморфолога (морфология и ИГХ)
- Консультация эндокринолога
- Оценка ECOG, анкетирование SF-26



Визит 3 (амбулаторный)

- Консультация эндокринолога
- Лабораторные исследования: ПТГ, кальций общ., и ион.; При необходимости дополнительно: повторное радионуклидное исследование в режиме ОФЭКТ/КТ; и лабораторные параметры - фосфор, кальций в сут. моче.

	Скрининг	Радиоизотопная диагностика	Оперативное лечение	Динамическое наблюдение
		Визит 1	Визит 2	Визит 3
Оценка соответствия критериям включения	+			
Подписание информированного согласия	+			
Оценка нежелательных явлений		+	+	
Оценка EGOC		+	+	
Сцинтиграфия с применением РФП		+		по показаниям
ОФЭКТ/КТ с применением РФП		+		по показаниям
Общий (клинический) анализ крови		+		
Общий анализ мочи		+		
Биохимический анализ крови ¹	+			+
Анализ суточной мочи на кальций	+			
Электрокардиограмма		+		
Анкетирование ² и физикальное обследование ³	+	+		
УЗИ околощитовидных желез	+		по показаниям	по показаниям
Гормональный анализ крови ⁴	+			+
Консультация врача-эндокринолога	+	+	+	+
Консультация врача-		+		+

¹ Биохимический анализ крови: кальций общий и ионизированный, фосфор, ЩФ, креатинин, мочевина, глюкоза, общий белок, АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), калий, натрий, хлор;

² Анкетирование: SF-26, ECOG; ³ вес, рост, тонометрия, термометрия

⁴ Гормональный анализ крови: ПТГ, 25-ОН Витамин Д

радиолога				
Консультация врача-патоморфолога			+	
Консультация хирурга	+	+		
Оперативное вмешательство			+	
Интраоперационное гамма-зондирование			+	
Интраоперационное определение уровня паратгормона (0' и 15')			+	
Дозиметрия макропрепарата в дозкалибраторе			+	
Интраоперационная флуоресцентная ангиография			по показаниям	
Пребывание в отделении реанимации			+	
Пребывание в хирургическом стационаре			+	
Двухфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом в режиме ОФЭКТ		по показаниям		по показаниям
Морфология и иммуногистохимия			+	
ЭХО-КГ	Проводятся на этапе скрининга либо контролируются в динамике при наличии показаний, оцениваются как дополнительные параметры			
УЗИ почек				
Денситометрия				
ЭГДС				

12.3. Описание метода, инструкции по его применению:

Этап скрининга пациентов с гиперкальциемией: проводится оценка соответствия критериям включения/исключения. Подписание информированного согласия.

Визит 1, представляет из себя проведение гибридного радионуклидного исследования, сцинтиграфии совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -MIBI активностью 750 МБк.

Визит 2, при условии выявления топической локализации гиперфункционирующей околощитовидной железы, проводится оперативное лечение в объеме паратиреоидэктомии, во время которого применяются технологии интраоперационной навигации, после – морфологическое и иммуногистохимическое исследование патологически измененных околощитовидных желез.

Визит 3, динамическое наблюдение, контроль биохимических показателей, при выявлении рецидива/персистенции заболевания повторное радионуклидное исследование, формирование рекомендаций по дальнейшему наблюдению и лечению.

- **Далее описана методика радионуклидного исследования с ^{99m}Tc -MIBI**

Приготовление препарата: в асептических условиях добавляют во флакон с реагентом 3 мл элюата из генератора ^{99m}Tc . При необходимости предварительно проводят разбавление элюата 0.9% раствором NaCl до требуемой объемной активности. Флакон с препаратом помещают в свинцовый контейнер и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин с момента закипания воды. Уровень воды в водяной бане должен быть выше уровня раствора препарата во флаконе. Препарат готов к применению после охлаждения содержимого флакона до комнатной температуры. Запрещается использование воздушной иглы. Готовый препарат, приготовленный на основе реагента, содержащегося в 1 флаконе, может быть использован для исследования 5 пациентов.

Визит 1, выполняется радионуклидное исследование после внутривенного введения РФП, активностью 750,0 МБк. Эффективная доза составляла 0,014 мЗв/МБк. Две серии снимков, ранняя и отсроченная планарная или однофотонная эмиссионная компьютерная томография интересующей зоны выполняется спустя 20 и 90 минут после введения препарата на двухдетекторном эмиссионном томографе. Из обязательных физико-технических условий проведения исследования следует считать использование коллиматоров для низких энергий, высокого разрешения (LEHR, для поглощения рентгеновского излучения, образующегося при взаимодействии материала коллиматора и гамма-квантов с энергией 159 Кэв). Обработка результатов исследований осуществляется на

специализированной станции. Оптимальное время проведения повторного сканирования, совмещенного с ОФЭКТ/КТ через 90 минут после введения РФП. К этому сроку достаточно четко визуализируются все патологические очаги, при этом в организме пациента остается активность, позволяющая при необходимости производить ОФЭКТ. Сцинтиграфия на первом этапе выполняется в планарном режиме для оценки распределения РФП в проекции типично расположенных ОЩЖ. Затем для более детального изучения выявленных патологических очагов повышенного накопления РФП выполняется ОФЭКТ/КТ интересующей области. Детекторы устанавливаются параллельно друг другу. Аппарат настраивается на энергетический пик 141,0 КэВ, ширина окна дискриминатора – 20%. Выполняется статичный снимок с интересующей зоной (ROI) – шея и верхнее средостение, сканирование производится с применением опции определения контуров тела (Body Contour). Информация собирается на матрицу 256x256. Обработка результатов планарной сцинтиграфии осуществляется стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса и т.п. ОФЭКТ/КТ выполняется по нециркулярной орбите, ротация - 180° по часовой стрелке на каждый детектор, сбор информации с 32 последовательных проекций на каждый детектор, экспозиция – 40 сек на каждую проекцию. Размер матрицы – 128x128. Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов производится с использованием алгоритма итераций. Интерпретация результатов направлена на поиск очагов патологического повышенного накопления РФП вне зон его физиологической аккумуляции. Такие очаги свидетельствуют о наличии активной опухолевой ткани соответственно их локализации. Физиологическое распределение ^{99m}Tc -MIBI подразумевает интенсивное накопление РФП в слюнных железах, сердце (органы, имеющие богатую симпатическую иннервацию). Интерпретация данных томографии с ^{99m}Tc -MIBI производится с помощью динамического трехпроекционного анализа томографических срезов в гибридном режиме с обязательным сопоставлением с томограммами, полученными при УЗИ, РКТ и МРТ. Такой подход облегчает анатомо-топографическую привязку выявленных при эмиссионной томографии патологических очагов.

^{99m}Tc -MIBI при в/в введении быстро покидает сосудистое русло, и уже через 3–5 мин его содержание в циркулирующей крови составляет не более 2% от введенного количества. Технеций (^{99m}Tc) -сестамиби, ^{99m}Tc выводится из организма преимущественно через гепатобиллиарный тракт и тонкий кишечник (около 40% в течение двух суток) и частично почками — 15%.

Визит 2 подразумевает оперативное вмешательство в объеме паратиреоидэктомии, с применением технологий интраоперационной навигации.

Интраоперационное гамма зондирование, которое проводится после введения навигационной активности (150 МБк) за 120 минут до операции. Поиск аденомы ОЩЖ производили визуально, учитывая данные предоперационной топической диагностики (УЗИ, МСКТ, сцинтиграфии), гамма-проб использовали в качестве подтверждения удаления функционирующей ткани ОЩЖ. После удаления, в течение 10 минут проводили in-vitro исследование удалённой ткани в доз-калибраторе.

Препарат для флюоресцентной ангиографии, готовится непосредственно в операционной во флакон с индоцианином зеленым вводится 10мл воды для инъекций, тщательно перемешивается до исчезновения осадка, вводится пациенту, у которого уже осуществлен доступ к интересующей анатомической области (операционное поле) в/в болюсно в объеме 3-4 мл, с последующим введением 10 мл 0,9% NaCl, через 30-60 сек после введения препарат появляется непосредственно в тканях, детектирующее устройство (эндоскоп) необходимо держать на расстоянии от 5 до 20 см от интересующей области, в результате чего представляется возможным выявлять топическую локализацию гиперфункционирующих (патологически измененных) околощитовидных желез, судить о степени кровотока в тканях.

Следующим этапом проводится морфологическим и иммуногистохимическим исследование удаленных ОЩЖ (экспрессии специфических биомаркеров (анти-митохондриальные антитела, ПТГ, Ki-67, cyclin D1)

На 3 визите проводится оценка эффективности проведенного лечения, при необходимости контрольное радионуклидное исследование (идентичное методике при визите 1), ультразвуковое исследование, с формированием прогноза и дальнейших рекомендаций по динамическому наблюдению.

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

Пациенту будут выполнены исследования (сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ) на этапе диагностики. Далее применение технологий интраоперационной навигации. Период клинического наблюдения будет составлять от 1 до 6 месяцев. Общая продолжительность наблюдения зависит от сроков проведенного оперативного лечения. Запланированный срок исследования – 2018-2020 гг.

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.

Локализация и размеры патологически именных околощитовидных желез, по данным сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ. Показатели клинического, гормонального и биохимического анализов крови (ПТГ, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор), кальций в суточной моче, протокол операции с применением технологий интраоперационной навигации, результаты морфологического и иммуногистохимического исследования удаленных околощитовидных желез, оценка общего состояния (ECOG), нежелательные явления.

Дополнительно анализируемые параметры

Демографические/Анамнестические/Клинические: Возраст, пол, семейный анамнез, анамнез болезни (наличие сопутствующих патологий (остеопенический синдром, нефролитиаз, рецидивирующие язвенные поражения верхних отделов ЖКТ, нарушения ритма и проводимости сердца); в том числе эндокринных патологий); инструментальные исследования: денситометрия, УЗИ почек, ЭКГ, ЭХО-КГ, эндоскопические исследования, двухфазная сцинтиграфия с технецием-пертехнетатом (по показаниям); лабораторные показатели (по показаниям): маркеры костного метаболизма, ЩФ, креатинин, мочевины, калий/натрий/хлор, глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, проба Реберга.

V. Отбор и исключение пациентов, которая оказывается медицинской помощью в рамках клинической апробации.

13. Критерии включения пациентов.

- Лабораторно подтвержденный гиперпаратиреоз;
 - уровень ПТГ более 50 пг/мл (N 15-65 пг/мл);
 - уровень кальция общего и ионизированного повышен на 0,25 ммоль/л и более (N кальция общего 2,15 - 2,5 ммоль/л, ионизированного 1,15 – 1,27 ммоль/л);
 - повышение суточной экскреции кальция с мочой (> 400 мг);
 - гипофосфатемия или N уровень фосфора к крови (0,9-1,3 ммоль/л);
- (и/или) при УЗИ выявлены патологически измененные ОЩЖ;
- (и/или) планарная сцинтиграфия с технецием (^{99m}Tc)-сестамиби положительна;
- (и/или) подозрение на синдром МЭН 1 или 2 типа (первично- множественные опухоли ОЩЖ);
- Подписанное пациентом информированное согласие в двух экземплярах;
- Желание принимать участие в процедурах клинической апробации;

14. Критерии не включения пациентов.

Прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен (гидрохлортиазид, препараты лития, бисфосфонаты, деносумаб, цинакальцет, терипаратид);

Тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация ХСН, ХОБЛ, печеночная недостаточности);

Период беременности или лактации;

Возраст младше 18 лет;

Повышенная чувствительность к РФП;

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

Когда и как исключать пациентов из клинической апробации: на любом этапе при развитии нежелательных эффектов; Исключение пациента производится при отзыве информированного согласия, невозможности связи с пациентом.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации;

Профиль: эндокринология; радиология; хирургия

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно; стационарно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Специальности: эндокринология, хирургия, морфология, лабораторная диагностика, радионуклидная диагностика.

Перечень и кратность медицинских услуг:

Наименование	Частота предоставления в процессе клинической апробации
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	3
Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога	2
Прием (осмотр, консультация) врача-патоморфолога	1
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга	2
Электрокардиограмма с расшифровкой	1
Общий анализ мочи	1
Общий (клинический) анализ крови	1
АСТ	1
АЛТ	1

Кальций общий сыворотки крови	5
Кальций ионизированный сыворотки крови	5
Фосфор сыворотки крови	1
Креатинин сыворотки крови	1
Мочевина сыворотки крови	1
Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	1
Гормональный анализ крови: ПТГ	5
Анализ суточной мочи на кальций	2
Сцинтиграфия (без стоимости РФП)	2
ОФЭКТ/КТ (без стоимости РФП)	2
Оперативное вмешательство	1
Наркоз	1
Койко-день в хирургическом стационаре	4
Койко-день в отделении реанимации	1
Интраоперационное гамма-зондирование	1
Интраоперационное определение уровня паратгормона (0' и 15')	1
Дозиметрия макропрепарата в дозкалибраторе	1
Интраоперационная флуоресцентная ангиография	1
Двухфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом в режиме ОФЭКТ	1
Гистологическое исследование послеоперационного материала	1
Иммуногистохимическое исследование с 4 антителами	1
Генератор ^{99m}Tc 11 ГБк	15
2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ)	40
Индоцианин зеленый (ICG)	50

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

Генератор ^{99m}Tc 11 ГБк – 1 раз в неделю; 2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ) – один флакон используется на 3-х пациентов; Индоцианин зеленый

(ICG) – 10 мл; один флакон используется на 3-х пациентов.

Препараты готовят в медицинском учреждении непосредственно перед употреблением, вводится внутривенно струйно, однократно.

Наименования специализированный продуктов питания, частота приема, объем используемого продукта питания: не требуется.

Перечень используемых биологических материалов: не применяются.

Названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека (с указанием номера регистрационных удостоверений): Интраоперационный гамма-зонд; система флюоресцентной интраоперационной навигации, система ОФЭКТ; ОФЭКТ-КТ, гамма-спектрометр, дозкалибратор.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Выявление точной топической локализации гиперфункционирующих околощитовидных желез.

Выявление патологических очагов, ранее не выявленных иными методами.

20. Перечень критериев дополнительной ценности:

Раннее выявление локализации патологически измененных околощитовидных желез, не выявленных другими инструментальными методами обследования. Выбор лечебной тактики, объема оперативного вмешательства формирование прогноза.

Доза облучения при проведении сцинтиграфии сопоставима с лучевой нагрузкой при ангиографии и компьютерной томографии (КТ).

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

Эффективность диагностического метода рассчитывалась по следующей схеме. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с клинкоморфологическим диагнозом или результатами длительного клинического наблюдения подразделялись на четыре вида: истинноположительные (ИП), истинноотрицательные (ИО), ложно положительные (ЛП) и ложно отрицательные (ЛО). Что касается конкретно метода позитивной сцинтиграфии опухолей (сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI, ОФЭКТ/КТ), то ИП результат означал сцинтиграфическую визуализацию действительно существующих опухолевых очагов. ИО результат подразумевал отсутствие очагов гиперфиксации РФП при реальном отсутствии активной опухолевой ткани. ЛП результат констатировался в случае обнаружения патологических очагов гиперфиксации РФП при действительном отсутствии активной опухолевой ткани. ЛО результат получался при невозможности радионуклидной визуализации реально существующих опухолевых очагов. Затем по специальным формулам производится вычисление ос-

новых показателей эффективности диагностического метода: чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), точности (ДТ), положительной предсказательной ценности (ППЦ) и отрицательной предсказательной ценности (ОПЦ). ППЦ – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста. ОПЦ – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста. Чем чувствительнее тест, тем выше предсказательная ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше предсказательная ценность его положительного результата (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз).

VIII. Статистика

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

Поиск точки разделения и расчёт чувствительности и специфичности будет проводиться на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения будет использоваться такой уровень показателя, которому соответствует максимальная сумма чувствительности (пропорция истинно позитивных результатов, подтвержденных тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту) и специфичности метода (пропорция истинно негативных результатов, подтвержденная тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту), полученные в ходе ROC-анализа. Прогностическая ценность положительного результата (число пациентов истинно положительных по результатам тестирования / (число пациентов истинно положительных при тестировании + число пациентов ложно-положительных при тестировании)); прогностическая ценность отрицательного результата (число пациентов с истинно негативным результатом теста / (число истинно-негативных результатов + число ложно-негативных результатов)); отношение правдоподобия для положительного результата теста (чувствительность / (1-специфичность)) будут рассчитаны как рекомендовано в специализированных изданиях.

Площади под кривыми операционных характеристик (AUC) будут измерены для демонстрации возможностей диагностических тестов верно оценивать истинно положительные и истинно отрицательные результаты. Для сравнения качества диагностических тестов будут сравниваться площади под кривыми операционных характеристик.

Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквантильном отрезке, а также связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

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.

Всего 150 пациентов:

- Исследуемая группа: 150 пациентов с лабораторно подтвержденным гиперпаратиреозом; предварительный план набора на 2018 г. составляет 50 пациентов, по 50 пациентов на 2019 и 2020 г., соответственно.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Затраты на оказание единицы i -той услуги (Z_i) определяются по формуле:
 $Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{уc} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i$, 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.;

$Z_{уc}$ - 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 2018-2020 год затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые на 2018-2020 год 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 (наименование и кратность применения)

1. Перечень медицинских услуг:	Частота предоставления
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях	2
Прием (осмотр, консультация) врача-радиолога	2
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	3
Прием (осмотр, консультация) врача-патоморфолога	1
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга	1
Сцинтиграфия (без стоимости РФП)	2
ОФЭКТ/КТ (без стоимости РФП)	2
Электрокардиограмма с расшифровкой	1
Взятие крови из периферической вены	6
Общий анализ мочи	1
Общий (клинический) анализ крови	1
АСТ (Аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови	1
АЛТ (Аланинаминотрансфераза) сыворотки крови	1
Кальций общий сыворотки крови	5
Кальций ионизированный сыворотки крови	5
Фосфор сыворотки крови	1
Креатинин сыворотки крови	1
Мочевина сыворотки крови	1
Натрий/Калий/Хлор сыворотки крови	1
Гормональный анализ крови: ПТГ	5
Анализ суточной мочи на кальций	2
Оперативное вмешательство	1

Наркоз	1
Один койко-день в хирургическом стационаре	4
Один койко-день в отделении реанимации	1
Интраоперационное гамма-зондирование	1
Интраоперационное определение уровня паратгормона (0` и 15`)	1
Дозиметрия макропрепарата в дозкалибраторе	1
Интраоперационная флуоресцентная ангиография	1
Гистологическое исследование послеоперационного материала	1
Иммуногистохимическое исследование с 4 антителами	1

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

Генератор ^{99m}Tc (11 ГБк) 15 шт;

2-метоксиизобутилизонитрил (MIBI) 40 шт;

Индоцианин зеленый (ICG) 50 шт;

Основная стоимость клинической апробации складывается из стоимости расходных материалов и РФП используемых для проведения радионуклидных исследований. А также проведение оперативного вмешательства с интраоперационной навигацией. До 80% стоимости в одном случае клинической апробации приходится на закупку расходных материалов, радиофармацевтических препаратов и аренду оборудования.

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

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не применяется; виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не применяется; иное - не применяется.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **249,6 тыс. руб.**

Исходя из количества участников клинической апробации (**150 пациентов**) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит **37 440,00 тыс. руб.** (тридцать семь миллионов четыреста сорок тысяч рублей),

в том числе в **2018** году - 50 пациентов на сумму **12 480,00 тыс. руб.**,

в **2019** году – 50 пациентов на сумму **12 480,00 тыс. руб.**

в **2020** году – 50 пациентов на сумму **12 480,00 тыс. руб.**

Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование расходов	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	75,95
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, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	86,65
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	10,0
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.	77,0
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	24,0
Итого стоимость 1 пациента:	249,6

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, академик РАН

"25" декабря 2017 г.



И.И. Дедов

Приложение к протоколу клинической апробации: Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии.

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

«Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии».

Главный исследователь: Румянцев П.О.

Инициалы пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Номер пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Скрининговый номер	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

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 / 2015. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 11 / 2015.

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.

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.

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

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	

Период оценки **МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ**

Дата: ___/___/___

(ДД/ММ/ГГГГ)

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

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

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: ____ . ____ °С

Система	*Изменения	Без изменений	Не выполнялось	*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

Номер пациента

ФИО

Место

Период скрининга КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: ___ / ___ / ___

Следующие критерии должны быть отмечены Да/Нет		Да	Нет
1.	Лабораторно подтвержденный гиперпаратиреоз		
2.	Выявленные по данным инструментальной диагностики патологически измененные ОЦЖ		

Период скрининга КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Дата: ___ / ___ / ___

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	Прием препаратов, потенциально влияющих на фосфорно-кальциевый обмен		
2.	Период беременности или лактации		
3.	Тяжелые сопутствующие заболевания		
4.	Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.		

Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.

Заполнено: _____
 Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациен

ФИО

Центр

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Клинический анализ крови			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время _____ : _____			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Эритроциты			Нет Да
Гемоглобин			Нет Да
Тромбоциты			Нет Да
СОЭ			Нет Да

Биохимический анализ крови			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время _____ : _____			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Мочевина			Нет Да
Общий белок			Нет Да
АСТ			Нет Да
АЛТ			Нет Да

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

<Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии>

Номер пациен

ФИО

Центр

Креатинин			Нет Да
K/Na/Cl			Нет Да
Кальций общ.			Нет Да
Кальций ион.			Нет Да
Фосфор			Нет Да
ЩФ			Нет Да

Гормональный анализ крови

Дата: ___ / ___ / ___

Время _____ :

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
ПТГ			Нет Да
25-ОН Витамин Д			Нет Да

Суточный анализ мочи

Дата: ___ / ___ / ___

Время _____ :

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Кальций в сут. моче			Нет Да

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

Номер пациен

ФИО

Центр

Период оценки ПРОЦЕДУРЫ

Процедура _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ : _____			
Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
ЭКГ			Нет Да
ЭХО-КГ			Нет Да
УЗИ			Нет Да
Денситометрия			Нет Да
ЭГДС			Нет Да
КТ			Нет Да
МРТ			Нет Да

Лабораторный тест (Иммуногистохимический метод)		
Дата: ____ / ____ / ____		
Лабораторный параметр	Результат	Значение
Гистологическое исследование послеоперационного материала и иммуногистохимическое исследование с 4 антителами		

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

<Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии>

Номер
пациен

ФИО

Центр

Система	*Изменения	Без изменений	Не выполялось	*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

Номер субъект ФИО Центр

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 прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствиями и 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено
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, причину, тяжесть и исходы
 Главный исследователь подпись _____ Дата: _____ Отметить если последняя страница

Заполнено: Имя _____ Подпись _____ Дата _____

<Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии>

Номер субъект ФИО Центр

ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ)

Участник использовал сопутствующие препараты? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да, заполните ниже								
СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Отметить если прием продолжается?	Причина использования	Доза	Путь	Частота
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"/>				

Отметить если страница последняя

Заполнено: _____ Имя _____ Дата _____
Подпись _____

Номер
субъект

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

СТРАНИЦА ПОДПИСИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Я просмотрел ИРК и подтверждаю что, она точно отражает данные исследования полученные для данного участника. Все записи были сделаны мной или исследователем под моим наблюдением расписавшимся в журнале бразцов подписей исследователей

Подпись главного исследователя:

Имя главного исследователя:

Румянцев П.О.

**Дата
подписания**

___/___/___
(ДД/ММ/ГГГГ)

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

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

Авторы протокола клинической апробации метода «Оказание медицинской помощи пациентам с первичным и вторичным гиперпаратиреозом на основе гибридных технологий радионуклидной визуализации и гамма-навигационной хирургии», представленного ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Эндокринологии» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

/ "25" декабря 2017 г.



Академик И.И. Дедов