

**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, Дм.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	Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии,
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	150

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 21 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  
Минздрава России, академик И.И. Дедов

(должность, ф.и.о., подпись)

"25" декабрь

г.

**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).**

«Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением»

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 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, академик РАН.

Трошина Екатерина Анатольевна, заведующая отделом терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава, член-корреспондент РАН.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода

Россия занимает четвертое место в мире по числу людей, имеющих избыточную массу тела и ожирение (по данным исследования Global Burden of Disease). По данным национального исследовательского центра «Здоровое питание»: 54% мужчин старше 20 лет имеют избыточную массу тела и 15% ожирение. Среди российских женщин ожирение наблюдается у 28,5%, а избыточная масса тела почти у 59%. Риск смертности значительно увеличивается при индексе массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>. При ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> смертность увеличивается более чем в 6 раз.

Наиболее распространенной патологией, ассоциированной с ожирением, является гипотиреоз (сниженная функция щитовидной железы). В скрининг пациентов с ожирением входит определение уровня тиреотропного гормона, но определенные трудности возникают при обнаружении его «высоконормального» или субклинического уровня, так как выявленные изменения могут не отражать истинную функцию щитовидной железы, а быть следствием метаболических расстройств, связанных с ожирением и, следовательно, не нуждаться в специфической медикаментозной коррекции. В настоящее время алгоритмом дальнейших действий является определение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов методами ИФА (иммуноферментный анализ) и ИХЛА (иммунохемилюминесцентный анализ), которые по существу, - приблизительные, оценочные, а также достаточно чувствительные к изменениям уровня связывающих белков.

На современном этапе существует гораздо более достоверный способ определения уровня тиреоидных гормонов, это – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии, который обладает высокой специфичностью и точностью. Хотя вышеуказанный метод является более дорогостоящим по сравнению с иммуноферментным

иммунохемилюминесцентным анализом, следует учесть, что последние требуют многократного определения гормонов, что делает их весьма затратными.

Показатели свободных тироксина и трийодтиронина (Т4, Т3), Т3 по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии достоверно коррелируют с уровнем тиреотропного гормона.

Исследование тиреоидных гормонов данным методом у пациентов с ожирением и высококонормальным и повышенным уровнем тиреотропного гормона позволит выявлять случаи «истинного» ( манифестного) гипотиреоза, с клинической точки зрения трактовать высококонормальный уровень тиреотропного гормона при ожирении и своевременно назначать лечение, что в свою очередь будет способствовать снижению массы тела, компенсации функции щитовидной железы и улучшению метаболических показателей (устранение дислипидемии, гиперурекемии).

Учитывая несомненную роль нарушенной функции щитовидной железы в развитии и/или прогрессировании ожирения перспективным является разработка и внедрение в практику высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии, что позволит в итоге индивидуализировать подходы к диагностике и терапии.

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

Ожирение входит в пятерку основных факторов риска смерти. В России 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение. Ожирение является первопричиной развития таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, остеоартроз, ряд онкологических заболеваний, бесплодие. На лечение заболеваний, ассоциированных с ожирением, приходится около 60 % затрат на здравоохранение.

Диагностика дисфункции щитовидной железы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-

спектрометрии на раннем этапе позволит выявить патологию щитовидной железы, даже без клинических проявлений, что приведет к снижению затрат здравоохранения на диагностику и повторные госпитализации данной категории пациентов. Кроме того, применение вышеуказанного метода диагностики позволит на ранних стадиях заболеваний снизить риск развития ассоциированных с ожирением осложнений, сократить затраты на диагностику, а также своевременно назначать лечение.

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

Методы иммуноанализа (иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный), применяемые в настоящее время в широкой практике для определения уровня свободных фракций тиреоидных гормонов, являются приблизительными и оценочными тестами, а не прямыми методами определения концентрации гормона.

Высокоэффективная жидкостная хроматография - тандемная масс-спектрометрия считается прорывом в лабораторной диагностике в виду более высокой специфичности в сравнении с методами иммуноанализа.

Преимущества высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии:

- Использование небольших навесок (1 мг и меньше),
- Высокая чувствительность - все элементы периодической системы определяют с чувствительностью  $10^{-12}$  г, при использовании лазерных источников ионизации достигается чувствительность  $10^{-19}$  г,
- Универсальность – возможность анализа широкого круга объектов от элементов до сложных белковых молекул,
- Высокая специфичность и селективность.

В России лишь в нескольких центрах проводится определение тиреоидного статуса методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной

масс-спектрометрии, в настоящее время исследование тиреоидного профиля данным методом проводится в основном беременным.

Определение уровня тиреоидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии позволит снизить затраты на диагностику у пациентов с метаболическими расстройствами на фоне ожирения, которые могут искажать реальную оценку функции щитовидной железы. В свою очередь это приведет к выявлению патологии на самом раннем доклиническом этапе, в ряде случаев даст возможность проведения превентивного лечения, существенно сократив дальнейшие затраты, связанные с диагностикой, многокомпонентным лечением и реабилитацией пациентов с ожирением и дисфункцией щитовидной железы.

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

Данным методом является абсолютно безопасным.

#### **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. Jonklaas J., Kahric-Janjic N., Soldin O.P., Soldin S.J. Correlations of free thyroid hormones measured by tandem mass spectrometry and immunoassay with thyroid-stimulating hormone across 4 patient populations // Clin. Chem. 2009. V. 55. P. 1380–1388. Импакт-фактор 2,31
2. Offie P. Soldin Steven J. Soldin Thyroid hormone testing by tandem mass spectrometry Clin Biochem. 2011 Jan; 44(1): 89–94. Импакт-фактор 2,19
3. Gu J, Soldin OP, Soldin SJ. Simultaneous quantification of free triiodothyronine and free thyroxine by isotope dilution tandem mass spectrometry. Clin Biochem. 2007; 40:1386–1391 Импакт-фактор 2,19

4. Thienpont LM, Faix JD, Beastall G. Standardization of FT4 and harmonization of TSH measurements - a request for input from endocrinologists and other physicians. *Endocr J.* 2015;62(10):855-6. **Импакт-фактор** 1,997
5. Kahric- Janicic N., Soldin S.J., Soldin O.P. et al. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy // *Thyroid.* 2007. V. 17. P. 303–311. **Импакт-фактор** 4,493
6. Hopley CJ, Stokes P, Webb KS, Baynham M. The analysis of thyroxine in human serum by an “exact matching” isotope dilution method with liquid chromatography/ tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2004; 18:1033–1038 **Импакт-фактор** 2,253
7. **Иные сведения, связанные с разработкой метода – отсутствуют.**

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

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

Цель исследования: Оказание помощи пациентам с ожирением и дисфункцией щитовидной железы и ассоциированными с ним метаболическими нарушениями с помощью оценки вариабельности тиреоидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии, внедрение метода в алгоритм диагностики.

Задачи:

- 1) Проанализировать диагностические возможности определения тиреоидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии.
- 2) Изучить возможности по улучшению чувствительности и специфичности методов определения свободных фракции тиреоидных гормонов.
- 3) Провести сравнительный анализ между высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии с рутинными лабораторными методами диагностики тиреоидной дисфункции (иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный анализ) в оценке постановки диагноза манифестного гипотиреоза.

4) Оценить необходимость внедрения в общую практику определения уровня свободных фракций тиреоидных гормонов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии, оценка финансовой выгоды внедрение метода.

5) На основании исследования концентрации свободных фракций тироксина, трийодтиронина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии, выделить группу пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями для стратификации риска развития гипотиреоза и персонализированного подхода к назначению заместительной терапии.

6) Разработка и внедрение протокола использования высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии для оценки тиреоидных гормонов у пациентов с ожирением.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Высокоэффективная жидкостная хроматография - tandemная масс-спектрометрия один из мощнейших способов качественной идентификации веществ, допускающий также и количественное определение.

По сравнению с результатами измерения тиреоидных гормонов методом иммуноанализа была выявлена обратная логарифмическая зависимость между уровнем тиреотропного гормона и концентрацией свободных тиреоидных гормонов, измеренных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии.

В ряде исследований доказана более высокая специфичность и чувствительность данного метода при оценке тиреоидных гормонов, однако в настоящее время не проводилось апробация данного метода у пациентов с ожирением.

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

#### **12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых**



**параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.**

Основные оцениваемые параметры:

Оцениваемые рутинными методами - иммуноферментного анализа и/или иммунохемилюминесцентного анализа: уровень тиреотропного гормона, уровень свободных фракций тироксина, трийодтиронина.

Параметры, оцениваемые методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии: определение уровня свободных тироксина, трийодтиронина

Дополнительные параметры:

1. Лабораторные методы:

- Уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ),
- Определение уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ),
- Общий анализ крови,
- Биохимические показатели: мочевой кислоты, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), общий анализ крови,

2. Инструментальные методы: ЭКГ, УЗИ щитовидной железы

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

**Этап 1 (скрининг) - 1 календарный день:**

Подбор пациентов, согласно критериям включения в клиническую апробацию (согласно пункту 13 данного протокола).

**Этап 2 (догоспитальный) - до 2 календарных дней:**

- Получение информированного добровольного согласия пациента на включение в клиническую апробацию.
- Проведение врачебной комиссии, оформление протокола врачебной комиссии. Назначение даты госпитализации.

**Этап 3 (стационарный) - 2 календарных дней:**

- Осмотр приемного врача в приемном отделении;
- Первичный осмотр эндокринолога-специалиста отделения;
- Проведение лабораторных методов исследования;
- Инструментальные методы исследования;

Завершение наблюдения по протоколу клинической апробации по данному клиническому случаю.

Анализ полученных данных, апробация высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии как «золотого стандарта» определения свободных фракций тиреоидных гормонов у пациентов с ожирением, с целью стратификации риска развития манифестного гипотиреоза.

### **Этап 1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы**

Создание выборки пациентов с высоконормальным и повышенным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и ожирением.



### **Этап 2. Догоспитальный.**

Получение информированного добровольного согласия

Оформление врачебной комиссии



### **Этап 3. Госпитальный (проведение лабораторных и инструментальных методов исследования)**

- Исследование ТТГ, св. Т3, св.Т4 методом ИФА или ИХЛА
- Определение уровня св.Т3, св.Т4 методом ВЭЖХ-МС/МС
- Исследование дополнительных лабораторных параметров для оценки имеющихся метаболических нарушений
- Проведение УЗИ щитовидной железы

Анализ полученных данных, разработка и внедрение протокола использования ВЭЖХ-МС/МС.

### 12.3. Описание апробируемого метода, инструкции и блок-схемы его проведения.

Протокол анализа свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии.

#### Пробоподготовка.

Образец сыворотки крови (~300 мкл) помещают в центрифужный концентратор и центрифугируют при 13200 об/мин в течение 30 мин при 25оС. Из полученного фильтрата отбирают 150 мкл жидкости и помещают в коническую пробирку ёмкостью 1.5 мл, в которую добавляют 450 мкл метанольного раствора внутреннего стандарта. Выпавший осадок центрифугируют 10 мин при 13200 об/мин при 4оС. 500 мкл надосадочного раствора помещают в коническую пробирку ёмкостью 1.5 мл и высушивают досуха в вакуумной центрифуге. Остаток растворяют в 200 мкл смеси метанола с деионизованной водой (1:1 об.). 150 мкл полученного раствора помещают в вialу со вставкой 200 мкл и используют для анализа ВЭЖХ-МС/МС.

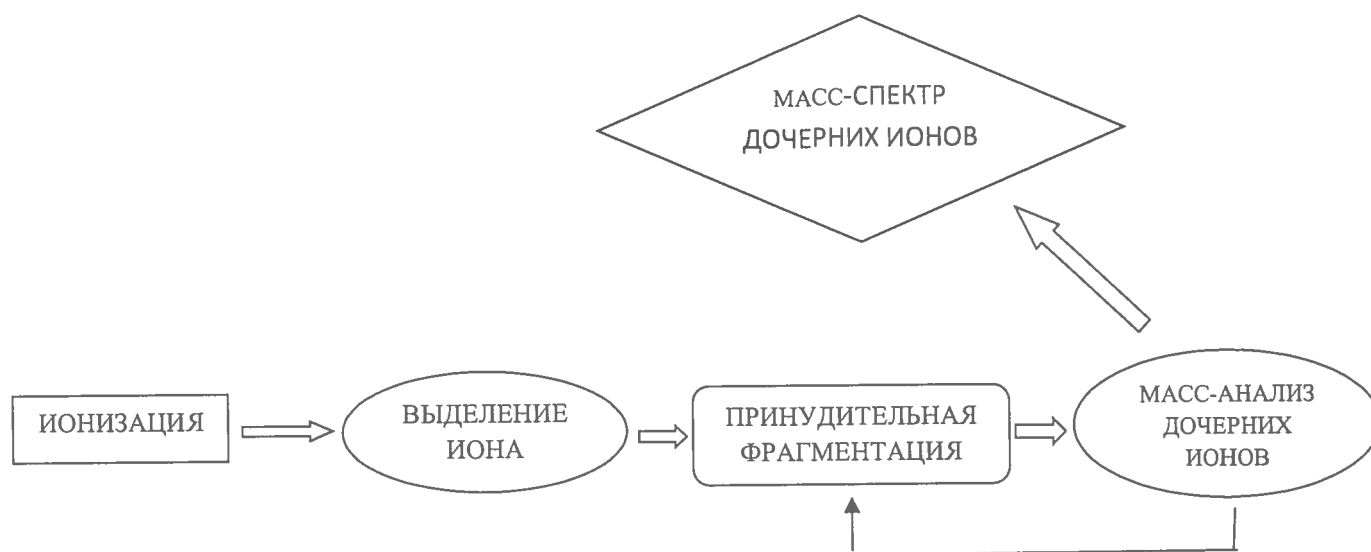
#### Анализ ВЭЖХ-МС/МС.

Хроматографическое разделение Т3 и Т4 проводят в градиентном режиме элюированием компонентов метанолом и водой при рН 4 с изменением концентрации метанола от 80% в элюенте до 100% за 3 мин при потоке 1 мл/мин. Масс-спектрометрическое детектирование осуществляют методом электрораспыления (ESI) в режиме MRM с регистрацией положительных ионов. Потенциал на игле-распылителе устанавливают 5500 В, поток газа-распылителя – 50 psi (фунт/дюйм<sup>2</sup>), поток турбо-газа 60 psi, температура турбо-газа – 600оС, поток газа-завесы 28 psi. Параметры режима MRM (установленные массы на квадруполях Q1 и Q3, энергия соударения CE, потенциал декластеризации DP, время переключения между MRM-переходами Т перекл) приведены в таблице:

Вещество		Q1, Да	Q3, Да	CE, В	DP, В	T <sub>перекл</sub> , мс
Т3	Quant	651.8	605.8	33	120	50
	Qual	651.8	478.9	49	120	50
Т4	Quant	777.7	731.7	38	120	50
	Qual	777.7	604.8	53	120	50
Т4- <sup>13</sup> С <sub>6</sub>	–	783.8	737.8	40	120	50

Обработку полученных результатов проводят с использованием программного обеспечения.

### Блок-схема тандемной масс-спектрометрии



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

Набор пациентов будет проводиться в течение 3-х лет (2018-2020 гг).

В 2018 г запланировано включение 50 пациентов; в 2019 – 50 пациентов, в 2020-

50 пациентов.

Ожидаемая продолжительность участия 1 пациента – 5 дней (включая догоспитальный и стационарный этап).

Контроль и последующее наблюдение не предусмотрены.

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

Уровни тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина методом иммуноферментного анализа или иммунохемилюминесцентного анализа, а также методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии. Параметры уровня глюкозы крови, липидного спектра, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, креатинин. Инструментальные методы ЭКГ, УЗИ щитовидной железы.

## **V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации**

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

- а) Возраст пациентов от 18 до 60 лет;
- б) Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м<sup>2</sup>;
- в) Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) > 2,5 -4,0 мМЕ/л по данным иммуноферментного анализа и/или иммунохемилюминесцентного анализа.

### **14. Критерии не включения пациентов**

- а) Заболевания щитовидной железы (манифестный гипотиреоз, тиреотоксикоз);
- б) Симптоматическое ожирение;
- б) Прием препаратов, потенциально влияющих на тиреоидный профиль (тиреостатиков, амиодарона, йодсодержащих препаратов, препаратов лития,

препаратов производных сульфанилмочевины, метформина, нитропрусида, карбамазепина, глюкокортикостероидов, эстрогенов);

в) Тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, почечная, печеночная недостаточности);

г) Онкологические заболевания в анамнезе;

Д) Период беременности и лактации.

### **15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации**

Отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию.

Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине, включая причины личного характера. Врачи также имеют право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев для исключения. Врачи должны заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в ИРК с объяснением причины отказа.

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

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

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации. Форма: плановая. Условия оказания медицинской помощи: стационарно, амбулаторно.

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

Название услуги	Частота предоставления услуги одному пациенту
Один день в четырехместной палате	2
Первичный осмотр больного в приемном отделении	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, к.м.н.	5
Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма + СОЭ)	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический (глюкоза, липидный профиль, АСТ, АЛТ, билирубин общий и прямой, креатинин, мочевины, натрий, калий, хлор, кальций общий, фосфор, общий белок, мочевины кислота)	1
Определение уровня АТ к ТПО, АТ к ТГ, ТСГ	1
Определение уровня ТТГ (метод ИФА или ИХЛА)	2
Исследование уровня св.Т3 (метод ИФА или ИХЛА)	2
Исследование уровня св.Т4 (метод ИФА или ИХЛА)	2
Исследование уровня св.Т3 (метод ВЭЖХ-МС/МС)	2
Исследование уровня св.Т4 (метод ВЭЖХ-МС/МС)	2
Электрокардиография с расшифровкой	1
УЗИ щитовидной железы	1

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.**

Данное исследование не предусматривает использование лекарственных препаратов.

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень параметров эффективности.**

Определение уровня свободных фракции тиреоидных гормонов и сравнительный анализ методов иммуноанализа и высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (чувствительность и специфичность метода, оценка площади под кривой операционных характеристик в зависимости от различной комбинации методов усовершенствования: прямое сравнение площадей под кривыми операционных характеристик).

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

Сравнительный анализ методов иммуноанализа и высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии.

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

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию будет заводиться индивидуальная регистрационная карта. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов: предварительно - по завершении набора пациентов за 2018 и 2019 год, окончательно - по завершении набора пациентов за 2020 год.

## **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 ложноположительных 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.

**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 статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.**

Объем пациентов для включения в исследование в 2018 году – 50 человек, в 2019 году – 50 человек, в 2020 году – 50 человек.

## **IX. Объем финансовых затрат**

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, предоставленной в сети интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом 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.

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

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, предоставленной в сети интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом 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:**

$$Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{уc} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i, \text{ где}$$

$Q_i$  - 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., **Zyc** - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222, **Zси** - 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.);

**Zин** - иные планируемые на 2018, 2019, 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:**

**Услуги:**

Название услуги	Частота предоставления услуги одному пациенту
Один день в четырехместной палате	2
Первичный осмотр больного в приемном отделении	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, к.м.н.	5
Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма + СОЭ)	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический (глюкоза, липидный профиль, АСТ, АЛТ, билирубин общий и прямой, креатинин, мочевины, натрий, калий, хлор, кальций общий, фосфор, общий белок, мочевая кислота)	1
Определение уровня АТ к ТПО, АТ к ТГ, ТСГ	1
Определение уровня ТСГ	1
Определение уровня ТТГ (метод ИФА или ИХЛА)	2
Исследование уровня св.Т3 (метод ИФА или ИХЛА)	2
Исследование уровня св.Т4 (метод ИФА или ИХЛА)	2
Исследование уровня св.Т3 (метод ВЭЖХ-МС/МС)	2
Исследование уровня св.Т4 (метод ВЭЖХ-МС/МС)	2
Электрокардиография с расшифровкой	1
УЗИ щитовидной железы	1

**Расходные материалы:**

Наименование	Кол-во
Микропробирки 200 мкл	2 упаковка
Виала винтовая N 9 коническая с интегрированной вставкой 0,2 мл, 11,6 x 32 мм, светлое стекло, плоское дно (100 шт./уп.)	3 упаковки
Перчатки стерильные	400 пар
Растворитель для высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (метанол)	1,5 л
Концентратор центрифужный -0,5, 30 кДа, 24 шт.	5 упаковок
Наборы для определения уровня свободного Т4.	2 набора
Наборы для определения уровня свободного Т3.	2 набора
Наборы для определения уровня АТ к ТПО в крови.	2 набора
Наборы для количественного определения антител к тиреоглобулину.	2 набора
Общеклинический анализ крови	150
Анализ крови биохимический общетерапевтический (глюкоза, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, АСТ, АЛТ, билирубин общий и прямой, креатинин, мочевины, натрий, калий, хлор, кальций общий, фосфор, общий белок, мочевины кислота)	150
УЗИ щитовидной железы	150
ЭКГ с расшифровкой	150

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 49,6 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 150. Общая стоимость апробации составит 7 440 тыс. руб., в том числе в 2018 году - 50 пациентов на сумму 2 480 тыс. руб., в 2019 году - 50 пациентов на сумму 2 480 тыс. руб., в 2020 году - 50 пациентов на сумму 2 480 тыс. руб.

**Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения или 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	15,2
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	27,9
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.	6,5
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	2,1
<b>Итого стоимость 1 пациента:</b>	<b>49,6</b>

Исходя из количества участников клинической апробации (150 пациентов) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит – 7 440 тыс. руб.

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России



Академик И.И. Дедов

" 25 " декабря 2017 г.

## 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	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	150	
6.	Срок проведения клинической апробации	2018 г. – 50 человек 2019 г. – 50 человек 2020 г. – 50 человек	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	49,6 тыс. руб.	
<b>8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u></b>			
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		

**Приложение к протоколу клинической апробации:** Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.

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

## **ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА**

Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.



< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением...>

Номер  
пациента

ФИО

Место

Инициалы  
пациента

Номер пациента

Скрининговый  
номер

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением..>

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

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением..>

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: _____	
<b>Демографические данные:</b>	
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

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением..>

Номер  
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Дата: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (ДД / ММ / ГГГГ)

## Период оценки ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Артериальное давление: \_\_\_ / \_\_\_ мм рт.ст.

пульс: \_\_\_ уд/мин

Вес: \_\_\_ кг

Рост: \_\_\_ м

Температура тела: \_\_\_ °С

Система	*Изменен ия	Без изменен ий		Не вып оля лось	*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

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением..>

Номер  
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

### Период скрининга КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Возраст пациентов от 18 до 60 лет;		
2.	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>		
3.	Уровень ТТГ > 2,5 - 4,0 мМЕ/л по данным ИФА и/или ИХЛА		

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

### Период скрининга КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Дата: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	Заболевания щитовидной железы (манифестный гипотиреоз, тиреотоксикоз)		
2.	Симптоматическое ожирение		
3.	Прием препаратов, потенциально влияющих на тиреоидный профиль (тиреостатиков, амиодарона, йодсодержащих препаратов, препаратов лития, препаратов производных сульфанилмочевины, метформина, нитропрусида, карбамазепина, глюкокортикостероидов, эстрогенов)		
4.	Тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация ХСН, ХОБЛ, почечная, печеночная недостаточности)		
5.	Онкологические заболевания в анамнезе		
6.	Период беременности и лактации		

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

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением..>

Номер пациента

ФИО

Место

**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"/>

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

Заполнено: \_\_\_\_\_  
Имя Подпись Дата

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

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:
АСТ			Нет Да
АЛТ			Нет Да

Заполнено: \_\_\_\_\_

Имя

Подпись

Дата

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

Номер пациен         ФИО         Центр

Креатинин			Нет Да
Общий холестерин			Нет Да
Триглицериды			Нет Да
ЛПНП			Нет Да
ЛПВП			Нет Да
Глюкоза			Нет Да

Гормональное исследование			
Дата:		___/___/___	
Время		___:___	
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
ТТГ (ИФА или ИХЛА)			Нет Да
Свободный Т3 (ИФА или ИХЛА)			Нет Да
Свободный Т4 (ИФА или ИХЛА)			Нет Да
Свободный Т4 (ВЭЖХ-МС)			Нет Да
Свободный Т4 (ВЭЖХ-МС)			Нет Да

Заполнено: \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_  
 Имя \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_



< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением. >

Номер  
пациен

ФИО

Центр

## Инструментальные методы

Процедура _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ : _____			
Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
ЭКГ			Нет Да
УЗИ			Нет Да

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"/>	

Заполнено: \_\_\_\_\_  
 Имя \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

Номер  
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

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

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

Номер субъект    
 ФИО    
 Центр

## СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезное?	Назначено ли лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследования 0 - не прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел полностью 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определено 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  Отметить если последняя страница  
 Главный исследователь подпись \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

Заполнено: \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

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 \_\_\_\_\_

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

Номер субъект    
 ФИО    
 Центр

## ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ)

Участник использовал сопутствующие препараты?  Нет  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 Подпись Дата

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

Номер субъект

ФИО

Центр

## ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

Участник использовал сопутствующие препараты?  Нет  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

Подпись

Дата

< Внедрение высокоэффективной жидкостной хроматографии - tandemной масс-спектрометрии для определения уровня тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением.>

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 брацзов подписей исследователей

Подпись главного исследователя:

---

Имя главного исследователя:

---

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 Минздрава России в сети «Интернет»**

Я, Дедов Иван Иванович, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол  
клинической апробации «Внедрение высокоэффективной жидкостной  
хроматографии - тандемной масс-спектрометрии для определения уровня  
тиреотропного гормона гипофиза у лиц с манифестным гипотиреозом  
различной этиологии, в том числе ассоциированным с ожирением»  
на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России



Академик И.И. Дедов

"25" декабря 2017 г.