

**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	Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	45

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 32 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 34 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)

"15" декабря 2017 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).

Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома

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, Москва, Дм. Ульянова д.11

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

Дедов Иван Иванович, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, академик РАН.

Мельниченко Галина Афанасьевна, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, академик РАН.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Гипогликемический синдром – это симптомокомплекс, развивающийся вследствие снижения уровня глюкозы крови. Пациенты с данным синдромом имеют крайне высокий риск развития угрожающего жизни состояния – гипогликемической комы. Кроме того, у таких больных часто возникают необратимые изменения в ЦНС и морбидное ожирение с сопутствующими тяжелыми осложнениями. Причинами гипогликемического синдрома могут являться: гиперсекреция инсулина опухолью поджелудочной железы (инсулинома), экзогенное введение сахароснижающих препаратов, тяжелая полиорганная и опухолевая патология, последствия бариатрической операции, дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, соматотропного гормона (СТГ), глюкагона) и аутоиммунные заболевания.

Первоочередными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются подтверждение гипогликемического синдрома и определение его этиологии. В настоящее время, с этой целью применяется тест с длительным трехдневным голоданием. Однако, все еще остаются спорными вопросы критериев окончания пробы, диагностических уровней инсулина, С-пептида, глюкозы, в том числе, в зависимости от метода лабораторного исследования. Так, у некоторых больных с гипогликемическим синдромом не удается выявить критерии, позволяющие установить диагноз, в течение 72 ч голодания. Проба далеко не всегда позволяет диагностировать причины гипогликемии. Кроме того, проведение данного исследования требует обязательной госпитализации пациента.

На современном этапе существуют гораздо более эффективные методы обследования при гипогликемическом синдроме: во время спонтанных клинических эпизодов гипогликемии; в ходе провокационных проб – с ночным голоданием, с глюкагоном, со смешанной пищей, физической нагрузкой. Кроме того, существуют лабораторные маркеры, которые позволяют определить приобретенные причины гипогликемии (проинсулин, ИРФ1, ИРФ2, про-ИРФ2, бета-гидроксibuтират, лактат, метаболиты пероральных гипогликемических препаратов, антитела к инсулину и рецептору инсулина, кортизол, глюкагон, СТГ).

Полноценная лабораторная диагностика с поэтапным проведением провокационных проб и применением дополнительных лабораторных маркеров дает возможность своевременно верифицировать причину гипогликемического синдрома и назначить патогенетически обоснованное лечение. Кроме того, проведение диагностических мероприятий с применением данного метода возможно, в большинстве случаев, в амбулаторных условиях, что позволит сократить финансовые расходы на обследование пациента.

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

По некоторым данным, частота гипогликемии у больных без сахарного диабета составляет 50 случаев на 10 тыс. пациентов в год. Это лица с крайне высоким риском развития угрожающего жизни состояния – гипогликемической комы, а также инвалидизации вследствие развития необратимых изменений в ЦНС (вплоть до деменции и тяжелых психических расстройств) и морбидного ожирения с тяжелыми осложнениями (приводящими, прежде всего, к увеличению сердечно-сосудистой смертности).

Очень распространена ситуация, когда пациенты с различной степенью выраженности нейрогликопенических симптомов (от заторможенности и снижения концентрации внимания до агрессивного поведения и делириозного состояния) длительное время (годами!) наблюдаются у врачей первичного звена, неврологов и психиатров с различными диагнозами и получают патогенетически необоснованное лечение. За это время происходит прогрессирование изменений, вплоть до развития пирамидальных расстройств, изменения личности и деменции. Таким образом, остается актуальным вопрос своевременной диагностики и дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома.

Своевременная лабораторная диагностика гипогликемического синдрома при помощи высокоэффективных методов позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с данной патологией, снизить уровень инвалидизации, а также значительно уменьшить расходы на обследование.

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

Применяемый в настоящее время метод диагностики гипогликемического синдрома (тест с длительным голоданием) далеко не всегда позволяет подтвердить наличие заболевания и верифицировать его причину. Помимо вышеперечисленных недостатков (см. п.4), данный метод не дает возможности диагностировать гипогликемию, индуцированную приемом пищи (у пациентов с бариатрическими операциями в анамнезе, при диффузном незидиобластозе, аутоиммунной гипогликемии, а также в некоторых случаях при инсулиноме) и физической нагрузкой.

Ввиду отсутствия единых диагностических критериев уровней инсулина и С-пептида, клиницисты часто получают ложноположительные или ложноотрицательные результаты. Кроме того, одним из основных критериев дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома в настоящее время является соотношение уровня инсулина и глюкозы, которое обладает низкой диагностической значимостью.

В большинстве случаев при гипогликемическом синдроме обследование завершается после исключения у пациента инсулиномы, при этом поиск других возможных причин не проводится. В частности, отсутствуют лабораторные критерии неостровковой опухолевой гипогликемии, что приводит к несвоевременной диагностике заболевания и ухудшению

прогноза. Кроме того, в настоящее время у пациентов с гипогликемиями, в большинстве случаев, не выполняется обследование с целью диагностики нарушений функции эндокринных желез, сопровождающихся гипогликемией или другими специфическими симптомами (надпочечниковая недостаточность, дефицит глюкагона и соматотропного гормона (СТГ)). Не разработан алгоритм лабораторной диагностики аутоиммунных синдромов, которые могут проявляться гипогликемиями.

На современном этапе очень трудно провести дифференциальную диагностику инсулин-продуцирующей опухоли и искусственного приема секретогогов инсулина. Зачастую, с целью исключения синдрома Мюнхгаузена, для полного контроля самовольно принимаемых препаратов, возникает необходимость перевода пациента под индивидуальный сестринский пост, что значительно увеличивает стоимость обследования.

Предлагается более быстрый, точный и простой метод лабораторной диагностики гипогликемического синдрома. При этом в большинстве случаев появится возможность диагностировать заболевание на амбулаторном этапе и значительно уменьшить длительность и стоимость обследования. В первую очередь предлагается проведение диагностических мероприятий во время спонтанных клинических эпизодов гипогликемии на амбулаторном этапе. Если не удалось зафиксировать спонтанную гипогликемию, также в амбулаторных условиях проводятся провокационные тесты (тест с ночным голоданием, физической нагрузкой, смешанной пищей). В случае если не удалось зафиксировать спонтанную гипогликемию или гипогликемию в условиях провокационных тестов, выполняется тест с длительным голоданием. Во время тестов с глюкагоном, смешанной пищей, физической нагрузкой и длительным голоданием предлагается проведение непрерывного мониторинга гликемии в реальном времени с помощью портативных систем. Кроме того, предлагается внедрение ряда диагностических маркеров, которые позволят определить причину гипогликемии.

Обследование во время спонтанного эпизода гипогликемии. Основными преимуществами данного метода являются:

- возможность обследования на амбулаторном этапе без провокационных проб;
- возможность исключить искусственную гипогликемию;
- возможность исключить аутоиммунную гипогликемию;
- возможность исключить недостаточность эндокринных желез.

Тест с ночным голоданием. Основными преимуществами данного метода являются:

- возможность обследования на амбулаторном этапе;
- при развитии гипогликемического синдрома тест является заменой пробы с длительным голоданием;
- в случае если гипогликемия не развилась, голодание может быть продолжено (в рамках теста с длительным голоданием);
- возможность исключить искусственную гипогликемию;

- возможность исключить аутоиммунную гипогликемию;
- возможность исключить недостаточность эндокринных желез.

Тест с глюкагоном выполняется после ночного голодания (или после завершения теста с длительным голоданием, также возможно проведение пробы вне зависимости от теста с голоданием) с целью определения сохранности запасов гликогена в печени. Основными преимуществами данного метода являются:

- возможность обследования на амбулаторном этапе;
- проба позволяет подтвердить наличие у пациента гиперинсулинизма или избытка ИРФ.

Тест со смешанной пищей. Основными преимуществами данного метода являются:

- возможность обследования на амбулаторном этапе;
- в некоторых случаях может являться заменой пробы с длительным голоданием;
- возможность исключить постпрандиальную гипогликемию;
- возможность исключить артериальную гипогликемию;
- возможность исключить аутоиммунную гипогликемию;
- возможность исключить недостаточность эндокринных желез.

Тест с физической нагрузкой. Основными преимуществами данного метода являются:

- возможность обследования на амбулаторном этапе;
- в некоторых случаях может являться заменой пробы с длительным голоданием;
- возможность исключить гипогликемию, индуцированную физической нагрузкой;
- возможность исключить артериальную гипогликемию;
- возможность исключить аутоиммунную гипогликемию;
- возможность исключить недостаточность эндокринных желез.

Тест с длительным голоданием. Основными преимуществами данного метода являются:

- возможность обследования на амбулаторном этапе (если голодание заканчивается в течение дня) с последующей госпитализацией, при необходимости продолжения;
- возможность исключить артериальную гипогликемию;
- возможность исключить аутоиммунную гипогликемию;
- возможность исключить недостаточность эндокринных желез.

Основными преимуществами **непрерывного мониторинга гликемии** портативными системами в реальном времени являются:

- получение данных о текущем уровне глюкозы и тенденции его изменения в течение продолжительного времени;

• уменьшение частоты измерений глюкометром из пальца с помощью ланцета до 2 раз в сутки.

Основные преимущества дополнительных диагностических маркеров на фоне проведения тестов.

Проинсулин	диагностика инсулиномы с преимущественной продукцией проинсулина
Бета-гидроксibuтират	анализ позволяет подтвердить наличие у пациента гиперинсулинизма или избытка ИРФ
Метаболиты сульфонилмочевины и глинидов	достоверный метод диагностики искусственного приема секретагогов инсулина
ИРФ1, ИРФ2, про-ИРФ2 крови и их соотношения	верификация неостровковой опухолевой гипогликемии
Кортизол, глюкагон, СТГ, АКТГ	диагностика нарушений функции эндокринных желез
Лактат	диагностика врожденных нарушений метаболизма
Антитела к инсулину и к его рецептору	диагностика аутоиммунной гипогликемии

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

Согласно данным одного из исследований, в течение 90-180 мин. после проведения теста с глюкагоном возможно развитие гипогликемии, тошноты и рвоты. Проведение остальных диагностических тестов также имеет потенциальный риск развития тяжелой гипогликемии. Однако все пробы будут проводиться под наблюдением медицинского персонала в условиях непрерывного мониторинга гликемии в реальном времени. При развитии симптомов нейрогликопении пробы будут завершены, гипогликемия будет купироваться, в зависимости от состояния пациента, кормлением пищей, богатой легкоусвояемыми углеводами, или внутривенным введением 40-60 мл 40% раствора глюкозы.

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. Iglesias P, Lafuente C, Almendra MAM, et al. Insulinoma: A multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983-2014). *Endocrinol*

- Nutr. 2015; 62(7): 306-313. **Импакт-фактор 0.40.**
2. Agin A, Charrie A, Chikh K, et al. Fast test: Clinical practice and interpretation. *Annales d'Endocrinologie*. 2013; 74: 174–184. **Импакт-фактор 0.12.**
 3. Desimone ME, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: *Endotext* [Internet]. Eds: De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K. et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2016.
 4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709–728. **Импакт-фактор 4.03**
 5. Guettier J, Lungu A, Goodling A, et al. The Role of Proinsulin and Insulin in the Diagnosis of Insulinoma: A Critical Evaluation of the Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 4752–4758. **Импакт-фактор 4.03**
 6. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, et al. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157: 75–83. **Импакт-фактор 4.60**
 7. Taher M., Leen W.G., Wevers R.A. Lactate and its many faces. *European journal of paediatric neurology*. 2016;20:3-10. **Импакт-фактор 0.15**
 8. Gullo D, Evans JL, Sortino G, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease) in European Caucasians taking a-lipoic acid. *Clinical Endocrinology*. 2014; 81: 204–209. **Импакт-фактор 3.487**
 9. Shreenivas AV, Leung V. A rare case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia. *Am J Case Rep*, 2014; 15: 488-491. **Импакт-фактор 0.84**
 10. Chon S, Choi MC, Lee YJ, et al. Autoimmune hypoglycemia in a patient with characterization of insulin receptor autoantibodies. *Diabetes Metab J* 2011; 35: 80-85. **Импакт-фактор 0.19**
 11. Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N, et al. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am. J. Hum. Genet*. 2007; 81(3): 467-74. **Импакт-фактор 10.93**
 12. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-Eight-Hour Fast: The Diagnostic Test for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3222–3226. **Импакт-фактор 4.03**
 13. Service FJ, O'Brien PC. Increasing Serum Betahydroxybutyrate Concentrations during the 72-Hour Fast: Evidence against Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4555– 4558. **Импакт-фактор 4.03**
 14. Kefurt R., Langer FB., Schindler K., Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2015; 11: 564–

572. Импакт-фактор 1.69

15. He H, Wang C, Chen DW, et al. Characteristics of 72 h glucose profiles detected by continuous glucose monitoring system in patients with insulinoma. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014;45(4):623-7.

Импакт-фактор 0.24

16. Munir A, Choudhary P, Harrison B, et al. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 68(6): 912-8.

Импакт-фактор 3.396**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации**10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

Цель – оптимизация диагностики и дифференциальной диагностики гипогликемического синдрома с помощью специфических тестов с применением дополнительных диагностических маркеров и систем.

Задачи:

1) Проанализировать диагностические возможности тестов с ночным и длительным голоданием, смешанной пищей, физической нагрузкой и глюкагоном.

2) Проанализировать диагностические возможности дополнительных маркеров (проинсулин, ИРФ1, ИРФ2, про-ИРФ2, бета-гидроксibuтират, лактат, метаболиты пероральных гипогликемических препаратов, антитела к инсулину и рецептору инсулина, кортизол, глюкагон, СТГ).

3) Проанализировать возможность сокращения финансовых расходов на обследование пациентов с гипогликемическим синдромом за счет проведения диагностических проб в амбулаторных условиях.

4) Проанализировать возможность уменьшения длительности обследования пациентов с гипогликемическим синдромом за счет проведения коротких диагностических проб.

5) Разработать и внедрить в систему здравоохранения оптимальный алгоритм клиничко-лабораторной диагностики гипогликемического синдрома.

IV. Дизайн клинической апробации**11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.**

Диагностику гипогликемического синдрома желательно проводить во время эпизода спонтанной гипогликемии. Так, у большинства пациентов с эпизодической спонтанной гипогликемией, по крайней мере, во время одного теста из трех регистрируется уровень глюкозы менее 2,5 ммоль/л. Однако

зачастую при обращении за медицинской помощью уровень глюкозы крови находится в пределах референсных значений. В таком случае проводятся различные провокационные тесты, например, с ночным голоданием в течение комфортного для пациента времени. Согласно данным исследования, у всех лиц без эндогенного гиперинсулинизма уровень гликемии после ночного голодания составляет более 3,3 ммоль/л, но это не позволяет исключить эндогенный гиперинсулинизм, т.к. 12% больных с инсулиномой и незидиобластозом имели уровень гликемии более 3,3 ммоль/л. При уровне гликемии 2,5-3,3 ммоль/л и при уровне проинсулина более 22 пмоль/л в анализе крови у лиц без ожирения инсулинома диагностировалась со 100% специфичностью и чувствительностью в 70% и проведение других проб (в частности, с длительным голоданием) для подтверждения диагноза уже нецелесообразно.

Используется тест с физической нагрузкой. При этом у здоровых лиц уровень глюкозы крови увеличивается или не изменяется (в редких случаях – незначительно снижается), уровень инсулина снижается до неопределяемого уровня. У пациентов с гиперинсулинемической гипогликемией при лабораторном исследовании фиксируются гипогликемия, высокие уровни инсулина, С-пептида и/или проинсулина.

Если у пациентов предполагается постпрандиальная гипогликемия, в качестве провокационной пробы проводится тест со смешанной пищей. В частности, данная проба применяется в диагностике постпрандиальной гипогликемии, которая развивается приблизительно через год после бариатрической операции желудочного шунтирования Roux-en-Y по поводу ожирения. При лабораторном исследовании уровни глюкозы и инсулина натощак – в пределах нормальных значений, тогда как после приема пищи с высоким содержанием углеводов, развивается гиперинсулинемическая гипогликемия. Тест со смешанной пищей также может иметь значение при диагностике инсулинового аутоиммунного синдрома, диффузного незидиобластоза и даже в некоторых случаях при инсулиноме (так, одно из исследований продемонстрировало, что 21% пациентов с инсулиномой имеют симптомы гипогликемии как натощак, так и постпрандиально, тогда как 6% пациентов имеют только постпрандиальные симптомы).

В случае если не удалось зафиксировать спонтанную гипогликемию или гипогликемию в условиях провокационных тестов, проводится дальнейшее обследование. Подавляющим большинством авторов рекомендуется тест с длительным голоданием в течение 72 часов – «золотой» стандарт диагностики гипогликемического синдрома. Во время теста при развитии гипогликемии в сочетании с симптомами нейрогликопении проводится забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина и С-пептида. Неадекватная супрессия инсулина плазмы определяется при уровне более 3 мкЕд/мл, однако необходимо учитывать, что у 2% пациентов с инсулин-продуцирующими опухолями концентрация инсулина в конце голодания составляет менее 3 мкЕд/мл, тогда как приблизительно у 40% здоровых лиц концентрация

инсулина может достигать 3 мЕд/мл и более. Вследствие этого, для уменьшения количества ложных результатов исследуются другие параметры: С-пептид и проинсулин. Так, эндогенный гиперинсулинизм подтверждается при уровне С-пептида 0,6 нг/мл и более – данный критерий диагностики продемонстрировал 100% чувствительность, но при этом уровень ложноположительных результатов достигал 90%. Для уменьшения числа ложных результатов исследуется уровень проинсулина, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике эндогенного гиперинсулинизма. Во время пробы с голоданием также исследуется уровень бета-гидроксibuтирата. При этом во время голодания у лиц с отрицательным результатом уровень β -гидроксibuтирата прогрессивно увеличивается, тогда как у больных с инсулиномой он практически не изменяется.

При отрицательном результате теста с голоданием применяется стимулирующий тест с глюкагоном (секретагог бета-клеток). Данная проба может подтвердить наличие гиперинсулинемической гипогликемии, независимо от результата теста с длительным голоданием. Методика проведения теста: вводится 1 мг глюкагона, исходно и через определенные промежутки времени исследуется уровень гликемии и инсулина. При этом у здоровых лиц пик инсулина происходит на 3-15 минутах и не превышает 100 мЕд/мл, пик гликемии – на 20-30 минутах и не более чем на 1,4 ммоль/л по сравнению с исходным значением. У пациентов с эндогенным гиперинсулинизмом или избытком ИРФ отмечается подъем гликемии более чем на 1,4 ммоль/л; при инсулиноме на 15-30 минутах также фиксируется пик инсулина (обычно превышает 160 мЕд/мл). Тест обладает чувствительностью 80% (отрицательные результаты наиболее часто фиксируются у пациентов со злокачественной или низкодифференцированной инсулиномой). Также необходимо отметить, что при печеночной недостаточности введение глюкагона натошак не приводит к подъему гликемии. Таким образом, данная проба необходима для дифференциальной диагностики эндогенного гиперинсулинизма, неостровковой опухолевой гипогликемии, заболеваний печени.

Проведение непрерывного мониторинга гликемии в реальном времени продемонстрировало свою эффективность у пациентов с инсулиномой, а также с гипогликемией у пациентов с бариатрическими операциями в анамнезе.

Для диагностики причины гипогликемического синдрома исследуются специфические лабораторные маркеры. Так, прежде всего, необходимо исключить тяжелую органную патологию (печеночную недостаточность, хроническую болезнь почек (ХБП), застойную сердечную недостаточность (ХСН)). С целью исключения печеночной недостаточности и ХБП выполняются общий и биохимический (креатинин, АСТ, АЛТ) анализы крови. Диагностика ХСН основана на физикальном обследовании и эхокардиографии.

Причинами гипогликемии могут быть некоторые эндокринные заболевания, например, дефицит глюкагона, гормона роста или надпочечниковая недостаточность (первичная или вторичная). Для диагностики этих состояний проводятся соответствующие гормональные анализы крови на фоне гипогликемии. Однако следует учитывать, что невысокий кортизол плазмы во время эпизода спонтанной гипогликемии не свидетельствует достоверно о надпочечниковой недостаточности, т.к. у пациентов с рецидивирующей гипогликемией гликемический порог, при котором стимулируется секреция кортизола, может быть снижен. С целью исключения надпочечниковой недостаточности в таких случаях показано проведения пробы с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия, если утренняя концентрация кортизола не исключает диагноз.

Неостровковая опухолевая гипогликемия чаще всего обусловлена большими мезенхимальными опухолями, которые секретируют избыточное количество про-ИРФ2. Эта форма ИРФ2 плохо связывается с белками и поэтому легче проникает в ткани. При этом уровень ИРФ2 может быть нормальным, но соотношение про-ИРФ2 к ИРФ2 повышается. Вследствие подавления секреции гормона роста и, следовательно, низкими уровнями ИРФ1, соотношение ИРФ2 к ИРФ1 также возрастает. При неостровковой опухолевой гипогликемии секреция эндогенного инсулина подавляется. Также сообщалось о гипогликемии у пациентов с неостровковыми опухолями, обусловленной гиперпродукцией ИРФ1.

Для инсулинового аутоиммунного синдрома (ИАС) характерны высокие уровни инсулина, С-пептида и антител к инсулину или его рецептору.

Согласно данным одного из исследований, до 5% всех гипогликемий у пациентов без сахарного диабета обусловлено искусственным введением инсулина или приемом его секретогогов, поэтому исследование метаболитов препаратов сульфонилмочевины/глинидов входит во все алгоритмы обследования пациентов с подозрением на гипогликемический синдром.

Также для диагностики некоторых врожденных нарушений метаболизма (дефект фруктозо-1,6-бисфосфатазы, активирующей мутации гена монокарбоксилатного переносчика 1) исследуется уровень лактата.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Гипогликемический синдром может являться проявлением различных заболеваний и состояний. В ходе апробации будет оцениваться возможность диагностики основных причин гипогликемического синдрома с применением метода поэтапной клинико-лабораторной диагностики и использованием дополнительных маркеров и портативных систем. Диагностические возможности предложенного метода будут оцениваться по определенному параметру для каждой из причин гипогликемического синдрома:

1. Основной оцениваемый параметр при органическом гиперинсулизме (инсулиноме/незидиобластозе) – патоморфологическое подтверждение диагноза.
2. Основной оцениваемый параметр при неостровковой опухолевой гипогликемии – высокий уровень ИРФ2, или увеличение соотношения ИРФ2/ИРФ1, или увеличение соотношения про-ИРФ2/ИРФ2.
3. Основной оцениваемый параметр при искусственной гипогликемии – высокий уровень инсулина в сочетании с низким уровнем С-пептида при введении инсулина; обнаружение метаболитов сульфаниламидов и/или глинидов при приеме соответствующих препаратов.
4. Основной оцениваемый параметр при аутоиммунной гипогликемии – высокий титр антител к инсулину/его рецептору.
5. Основной оцениваемый параметр при первичной надпочечниковой недостаточности – низкий уровень кортизола и высокий уровень АКТГ на фоне гипогликемии или в утреннем анализе крови; низкий уровень кортизола на фоне теста с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия.
6. Основной оцениваемый параметр при дефиците глюкагона, СТГ – низкие уровни соответствующих гормонов на фоне гипогликемии.

Дополнительные параметры:

1. Уровни глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, бета-гидроксипирувата, лактата на фоне диагностических проб.
2. Продолжительность пробы с длительным голоданием.
3. Данные биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин, ГГТ, Na, K, Cl, Ca общий, Ca ионизированный).
4. Данные гормонального анализа крови (кортизол, глюкагон, СТГ, пролактин (общий и биоактивный), ПТГ).
5. Индекс массы тела (ИМТ).
6. Нежелательные явления при проведении диагностических проб.

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

1 этап (скрининг):

Создание выборки пациентов с подозрением на гипогликемический синдром, согласно критериям включения при отсутствии критериев не включения (заочная консультация по данным медицинской документации).

В предоставленной медицинской документации должны содержаться следующие сведения:

- лабораторные данные/данные глюкометра, позволяющие заподозрить наличие у пациента гипогликемического синдрома (гликемия менее 3,3 ммоль/л);

- клинический анализ крови (срок давности не более 10 дней до предполагаемой даты госпитализации);
- биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин, Na, K, Cl (срок давности не более 10 дней до предполагаемой даты госпитализации);
- электрокардиография (срок давности не более 14 дней до предполагаемой даты госпитализации);
- анализы крови на маркеры инфекционных заболеваний (гепатиты В и С, сифилис; срок давности не более 3 мес. до предполагаемой даты госпитализации);
- флюорография/рентгенография органов грудной клетки (срок давности не более 12 мес. до предполагаемой даты госпитализации).

Пациенты, включенные в исследование, будут госпитализированы в стационар.

2 этап (госпитальное обследование):

1 день:

- подписание добровольного согласия на включение в клиническую апробацию;
- осмотр в приемном отделении;
- первичный осмотр эндокринолога-специалиста отделения;
- осмотр пациента заведующим отделением;
- забор крови для клинического анализа;
- забор крови для биохимического анализа (АЛТ, АСТ, общий белок, креатинин, ГГТ, Na, K, Cl, Са общий, Са ионизированный);
- забор крови для гормонального анализа;
- электрокардиография;
- поэтапное лабораторное обследование (см. алгоритм, схему 2);
- непрерывное мониторирование гликемии в реальном времени с помощью портативного устройства;
- контроль гликемии по глюкометру (2 раза в сутки).

2-5 дни:

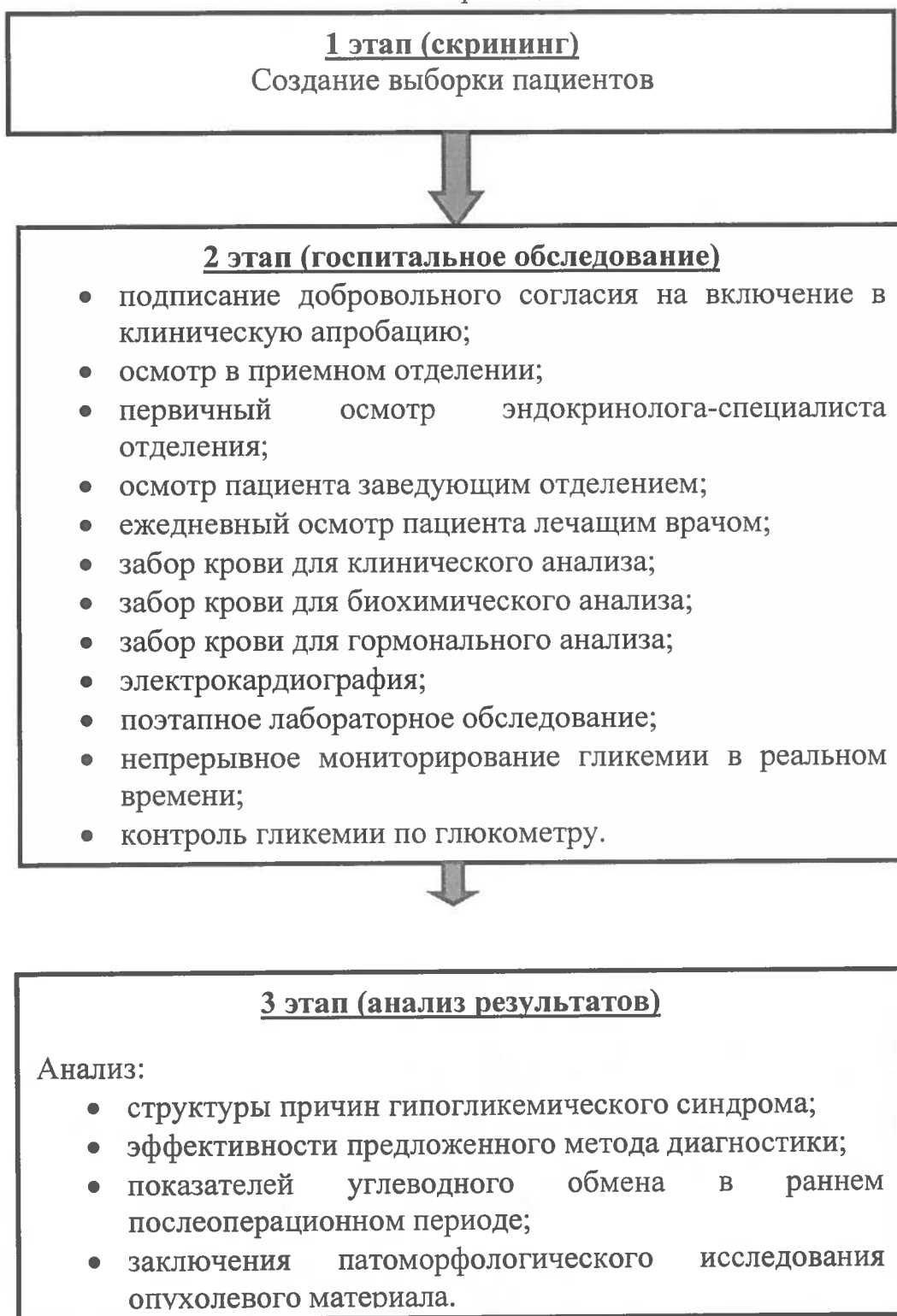
- ежедневный осмотр пациента лечащим врачом;
- поэтапное лабораторное обследование (см. алгоритм, схему 2);
- непрерывное мониторирование гликемии в реальном времени;
- контроль гликемии по глюкометру (2 раза в сутки).

3 этап (анализ результатов):

Будет проведен анализ частоты тех или иных причин гипогликемического синдрома и эффективность предложенного метода их диагностики. В случае диагностики органического гиперинсулинизма пациенты будут направлены на дальнейшее обследование с целью топической диагностики и далее (в большинстве случаев) – на хирургическое

лечение. В течение 28 дней после хирургического лечения будет проведен анализ данных медицинской документации пациентов с патоморфологическим заключением, показателями углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде.

Схема 1. Этапы клинической апробации.



На этапе скрининга, по данным предоставленной медицинской документации, исключаются тяжелая органная патология, явные признаки надпочечниковой недостаточности (уровень электролитов), сахарный диабет,

нарушение гликемии натощак и толерантности к углеводам. На этапе госпитального обследования пациентам поэтапно выполняются провокационные пробы для диагностики гипогликемического синдрома. При развитии гипогликемии (спонтанно или на фоне диагностических проб) выполняется обследование для диагностики ее причины. Также проводится скрининг для исключения у пациента синдрома МЭН 1. Длительность госпитализации может составить от 2 до 5 дней (в зависимости от результатов исследований).

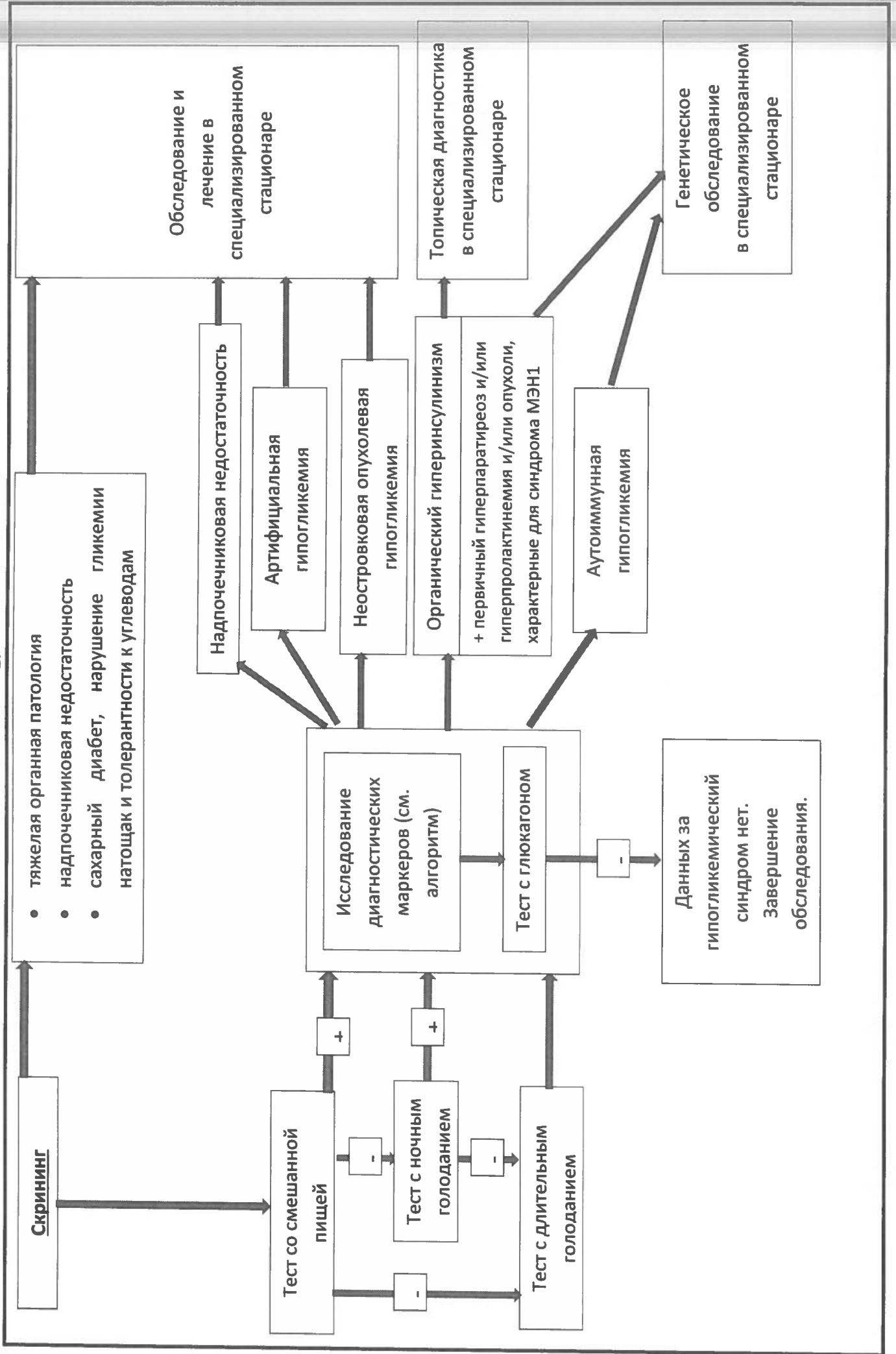
Алгоритм лабораторного обследования (см. схему 2 в п. 12.3):

1. В 1 день непосредственно после поступления пациента в отделение устанавливается система непрерывного мониторинга гликемии в реальном времени. Контроль гликемии по глюкометру проводится 2 раза в сутки.
2. Во время эпизода спонтанной гипогликемии или гипогликемии на фоне диагностических проб (с ночным или длительным голоданием, физической нагрузкой, смешанной пищей) выполняется забор крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов; данное исследование проводится однократно на фоне первого за время госпитализации эпизода гипогликемии), кортизола, АКТГ, глюкагона, СТГ, антител к инсулину и рецептору инсулина, ИФР1, ИФР2, проИФР2, определение уровней β -гидроксibuтирата и лактата при помощи анализаторов в капиллярной крови. Далее выполняется тест с глюкагоном (см. методику проведения теста в п. 12.3). После получения результатов обследования определяется дальнейшая тактика ведения пациента (см. п. 10).
3. Тест со смешанной пищей (в 1 день; см. методику проведения теста в п. 12.3). При развитии гипогликемии см. п.2. В ином случае пациент ужинает, далее у пациентов с редкими гипогликемиями, не возникающими в ночное время, выполняется тест с ночным голоданием (в 1-2 дни; см. методику проведения теста в п. 12.3). У остальных пациентов выполняется тест с длительным голоданием на 2 день (см. методику проведения теста в п. 12.3).
4. На 2 день при развитии гипогликемии на фоне теста с ночным голоданием см. п.2. В ином случае голодание продолжается в рамках теста с длительным голоданием (во 2-4 дни; см. методику проведения теста в п. 12.3).
5. Всем пациентам после завершения теста с длительным голоданием выполняется тест с глюкагоном (на 2-5 дни; см. методику проведения теста в п. 12.3).
6. При выявлении повышенного уровня ионизированного кальция, исследуется уровень ПТГ для исключения первичного гиперпаратиреоза.

7. При выявлении повышенного уровня общего пролактина исследуется уровень биоактивного пролактина.
8. Интерпретация результатов обследования и определение дальнейшей тактики:
9. При диагностике органического гиперинсулинизма (уровень инсулина 3 мЕд/мл и более и/или уровень С-пептида 0,2 нмоль/л и более на фоне гликемии менее 2,8 ммоль/л и симптомов нейрогликопении, а также отсутствия метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов) в крови) обследование в рамках клинической апробации завершается, рекомендуется топическая диагностика инсулиномы.
10. При отсутствии данных за органический гиперинсулинизм и подозрении на надпочечниковую недостаточность (уровень кортизола на фоне гипогликемии или в утренние часы менее 500 нмоль/л) выполняется дополнительное обследование в плановом порядке вне данного протокола.
11. При диагностике дефицита глюкагона показана коррекция питания (частое дробное питание с высоким содержанием простых и сложных углеводов).
12. При диагностике дефицита СТГ показаны коррекция питания (частое дробное питание с высоким содержанием простых и сложных углеводов) и рассмотрение вопроса о назначении гормональной терапии в плановом порядке вне данного протокола.
13. При отсутствии данных за органический гиперинсулинизм и подозрении на неостровковую опухолевую гипогликемию (повышение ИРФ2 и/или повышение соотношения ИРФ2/ИРФ1 и/или повышение соотношения про-ИРФ2/ИРФ2) обследование завершается, рекомендуется консультация онколога в плановом порядке вне данного протокола.
14. При обнаружении метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов) диагностируется искусственная гипогликемия; обследование завершается, рекомендуется консультация психиатра вне данного протокола.
15. При подозрении на аутоиммунную гипогликемию (повышение титра антител к инсулину/рецептору инсулина) рекомендуется подбор специфической терапии вне данного протокола.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Схема 2. Этапы лабораторного обследования (стр.17).



Протокол проведения пробы со смешанной пищей

1. Проба проводится после голодания в течение комфортного для пациентов времени до начала теста.
2. Забор венозной крови на глюкозу, инсулин, проинсулин, С-пептид, антитела к инсулину и рецептору инсулина на 0 мин.
3. Фиксируется уровень гликемии по данным системы непрерывного мониторинга на 0 мин.
4. Прием пищевой смеси: 300 ккал, 36,8 г углеводов, 12 г белков, 11,6 г жиров
5. Контроль уровня гликемии по данным системы непрерывного мониторинга каждые 30 мин. При снижении уровня глюкозы ниже 3,0 ммоль/л – тщательное наблюдение медицинского персонала.
6. Завершение теста:
 - при гликемии менее 2,8 ммоль/л на фоне симптомов нейрогликопении; в момент завершения теста проводится забор крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов; данное исследование проводится однократно на фоне первого за время госпитализации эпизода гипогликемии), кортизола, АКТГ, глюкагона, СТГ, антител к инсулину и рецептору инсулина, ИФР1, ИФР2, проИФР2, лактата, определение уровней β -гидроксипутирата при помощи анализатора в капиллярной крови. Далее выполняется тест с глюкагоном (см. методику проведения теста в п. 12.3).
 - у остальных пациентов – через 6ч; в момент завершения теста проводится забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида.

Тесты с ночным и длительным голоданием начинаются одновременно (после последнего вечернего/ночного приема пищи). Непосредственно после завершения теста с длительным голоданием проводится тест с глюкагоном.

Протокол проведения теста с ночным голоданием

1. Начало теста: моментом начала теста является последний прием пищи
2. Длительность ночного голодания: в течение комфортного для пациентов времени (до завтрака)
3. Наблюдение медицинского персонала.
4. Завершение теста:
 - при гликемии менее 2,8 ммоль/л на фоне симптомов нейрогликопении; в момент завершения теста проводится забор крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов; данное исследование проводится однократно на фоне первого за время госпитализации эпизода гипогликемии), кортизола, АКТГ, глюкагона, СТГ, антител к инсулину и рецептору инсулина, ИФР1, ИФР2, проИФР2, лактата, определение уровней β -гидроксипутирата и при помощи

анализатора в капиллярной крови. Далее выполняется тест с глюкагоном (см. методику проведения теста в п. 12.3).

-в случае отсутствия гипогликемии: фиксируется уровень гликемии по данным системы непрерывного мониторинга; определяется уровень β -гидроксибутирата при помощи анализатора в капиллярной крови; забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, лактата далее – голодание продолжается в рамках теста с длительным голоданием.

Протокол проведения теста с длительным голоданием

1. Установка внутривенного катетера.
2. Начало теста: моментом начала теста является последний прием пищи (одномоментно с началом теста с ночным голоданием в случае его проведения).
3. В случае, если тест с ночным голоданием не выполнялся, фиксируется уровень гликемии по данным системы непрерывного мониторинга; определяется уровень β -гидроксибутирата и при помощи анализатора в капиллярной крови; забор венозной крови на глюкозу, инсулин, проинсулин, С-пептид, лактат.
4. Ходьба в комфортном темпе (тест с физической нагрузкой; в пределах отделения под наблюдением медперсонала). Во время ходьбы:
 - контроль уровень гликемии по данным системы непрерывного мониторинга каждые 30 мин. При снижении уровня глюкозы ниже 3,0 ммоль/л – тщательное наблюдение медицинского персонала.
 - завершение ходьбы:
 - при гликемии менее 2,8 ммоль/л на фоне симптомов нейрогликопении; выполняется забор крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов; данное исследование проводится однократно на фоне первого за время госпитализации эпизода гипогликемии), кортизола, АКТГ, глюкагона, СТГ, антител к инсулину и рецептору инсулина, ИФР1, ИФР2, проИФР2, лактата определение уровней β -гидроксибутирата при помощи анализатора в капиллярной крови. Далее выполняется тест с глюкагоном;
 - при невозможности продолжения ходьбы (в связи с ухудшением самочувствия);
 - у остальных пациентов – через 2ч.
 - в момент завершения ходьбы пациентам, у которых продолжается тест с длительным голоданием, проводится забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина, лактата.
5. Далее продолжается длительное голодание у пациентов с уровнем гликемии более 2,8 ммоль/л.
6. Каждые 2 часа проводятся: контроль гликемии по данным системы непрерывного мониторинга; определение уровня β -гидроксибутирата при помощи (портативного) анализатора. При снижении уровня глюкозы

ниже 3,0 ммоль/л – контроль гликемии каждый час, тщательное наблюдение медицинского персонала.

7. Завершение теста:

-при гликемии менее 2,8 ммоль/л на фоне симптомов нейрогликопении; в момент завершения теста проводится забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида, метаболитов пероральных гипогликемических препаратов (сульфонилмочевины и глинидов; данное исследование проводится однократно на фоне первого за время госпитализации эпизода гипогликемии), кортизола, АКГГ, глюкагона, СТГ, антител к инсулину и рецептору инсулина, ИФР1, ИФР2, проИФР2, лактата; определение уровня β-гидроксibuтирата при помощи анализатора в капиллярной крови;

-у остальных пациентов – через 72ч; в момент завершения теста выполняется забор венозной крови для определения уровня глюкозы, инсулина.

8. После забора крови проводится тест с глюкагоном

Протокол проведения теста с глюкагоном (проводится однократно)

1. Начало теста: эпизод гипогликемии (спонтанный/на фоне ночного голодания/на фоне длительного голодания/после приема смешанной пищи/после физической нагрузки); или непосредственно после завершения теста с длительным голоданием
2. Внутривенное медленное (в течение 2 мин) введение 1 мг глюкагона.
3. Забор крови на глюкозу, инсулин через 3, 5, 10, 15, 20 и 30 мин.
4. Кормление пациента
5. Контроль гликемии по данным системы непрерывного мониторинга каждые 30 мин. в течение 4ч.

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.). Ожидаемая продолжительность участия 1 пациента – от 2 до 5 дней (в зависимости от результатов проведенного обследования). Анализ данных медицинской документации будет проведен в течение 28 дней после хирургического лечения.

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

Клинические данные; результаты лабораторных (клинического, биохимического, гормонального анализа крови) исследований; данные

патоморфологического исследования; нежелательные явления при проведении диагностических проб.

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

13. Критерии включения пациентов.

Для включения в исследование все пациенты должны подписать информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Критерии включения:

1. возраст 18-99 лет;
2. подозрение на гипогликемический синдром (минимум однократная задокументированная гликемия менее 3,3 ммоль/л по данным лабораторных исследований/глюкометра);

14. Критерии не включения пациентов.

1. беременность
2. прием препаратов глюкокортикоидов по жизненным показаниям
3. злоупотребление алкоголем
4. острые инфекции
5. обострение хронических заболеваний
6. тяжелые, угрожающие жизни состояния
7. тяжелые психические заболевания
8. тяжелая полиорганная, опухолевая, аутоиммунная и другая патология
9. прием препаратов, влияющих на углеводный обмен
10. сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, нарушение гликемии натощак

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

1. Отказ пациента от участия в клинической апробации (на любом этапе).
2. Развитие значимой сопутствующей психической или соматической патологии (острые и обострение хронических заболеваний).
3. Выявление других критериев исключения.

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.

Форма: плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Параметры	Частота	Кратность предоставления услуги одному пациенту
Первичный осмотр пациента в приемном отделении	1	1
Первичный осмотр пациента в отделении	1	1
Осмотр пациента заведующим отделением	1	1
Ежедневный осмотр пациента лечащим врачом	1	4
Заочная консультация врача-эндокринолога (по данным медицинской документации)	1	2
Один день в четырехместной палате	1	5
Дополнительное питание	1	5
Исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторинга	1	1
Регистрация электрокардиограммы	1	1
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
Взятие крови из периферической вены	1	13
Исследование уровня эритроцитов в крови	1	1
Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	1
Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	1
Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	1	1
Исследование уровня креатинина в крови	1	1
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	1
Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1	1
Исследование уровня гамма-глутамилтранспетидазы крови	1	1
Исследование уровня общего белка в крови	1	1
Исследование уровня натрия в крови	1	1

Исследование уровня калия в крови	1	1
Исследование уровня хлоридов в крови	1	1
Исследование уровня общего кальция в крови	1	1
Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1	1
Исследование уровня свободного кортизола в крови	1	2
Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови	1	1
Исследование уровня пролактина в крови	1	1
Исследование фракций пролактина в крови	0,5	1
Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	0,5	1
Исследование уровня глюкозы в крови	1	12
Исследование уровня инсулина плазмы крови	1	12
Исследование уровня С-пептида в крови	1	6
Проинсулин сыворотки крови	1	6
Метаболит глимепирида в крови	0,8	1
Метаболит глибенкламида в крови	0,8	1
Метаболит глипизида в крови	0,8	1
Метаболит гликлазида в крови	0,8	1
Метаболит гликвидона в крови	0,8	1
Метаболит натеглинида в крови	0,8	1
Метаболит репаглинида в крови	0,8	1
Глюкагон сыворотки крови	0,8	1
Определение реакции соматотропного гормона на гипогликемию	0,8	1
Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови	0,8	1
Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора II в крови	0,8	1
Исследование уровня проинсулиноподобного ростового фактора II в крови	0,8	1
Исследование уровня аутоантител к инсулину в крови	1	1

Исследование уровня аутоантител к рецептору инсулина в крови	1	1
Исследование уровня глюкозы в крови с помощью анализатора	1	10
Бета-гидроксibuтират капиллярной крови (из пальца)	1	36
Исследование уровня лактата плазмы крови	1	3

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

Декстроза 40% 60 мл – с целью профилактики тяжелой гипогликемии и с целью купирования в период всей госпитализации.

Глюкагон 1 мг внутривенно медленно (в течение 2 мин) – однократно с целью проведения диагностического теста.

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

Дополнительное питание с высоким содержанием углеводов (простых и сложных: хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, каши, картофель, фрукты, сладкое питье) каждые 2-3 часа;

Пищевая смесь: 300 ккал, 36,8 г углеводов, 12 г белков, 11,6 г жиров – однократно во время теста со смешанной пищей.

Перечень используемых биологических материалов: не применяется.

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Внутривенный катетер

Шприцы

Перчатки нестерильные

Пробирки для лабораторных исследований

Глюкометр для определения уровня гликемии

Анализатор для определения уровня бета-гидроксibuтирата

Ланцеты для взятия капиллярной крови

Тест-полоски для определения уровня гликемии

Тест-полоски для определения уровня бета-гидроксibuтирата

Система непрерывного мониторинга гликемии в реальном времени (помпа, сенсор, устройство для введения сенсора, трансмиттер)

Медицинские пластыри

Иное: не применяется.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Соответствие диагноза органического гиперинсулинизма при клинко-лабораторном обследовании данным патоморфологического исследования удаленного опухолевого материала.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- своевременная клинико-лабораторная и генетическая диагностика гипогликемического синдрома и его причин;
- уменьшение длительности клинико-лабораторного обследования при гипогликемическом синдроме;
- уменьшение продолжительности пробы с длительным голоданием;
- сокращение длительности госпитализации, в некоторых случаях, возможность проведения обследований в амбулаторных условиях;
- сокращение финансовых расходов, связанных с клинико-лабораторной диагностикой гипогликемического синдрома.

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

Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в Индивидуальной регистрационной карте и электронной базе. Анализ эффективности будет проводиться на основании показателей углеводного обмена в раннем послеоперационном периоде, заключения патоморфологического исследования опухолевого материала. Предварительный анализ будет производиться по завершении набора пациентов за 2017г. и 2018г., окончательный анализ – по завершении набора пациентов за 2019г.

Эффективность каждого диагностического метода будет рассчитываться по следующей схеме. Все полученные результаты будут разделены на четыре вида: истинно-положительные (ИП), истинно-отрицательные (ИО), ложно-положительные (ЛП) и ложно-отрицательные (ЛО). ИП результат означает диагностику действительно существующего заболевания. ИО результат подразумевает отрицательный результат теста по данным исследования при реальном отсутствии заболевания. ЛП результат констатируется в случае положительного результата теста при действительном отсутствии заболевания. ЛО результат – при отрицательном результате теста и реально существующем заболевании. Затем по специальным формулам производится вычисление основных 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).

Далее будет производиться оценка критериев дополнительной ценности на основе сравнительного анализа времени постановки диагноза, числа

проведенных проб, длительности госпитализации и финансовых расходов согласно предложенному алгоритму и применявшимися ранее методами.

VIII. Статистика

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

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 (количество пациентов истинно-положительных по данным тестирования/(количество пациентов истинно-положительных при тестировании + количество пациентов ложно-положительных при тестировании)); прогностическая ценность отрицательного результата (количество пациентов с истинно негативным результатом теста/ (количество истинно-отрицательных результатов + количество ложно-отрицательных 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 число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Ввиду относительной редкости гипогликемического синдрома, планируется включить 45 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2018

г. запланировано включение 5 пациентов; в 2019 г. – 25 пациентов; в 2020г. – 15 пациентов. Выборка пациентов достаточна для статистического анализа и решения задачи апробации диагностического алгоритма поиска инсулиномы.

IX. Объем финансовых затрат

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.,

$Z_{уc}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222,

$Z_{си}$ - 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, 2019, 2020 годы затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые на 2018, 2019, 2020 годы затраты, связанные с оказанием услуги.

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

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения).

Параметры	Частота	Кратность предоставления услуги одному пациенту
Первичный осмотр пациента в приемном отделении	1	1
Первичный осмотр пациента в отделении	1	1
Осмотр пациента заведующим отделением	1	1
Ежедневный осмотр пациента лечащим врачом	1	4
Заочная консультация врача-эндокринолога (по данным медицинской документации)	1	2
Один день в четырехместной палате	1	5
Дополнительное питание	1	5
Исследование уровня глюкозы в крови методом непрерывного мониторинга	1	1
Регистрация электрокардиограммы	1	1
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
Взятие крови из периферической вены	1	13
Исследование уровня эритроцитов в крови	1	1
Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	1
Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	1
Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	1	1
Исследование уровня креатинина в крови	1	1

Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	1
Исследование уровня аспаргат-трансаминазы в крови	1	1
Исследование уровня гамма-глутамилтранспетидазы крови	1	1
Исследование уровня общего белка в крови	1	1
Исследование уровня натрия в крови	1	1
Исследование уровня калия в крови	1	1
Исследование уровня хлоридов в крови	1	1
Исследование уровня общего кальция в крови	1	1
Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1	1
Исследование уровня свободного кортизола в крови	1	2
Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови	1	1
Исследование уровня пролактина в крови	1	1
Исследование фракций пролактина в крови	0,5	1
Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови	0,5	1
Исследование уровня глюкозы в крови	1	12
Исследование уровня инсулина плазмы крови	1	12
Исследование уровня С-пептида в крови	1	6
Проинсулин сыворотки крови	1	6
Метаболит глимепирида в крови	0,8	1
Метаболит глибенкламида в крови	0,8	1
Метаболит глипизида в крови	0,8	1
Метаболит гликлазида в крови	0,8	1
Метаболит гликвидона в крови	0,8	1
Метаболит натеглинида в крови	0,8	1
Метаболит репаглинида в крови	0,8	1
Глюкагон сыворотки крови	0,8	1
Определение реакции соматотропного гормона на гипогликемию	0,8	1

Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови	0,8	1
Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора II в крови	0,8	1
Исследование уровня проинсулиноподобного ростового фактора II в крови	0,8	1
Исследование уровня аутоантител к инсулину в крови	1	1
Исследование уровня аутоантител к рецептору инсулина в крови	1	1
Исследование уровня глюкозы в крови с помощью анализатора	1	10
Бета-гидроксibuтират капиллярной крови (из пальца)	1	36
Исследование уровня лактата крови	1	3

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

Наименование препарата	Частота	Кратность введения одному пациенту
Декстроза	0,9	5
Глюкагон	1	1

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

Наименование изделия	Частота применения	Количество на одного пациента
Внутривенный катетер	0,9	1
Шприцы	0,9	5
Перчатки нестерильные	1	16
Пробирки для лабораторных исследований	1	12
Глюкометр для определения уровня гликемии	1	1
Анализатор для определения уровня бета-гидроксibuтирата	1	1
Ланцеты для взятия капиллярной крови	1	49

Тест-полоски для определения уровня гликемии	1	10
Тест-полоски для определения уровня бета-гидроксibuтирата	1	36
Система непрерывного мониторинга гликемии в реальном времени (помпа, сенсор, устройство для введения сенсора, трансмиттер)	1	1
Медицинские пластыри	1	2

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани): не применяются.

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания.

Дополнительное питание с высоким содержанием углеводов (простых и сложных: хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, каши, картофель, фрукты, сладкое питье) каждые 2-3 часа.

Пищевая смесь: 300 ккал, 36,8 г углеводов, 12 г белков, 11,6 г жиров – однократно во время теста со смешанной пищей.

Иное: не применяется.

Основная стоимость клинической апробации (51,4%) складывается из стоимости реактивов и медицинского инструментария для проведения лабораторных исследований.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **189,7 тыс. руб.** Исходя из количества участников клинической апробации (**45 пациентов**) и стоимости затрат на одного пациента, а также стоимости реактивов и медицинского инструментария общая стоимость финансовых затрат составит **8 536 000 руб.** (восемь миллионов пятьсот тридцать шесть тысяч пятьсот рублей), в том числе в **2018** году - 5 пациентов на сумму **948,5 тыс. руб.**, в **2019** году - 25 пациентов на сумму **4 742,5 тыс. руб.**, в **2020** году – 15 пациентов на сумму **2 845,5 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	54,0
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	113,7
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
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.	22,0
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	17,3
Итого стоимость 1 пациента:	189,7

Исходя из количества участников клинической апробации (45 пациентов) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит – 8 536 тыс. руб.

Директор ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии»
Минздрава России



Академик И.И. Дедов

Приложение к протоколу клинической апробации: Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома.

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

Индивидуальная регистрационная карта

Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома.

Главный исследователь:

Инициалы
пациента

Скрининговый
номер

Номер пациента

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 должен 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

Заполните все даты как день, месяц, год, т.е. 13 / 11 / 2008. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 11 / 2008.

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

Масса должны быть записана с точностью до 0,1 кг.

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.

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)

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.

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

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)	
Пол: Мужчина/Женщина	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

Этап 1 СКРИНИНГ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: ___/___/___

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Возраст 18-99 лет		
2.	Подозрение на гипогликемический синдром (минимум однократная задокументированная гликемия менее 3,3 ммоль/л по данным лабораторных исследований/глюкометра)		
5.	Информированное согласие		

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

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

Этап 1 СКРИНИНГ КРИТЕРИИ НЕ ВКЛЮЧЕНИЯ

Дата: ___/___/___

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	Беременность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Прием препаратов глюкокортикоидов по жизненным показаниям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Злоупотребление алкоголем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Острые инфекции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Обострение хронических заболеваний	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Тяжелые, угрожающие жизни состояния	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Тяжелые психические заболевания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Тяжелая полиорганная, опухолевая, аутоиммунная и другая патология	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Прием препаратов, влияющих на углеводный обмен	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам, нарушение гликемии натощак	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.			

Заполнено: _____
Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациента

ФИО

Место

Этап 1 СКРИНИНГ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Биохимический анализ крови/данные глюкометра

Дата: ____ / ____ / ____

Время _____ : _____

Лабораторный параметр	Результат
Глюкоза	

Клинический анализ крови

Дата: ____ / ____ / ____

Время _____ : _____

Лабораторный параметр	Результат	Референсное 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

Заполнено: _____
Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Биохимический анализ крови

Дата:

___ / ___ / ___

Время

___ : ___

Лабораторный параметр	Результат	Референсное значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
АСТ			Нет Да
АЛТ			Нет Да
Креатинин			Нет Да
СКФ			Нет Да
К			Нет Да
Na			Нет Да
Cl			Нет Да
Белок общий			Нет Да

Маркеры инфекционных заболеваний

Дата:

___ / ___ / ___

Время

___ : ___

Лабораторный параметр	Результат	Референсное значение
Антиген вируса гепатита В		
Антитела к вирусу гепатита С		
Антитела к возбудителю сифилиса		

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Этап 1 СКРИНИНГ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Электрокардиография

Дата: ___ / ___ / ___

Показатель	Значение	Клинически значимые отклонения
Сердечный ритм		Нет Да
Частота сердечных сокращений		Нет Да
Изменения миокарда		Нет Да

Флюорография/рентгенография органов грудной клетки

Дата: ___ / ___ / ___

Показатель	Значение	Клинически значимые отклонения
Очаговые изменения легких		Нет Да
Плевральные синусы		Нет Да

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Этап 1 СКРИНИНГ 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: _____	
Причины несостоятельности скрининга:	
1.	
2.	
3.	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Этап 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Номер присвоенный пациенту:	_ _ _ _ _
Дата рандомизации/включения:	_ _ / _ _ / _ _ _ _ (ДД / ММ / ГГГГ)

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ

Дата: ____ / ____ / ____
(ДД/ММ/ГГГГ)

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

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациен

ФИО

Центр

ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СОПУТСТВУЮЩИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

Дата: ___ / ___ / _____

Получает ли пациент сопутствующее лечение					<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да, заполнить ниже		
Препарат (Торговое название или действующее вещество)	Причины (заболевание в анамнезе, профилактика и т.п.)	Доза	Час- тота	Путь введ- ения	Дата начала	Дата прекращения	<u>отметьте если принимает в настоящее время</u>
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"/>
8.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
9.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
10.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

Номер
пациен

ФИО

Центр

ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

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

Артериальное давление: ___ / ___ мм рт.ст.

пульс: ___ уд/мин

Вес: ___ кг

Рост: ___ м

Индекс массы тела: ___ кг/м²

Температура тела: ___ °С

Система	*Ненормальное	Нормальный	* Если отмечено, просьба представить краткое описание и комментарий если клинически значимо или нет
Общий вид			
Кожа и видимые слизистые			
Область щитовидной железы			
Сердечно-сосудистая			
Дыхательная			
Желудочно-кишечный тракт			
Костно/мышечная с-ма			
Лимфатические узлы			
Мышечная, скелетная			
Неврологический статус			
Другие (просьба указать)			

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Клинический анализ крови

Дата: ___ / ___ / ___

Время _____ : _____

Лабораторный параметр	Результат	Референсное 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	Референсное значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
АСТ			Нет Да
АЛТ			Нет Да
Креатинин			Нет Да
СКФ			Нет Да
К			Нет Да

Заполнено:

Имя _____

Подпись _____

Дата _____

Номер
пациен

ФИО

Центр

Na			Нет Да
Cl			Нет Да
Белок общий			Нет Да
ГГТ			Нет Да
Са общий			Нет Да
Са ионизированный			Нет Да

Гормональный анализ крови			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время _____ : _____			
Лабораторный параметр	Результат	Референсное значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Пролактин общий			Нет Да

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Гормональный анализ крови

Дата:

___/___/___

Время

___:___

Лабораторный параметр	Результат	Референсное значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Пролактин биоактивный			Нет Да
Паратиреоидный гормон			Нет Да

**ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ
ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ**

Электрокардиография

Дата:

___/___/___

Показатель	Значение	Клинически значимые отклонения
Сердечный ритм		Нет Да
Частота сердечных сокращений		Нет Да
Изменения миокарда		Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациен

ФИО

Центр

ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Тест со смешанной пищей

Дата: _____ / _____ / _____

Показатель	Значение
Глюкоза на 0 мин.	
Инсулин на 0 мин.	
С-пептид на 0 мин.	
Проинсулин на 0 мин.	
Антитела к инсулину на 0 мин. (при положительном результате)	
Антитела к рецептору инсулина на 0 мин. (при положительном результате)	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 0 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 30 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 60 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 90 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 120 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 150 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 180 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 210 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 240 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 270 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 300 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 330 мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на 360 мин.	
Глюкоза при завершении теста	
Инсулин при завершении теста	
С-пептид при завершении теста	
Проинсулин при завершении теста	
Антитела к инсулину при завершении теста (при положительном результате)	
Антитела к рецептору инсулина при завершении теста (при положительном результате)	
Метаболит глимепирида в крови (при положительном результате)	
Метаболит глибенкламида в крови (при положительном результате)	
Метаболит глипизида в крови (при положительном результате)	
Метаболит гликлазида в крови (при положительном результате)	
Метаболит гликвидона в крови (при положительном результате)	
Метаболит натеглинида в крови (при положительном результате)	
Метаболит репаглинида в крови (при положительном результате)	
Кортизол крови (при положительном результате)	
АКТГ крови (при положительном результате)	

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

Номер
пациен

ФИО

Центр

СТГ (при положительном результате)	
ИРФ1 (при положительном результате)	
Соотношение ИРФ1/ИРФ2 (при положительном результате)	
ИРФ2 (при положительном результате)	
проИРФ2 (при положительном результате)	
Бета-гидроксibuтират (при положительном результате)	
Лактат (при положительном результате)	
Заключение	

Тест с ночным голоданием

Дата: _____ / _____ / _____ - _____ / _____ / _____

Показатель	Значение
Гликемия по данным системы непрерывного мониторингования при завершении теста	
Глюкоза при завершении теста	
Инсулин при завершении теста	
C-пептид при завершении теста	
Проинсулин при завершении теста	
Антитела к инсулину при завершении теста (при положительном результате)	
Антитела к рецептору инсулина при завершении теста (при положительном результате)	
Метаболит глимепирида в крови (при положительном результате)	
Метаболит глибенкламида в крови (при положительном результате)	
Метаболит глипизида в крови (при положительном результате)	

Заполнено: _____
 Имя _____ Подпись _____ Дата _____

< Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Метаболит гликлазида в крови (при положительном результате)	
Метаболит гликвидона в крови (при положительном результате)	
Метаболит натеглинида в крови (при положительном результате)	
Метаболит репаглинида в крови (при положительном результате)	
Кортизол крови (при положительном результате)	
АКТГ крови (при положительном результате)	
СТГ (при положительном результате)	
ИРФ1 (при положительном результате)	
Соотношение ИРФ2/ИРФ1 (при положительном результате)	
ИРФ2 (при положительном результате)	
проИРФ2 (при положительном результате)	
Соотношение проИРФ2/ИРФ2 (при положительном результате)	
Бета-гидроксибутират при завершении теста	
Лактат при завершении теста	
Заключение	

Тест с длительным голоданием

Дата:

___/___/___ - ___/___/___

Показатель	Значение
Длительность голодания	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторингования на 0 мин.	
Глюкоза в начале теста	
Инсулин в начале теста	
С-пептид в начале теста	
Проинсулин в начале теста	
Бета-гидроксибутират в начале теста	
Лактат в начале теста	
Длительность ходьбы	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторингования на 30 мин. ходьбы	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторингования на 60 мин. ходьбы	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторингования на 90 мин. ходьбы	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторингования на 120 мин. ходьбы	
Глюкоза при завершении теста с физической нагрузкой	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер пациен	<input style="width:100%;" type="text"/>	ФИО	<input style="width:100%;" type="text"/>	Центр	<input style="width:100%;" type="text"/>
Инсулин при завершении теста с физической нагрузкой					
С-пептид при завершении теста с физической нагрузкой (при положительном результате)					
Проинсулин при завершении теста с физической нагрузкой (при положительном результате)					
Антитела к инсулину при завершении теста с физической нагрузкой (при положительном результате)					
Антитела к рецептору инсулина при завершении теста с физической нагрузкой (при положительном результате)					
Метаболит глимепирида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Метаболит глибенкламида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Метаболит глипизида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Метаболит гликлазида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Метаболит гликвидона в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Метаболит натеглинида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Метаболит репаглинида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Кортизол крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
АКТГ крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
СТГ (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
ИРФ1 (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Соотношение ИРФ1/ИРФ2 (при положительном результате)					
ИРФ2 (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
проИРФ2 (при положительном результате теста с физической нагрузкой)					
Соотношение проИРФ2/ИРФ2 (при положительном результате)					
Бета-гидроксibuтират при завершении теста с физической нагрузкой					
Лактат при завершении теста с физической нагрузкой					
Заключение по тесту с физической нагрузкой					

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

< Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират __ мин.	
Бета-гидроксibuтират при завершении теста (__ мин.)	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинрования на __ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинрования на __ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинрования на __ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинрования на __ мин.	

Заполнено: _____

Имя Подпись Дата

< Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

Номер пациен	<div style="border-right: 1px solid black; width: 30%;"></div> <div style="border-right: 1px solid black; width: 30%;"></div> <div style="width: 30%;"></div>	ФИО	<div style="border-right: 1px solid black; width: 30%;"></div> <div style="border-right: 1px solid black; width: 30%;"></div> <div style="width: 30%;"></div>	Центр	
-----------------	---	-----	---	-------	--

Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Гликемия по данным системы непрерывного мониторинга на ___ мин.	
Глюкоза при завершении теста с длительным голоданием	
Инсулин при завершении теста с длительным голоданием	
С-пептид при завершении теста с длительным голоданием (при положительном результате)	
Проинсулин при завершении теста с длительным голоданием (при положительном результате)	
Антитела к инсулину при завершении теста с длительным голоданием (при положительном результате)	
Антитела к рецептору инсулина при завершении теста с длительным голоданием (при положительном результате)	
Метаболит глимепирида в крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Метаболит глибенкламида в крови (при положительном результате теста с физической нагрузкой)	

Заполнено: _____
Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

Метаболит глипизида в крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Метаболит гликлазида в крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Метаболит гликвидона в крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Метаболит натеглинида в крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Метаболит репаглинида в крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Кортизол крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
АКТГ крови (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
СТГ (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
ИРФ1 (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Соотношение ИРФ1/ИРФ2 (при положительном результате)	
ИРФ2 (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
проИРФ2 (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Соотношение проИРФ2/ИРФ2 (при положительном результате)	
Бета-гидроксibuтират (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Лактат (при положительном результате теста с длительным голоданием)	
Заключение по тесту с длительным голоданием	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациен

ФИО

Центр

Тест с глюкагоном

Дата: ____ / ____ / ____

Показатель	Значение
Глюкоза на 3 мин.	
Глюкоза на 5 мин.	
Глюкоза на 10 мин.	
Глюкоза на 15 мин.	
Глюкоза на 20 мин.	
Глюкоза на 30 мин.	
Инсулин на 3 мин.	
Инсулин на 5 мин.	
Инсулин на 10 мин.	
Инсулин на 15 мин.	
Инсулин на 20 мин.	
Инсулин на 30 мин.	
Заключение	

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

--

ЭТАП 2 ГОСПИТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Процедура <u>Внутривенная инфузия раствора глюкозы</u>		
Дата: _____ / _____ / _____		
Время _____ : _____		
Параметр	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Симптомы гипогликемии перед процедурой		Нет Да
Гликемия перед процедурой		Нет Да
Симптомы гипогликемии после процедуры		Нет Да
Гликемия после процедуры		Нет Да

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациен

--	--	--

ФИО

--	--	--

Центр

ЭТАП 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАННИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Показатели углеводного обмена

Гликемия	Дата	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да
		Нет Да

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер пациен	<input type="text"/>	ФИО	<input type="text"/>	Центр	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Нет Да
-----------------	----------------------	-----	----------------------	-------	----------------------	----------------------	--------

ЭТАП 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Заключение патоморфологического исследования	
Дата:	___/___/___
Время	___:___

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациен

ФИО

Центр

ЗАВЕРШЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациент закончил исследование?

Да, дата последнего посещения:

___/___/_____
(ДД / ММ / ГГГГ)

Нет, дата исключения из исследования

___/___/20___
(ДД / ММ / ГГГГ)

Преждевременное исключение из исследования:

Нежелательные явления: _____

Решение участника: _____

Решение исследователя: _____

Участник прекратил наблюдение

другое: _____

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

< Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

Номер субъект ФИО Центр

СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)

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	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2			
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 _____

< Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

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	Метод исследования	Исход	Связь с методом исследования
				<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	0 - не прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствиями 2 - не выздоровел	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 _____

< Позапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

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

Подпись

Дата

< Позатупне персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома. >

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

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:

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 «Поэтапное персонализированное использование функциональных тестов для дифференциальной диагностики не ассоциированного с сахарным диабетом гипогликемического синдрома» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России



Академик И.И. Дедов

"25" декабря

2017 г.