

2019-15-21

**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: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики врожденного гипотиреоза у детей.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	150

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 21 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

и.о. директор ФГБУ "НМИЦ эндокринологии"  
Минздрава России  
академик М.В.Шестакова

(должность, ф.и.о., подпись)

"18" февраля 2019 г.

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

Я, Шестакова Марина Владимировна, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагно-стики врожденного гипотиреоза у детей.» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

и.о. директора  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России, академик РАН

М.В.Шестакова

« 18 » февраля 2019 года



## ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

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

дата \_\_\_\_\_

Ф.И.О. члена Экспертного совета: \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

Наличие (отсутствие) конфликта интересов    да:     нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики врожденного гипотиреоза у детей.»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология; Радиология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	150	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 гг. 2019 г. – 20 пациентов 2020 г. – 65 пациентов 2021 г. – 65 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	68 800 руб.	
<b>8. Экспертное мнение – <u>неуказное зачеркнуть</u></b>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

**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).**

Клиническая апробация метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики врожденного гипотиреоза у детей.

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11.

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

Шестакова Марина Владимировна – и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, академик РАН

Безлепкина Ольга Борисовна - и.о. директора Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, д.м.н.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода

Метод гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани – это сочетание ультразвукового сканирования и планарной сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) шеи и верхнего средостения позволяющий оценивать локализацию, функциональную активность, размеры и анатомическую структуру тиреоидной ткани. В качестве радиофармпрепарата (РФП) используется натрия пертехнетат  $^{99m}\text{Tc}$ .

Предлагается апробация гибридного метода анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани у детей с врожденным гипотиреозом (ВГ) в возрасте от 2 до 18 лет (мальчики и девочки) в амбулаторных условиях.

Врожденный гипотиреоз - это гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит недостаточность тиреоидных гормонов с рождения (МКБ – врожденный гипотиреоз без зоба - E03.1, врожденный гипотиреоз с зобом - E03.0).

Использование натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  оправдано *безопасностью* (не участвует в синтезе тиреоидных гормонов, поскольку не подвергается органификации), *меньшей лучевой нагрузкой* на организм (технеций имеет короткий период полураспада (около 6 часов) и соответственно быстро полностью выводится из организма), *экономической выгодой* (более низкая цена по сравнению с йодом) и *доступностью* [1, 2]. Применение данного препарата основано на его свойстве накапливаться клетками щитовидной железы, подобно йоду (максимум накопления с 10 по 30 минуту после введения). Тиреосцинтиграфия позволяет выявить: *атиреоз* (отсутствие накопления РФП), *гипоплазию* щитовидной железы, расположенную в типичном месте, *эктопию* ткани щитовидной железы, нормальную или увеличенную щитовидную железу в типичном месте с высоким, низким или нормальным уровнем накопления [1]. В странах Европейского союза проведение тиреосцинтиграфии с оценкой накопления РФП в области шеи и средостения с меченым изотопом натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  включено в клинические рекомендации [2].

Метод гибридной анатомо-функциональной визуализации в России применяется при ряде заболеваний в эндокринологии (токсический узловой зоб, злокачественные новообразования щитовидной железы, гиперпаратиреоз, нейроэндокринные опухоли), доказана его эффективность и безопасность [3,4].

До настоящего времени у детей при врожденном гипотиреозе предлагаемый метод не получил широкого применения в связи с низкой экономической

доступностью и в традиционной клинической практике для топической диагностики врожденного гипотиреоза применяется только ультразвуковое исследование.

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

Частота встречаемости ВГ в европейских странах составляет 1 случай на 3000-4000 новорожденных детей [1] и является одним из наиболее частых врожденных заболеваний. Благодаря неонатальному скринингу в Российской Федерации ежегодно диагностируется 450-500 новых случаев заболевания (1 случай на 3600 новорожденных). В случае своевременной диагностики и раннего начала лечения (первые 2-3 недели жизни) прогноз для жизни и умственного развития абсолютно благоприятный у 90-95% детей [1].

Инвалидизация обусловлена поздним началом заместительной терапии, нерегулярным лечением, сочетанием с другими пороками развития. Точное установление формы заболевания, а именно топическая верификация тиреоидной ткани при ВГ (полная аплазия щитовидной железы, гипоплазия, дистопия, врожденный зоб) позволяет прогнозировать тяжесть заболевания, умственное развитие ребенка, перспективы оперативного лечения (при врожденном зобе, некоторых вариантах дистопий щитовидной железы).

В настоящее время в традиционной клинической практике пациентам с ВГ для поиска и визуализации тиреоидной ткани проводится только ультразвуковое исследование. Традиционный метод диагностики не позволяет выявлять большинство вариантов эктопии щитовидной железы и не оценивает функциональную активность тиреоидной ткани (при ее наличии) [5,6,7]. В настоящее время имеются данные о более высоком риске малигнизации эктопированной тиреоидной ткани, описаны случаи двойной эктопии в корень языка и в подчелюстную область [8].

В случае аплазии щитовидной железы гибридный метод анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани позволяет избавить пациента от последующих функциональных исследований, в частности от проведения УЗИ органов шеи.

Предлагаемый метод позволит точно определить локализацию тиреоидной ткани, ее характеристики, функциональную активность или полное отсутствие тиреоидной ткани. Недостаток любого радионуклидного метода - это лучевая нагрузка на организм пациента, выбор данного РФП нивелирует этот недоста-

ток, поскольку лучевая нагрузка при применении натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  незначительная [9].

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

В настоящее время в Российской Федерации метод гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани пациентам детского возраста с ВГ не применяется. В основе метода лежит сочетание ультразвукового и радионуклидного исследования, последнее основано на использовании гамма-излучения, улавливаемого гамма камерой. Приборы для радионуклидного исследования были разработаны в Америке в 1957 году, последние десятилетия они были усовершенствованы возможностью трехмерной реконструкции (головки детектора двигаются в пошаговом режиме вокруг пациента, улавливают гамма излучение и обрабатывают его с применением программного обеспечения для формирования 3D изображения) и широко применяются во многих областях медицины (неврология, онкология, хирургия, травматология, нефрология, эндокринология) [10,11].

Предлагаемый метод в детской эндокринологии является инновационным в Российской Федерации и позволит усовершенствовать существующий алгоритм диагностического поиска тиреоидной ткани при ВГ. Пациентам с ВГ повсеместно выполняется лишь ультразвуковое исследование ложа щитовидной железы. Ультразвуковое исследование является оператор-зависимым методом визуализации и не обладает высокой чувствительностью и специфичностью [6]. Ультразвуковое исследование не позволяет выявлять различные эктопии тиреоидной ткани (например, в корень языка, подъязычную дистопию). В развитых странах для топической диагностики ВГ применяется не только ультразвуковой метод, но и тиреосцинтиграфия. [2].

Гибридный метод позволяет диагностировать редкие варианты ВГ:

- дефект захвата (органификации) йода (мутации в гене натрий йодного симпортера) в случаях наличия щитовидной железы по данным УЗИ и отсутствия накопления РФП при сцинтиграфии;
- дефект синтеза тиреоглобулина (мутации в гене тиреоглобулина) при наличии накопления РФП и визуализации щитовидной железы (по данным УЗИ) в сочетании с низким уровнем сывороточного тиреоглобулина.

Выявление эктопированного очага тиреоидной ткани или врожденного зоба по данным гибридного метода анатомо-функциональной визуализации позволяет проводить динамическое наблюдение, решать вопрос о необходимости и сроках хирургического лечения.

Таким образом, использование гибридного метода анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани у пациентов с ВГ позволит детализировать топический диагноз, форму заболевания и определить прогноз.

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

Введение натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  хорошо переносится пациентами, взаимодействия с другими лекарственными средствами в указанных дозах не установлено. Возможно возникновение аллергических реакций (очень редко).

Крайне редко пациенты отмечают «металлический» привкус во рту; местные реакции (в месте введения препарата) - локальная боль, ощущение тепла или холода, отек, воспалительный процесс, флебит, тромбофлебит.

Лучевые нагрузки на органы с использованием препарата натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  составляют от 0,0013 мГр/Мбк на желудок до 0,086 мГр/Мбк на яичники и все тело - эффективная эквивалентная доза от 0,0054 до 0,019 мЗв/Мбк.

#### **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. Вадина Т.А. Врожденный гипотиреоз: эпидемиология, структура и социальная адаптация. // автореф. канд. диссертации - М., 2011 - 26 с.
2. Leger J., Olivieri A., Donaldson M. et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. // Horm. Res. Paediatr. – 2014. – Vol. 81 – p. 80-103. **Импакт-фактор 2.103.**
3. Artiko V., Sobic-Saranovic D., Pavlovic1 S., et al. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC. // J. of BUON - 2012. – Vol. 17 - p.537-542. **Импакт-фактор 1.766.**
4. Wong K.K., Gandhi A., Viglianti B.L., et al. Endocrine radionuclide scintigraphy with fusion single photon emission computed tomography/computed tomography. // World J. Radiol. – 2016. – Vol.8 - №6. – p. 635-655.



5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. – М., -2014. -С. 183-214.
6. Chang Y.W., Lee D.H., Hong Y.H., et al. Congenital Hypothyroidism: Analysis of Discordant US and Scintigraphic Findings. // Radiology. – 2011. – Vol. 258 - №3. – p. 872-879. **Импакт-фактор 7.469.**
7. Hong H.S., Lee E.H., Jeong S.H., et al. Ultrasonography of Various Thyroid Diseases in Children and Adolescents: A Pictorial Essay. // Korean J. of Radiol. – 2015. – Vol. 16 - №2. – p. 419-429. **Импакт-фактор 3.072.**
8. Hoffman George F., Roth Karl S. Pediatric and Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism – N.Y. – 2011. P. 365-366.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.Е. и др. Современная ядерная медицина в педиатрии. // Российский педиатрический журнал -2015; - №4 – С. 4-13. **Импакт-фактор 0.914.**
10. Joshi P.V., Lele V.R., Kapoor J.S. Dual ectopic thyroid–noninvasive diagnosis on radionuclide thyroid scan with SPECT/CT correlation: A case report and brief review of literature. // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol.17 - №2. – p. 359-361.
11. Vercellino L., Alaoui N.S., Faugeron I. et al. Lingual thyroid imaging with 123I SPECT/CT. // Eur. J. Nucl. Med Mol Imaging. – 2011. – Vol.38:1173. **Импакт-фактор 7.704.**

9. **Иные сведения, связанные с разработкой метода – нет**

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

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

##### Цель исследования:

Оценить клинико-экономическую эффективность и безопасность метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики врожденного гипотиреоза у детей по сравнению с традиционной клинической практикой.

##### Задачи:

1. Сравнить клиническую эффективность метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани по сравнению с ультразвуковым методом.
2. Сравнить экономическую эффективность метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани по сравнению с ультразвуковым методом.

3. Изучить безопасность метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани по сравнению с ультразвуковым методом.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Ультразвуковое исследование щитовидной железы является безопасным методом, однако при врожденном гипотиреозе для выявления тиреоидной ткани он обладает низкой чувствительностью (30-78%). В связи с низкой чувствительностью ультразвукового метода была разработана сцинтиграфия щитовидной железы в планарном режиме. Эффективность и безопасность применения радионуклидной методики с натрия пертехнетат  $^{99m}\text{Tc}$  доказана рядом исследователей [2, 4, 10,11]. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии щитовидной железы в планарном режиме (с натрия пертехнетатом  $^{99m}\text{Tc}$ ) колеблется в диапазоне 63–88% и 92–96% соответственно, для уменьшения ложноотрицательных и ложноположительных результатов была разработана ОФЭКТ. ОФЭКТ обеспечивает трехмерную реконструкцию источника накопления РФП относительно анатомических структур, что значительно увеличивает чувствительности и специфичность методики. Пространственное разрешение позволяет локализовать ткань начиная от 4 - 6 мм. Сочетание вышеуказанных методик увеличивает чувствительность и специфичность гибридного метода анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани при ВГ, который может стать «золотым» стандартом в топическое диагностике ВГ.

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

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

Основным параметром для исследования будет являться:

- Визуализация ткани щитовидной железы

Дополнительные параметры:

- Уровень тиреоглобулина
- Определение функциональной активности тиреоидной ткани (индекс захвата РФП).

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет оказана 150 детям (мальчики и девочки) в возрасте от 2 до 18 лет с установленным диагнозом врожденный гипотиреоз. Планируется 3 амбулаторных визита.

Перечень проводимых процедур	1 визит	2 визит	3 визит
Критерии включения/не включения	X		
Критерии исключения		X	X
Получение письменного информированного согласия	X		
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога первичный	X		
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога повторный		X	X
Медицинский анамнез, принимаемые лекарственные препараты	X	X	X
Анализ мочи общий	X		X
Биохимический анализ крови	X		X
Общий (клинический) анализ крови	X		X
Определение ТТГ, св.Т <sub>4</sub> , св.Т <sub>3</sub>	X	X	X
Определение тиреоглобулина		X	
УЗИ щитовидной железы с ЦДК		X	
Отмена заместительной терапии, рекомендации по питанию	X		
Прием (осмотр) врача-радиолога первичный		X	
Измерение роста, веса, расчёт дозы РФП		X	
Сцинтиграфия щитовидной железы в сочетании с ОФЭКТ		X	
Назначение (возобновление) заместительной терапии		X	
Анализ полученных результатов			X

**На 1 визите** после включения пациента в группу (подписания информированного согласия) и проведения лабораторных исследований - рекомендуется отмена заместительной терапии препаратов левотироксина натрия на 3 недели, что является необходимым условием для проведения в дальнейшем апробируемого метода клинической апробации. Кроме того, даются подробные рекомендации по питанию на предстоящие 3 недели с ограничением йода (отмена йодсодержащих препаратов, витаминов; запрет на использование в пищу йодированной и морской соли, морепродуктов (рыба, моллюски, морские водоросли), клюквы, фейхоа, хурмы). Рекомендуется ограничить молочные продукты: молоко, сыр, сливки, кефир, йогурт, масло, мороженое, яичные желтки.

**На 2 визите** (через 20-25 дней) определяются уровни ТТГ, тиреоглобулина, св. Т<sub>3</sub> и св. Т<sub>4</sub> в сыворотке крови. При условии наличия лабораторного гипотиреоза проводится апробируемый метод диагностики - метод гибридный анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани (всем пациентам проводится ультразвуковое исследование щитовидной железы, планарная сцинтиграфия с ОФЭКТ с натрия пертехнетат 99m Tc). На следующий день - возобновляется заместительная терапия, с учетом клинико-лабораторных данных.

**На 3 визите** (через 1 месяц после проведения метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани) – проводятся лабораторные исследования (определяются уровни ТТГ, св. Т<sub>3</sub> и св. Т<sub>4</sub> в сыворотке крови), оценивается компенсации заболевания, оценка безопасности проведенного апробируемого метода

## БЛОК СХЕМА КА



\*обследование пациентов группы сравнения проводится за счет ОМС.

### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Метод гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани – это диагностический метод, сочетающий планарную сцинтиграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с натрий пертехнетатом  $^{99m}\text{Tc}$  и ультразвуковое сканирование органов шеи и верхнего средостения.

### **Алгоритм проведения апробируемого метода:**

1. Выполнение ультразвукового исследования мягких тканей области шеи и верхнего средостения, процедура проводится лежа на спине с запрокинутой головой с применением линейного ультразвукового датчика с частотой 10-15 МГц на аппарате высокого класса одним специалистом со стажем работы не менее 5 лет. Оценивается расположение, размеры, объем, структура, эхогенность, кровоток.
2. Измерение роста и веса пациента.

Дальнейшее выполнение метода возможно только в условиях специализированного радиологического отделения.

3. Расчет дозы РФП - доза препарата рассчитывается индивидуально в зависимости от веса пациента, согласно таблицам расчета введенной активности, европейской ассоциации ядерной медицины.
4. Внутривенное болюсное введение натрия пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  из генератора осуществляется в процедурном кабинете (раствор пертехнетата  $^{99m}\text{Tc}$  в изотонической среде натрия хлорида, получаемый из генератора).
5. Непосредственно после введения препарата пациенту дается легкий перекус (яблочный сок 200 мл, хлебцы (медленный углевод) 50 г) для исключения накопления РФП в слюнных железах.
6. Через 30-60 минут после введения РФП на двухдетекторном эмиссионном томографе, с использованием коллиматоров для низких энергий на энергетическом пике 140 КэВ, ширина окна дискриминатора – 20%, проводится оценка накопления препарата в планарном режиме в области головы, шеи и верхнего средостения. Оценивается форма, размеры, характер распределения препарата, наличие и локализация очагов накопления РФП, индекс захвата РФП. Исследование проводится в статическом режиме с последующей с трехмерной реконструкцией изображения тиреоидной ткани с описанием ее анатомо-физиологических характеристик (ОФЭКТ). Общая продолжительность радионуклидного исследования составляет 60-80 минут.

Контроль эффективных доз облучения осуществляется согласно требованиям МУ 2.6.1.2944-11 и МУ 2.6.1.3151-13.

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

Планируется 3 амбулаторных визита, общая продолжительность участия в протоколе клинической апробации – 2 месяца. Период набора пациентов - 4 месяца.

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

Пол, возраст, данные анамнеза, осмотра, показателей физического развития, данные гибридного метода анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани (локализация, размеры, объем тиреоидной ткани, структура, экзогенность, кровоток по УЗИ; расположение, размеры, индекс захвата РФП, структура по данным планарной сцинтиграфии совмещенной с ОФЭКТ), данные лабораторных исследований.

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

**13. Критерии включения пациентов.**

- а) согласие на участие в клинической апробации.
- б) девочки и мальчики в возрасте от 2 до 18 лет.
- б) диагноз врожденный гипотиреоз (по МКБ: E03.1, E 03.0).

**14. Критерии не включения или исключения пациентов**

- 1. Повышенная чувствительность к любому компоненту РФП.
- 2. Беременность, лактация.
- 3. Военнослужащие.
- 4. Лица, страдающие психическими расстройствами.
- 5. Лица, заключенные под стражу.

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

Отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию. Беременность. Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине, включая причины личного характера. Врачи также имеют право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев для исклю-

чения. Врачи должны заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в ИРК с объяснением причины отказа.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

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

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно.

Профиль: эндокринология; радиология.

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

Наименование	Частота предоставления
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога первичный	1
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога повторный	2
Прием (осмотр) врача-радиолога первичный	1
Анализ мочи общий	2
Общий (клинический) анализ крови	2
Исследование тиреотропина сыворотки крови	3
Исследование уровня свободного тироксина (Т <sub>4</sub> ) сыворотки крови	3
Исследование уровня свободного трийодтиронина (Т <sub>3</sub> ) сыворотки крови	3
Исследование уровня тиреоглобулина крови	1
Исследование крови аспартат-трансаминазы крови	2
Исследование уровня аланин-трансаминазы крови	2
Исследование уровня билирубина общего крови	2
Исследование уровня кальция ионизированного крови	2
Исследование уровня фосфора крови	2
Исследование уровня креатинина крови	2
Исследование уровня мочевины крови	2



Исследование уровня общего белка крови	2
УЗИ щитовидной железы с ЦДК	1
Сцинтиграфия щитовидной железы с ОФЭКТ (без стоимости РФП)	1
Анализ полученных результатов	1

**18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов;**

№ п/п	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день (кратность)	Единицы измерения	Цель назначения
1.	натрия пертехнетат 99mTc	в/в	40	1	МБк	радиофармацевтическое диагностическое средство
2.	натрия хлорид	в/в	0,9 %	1	мл	раствор для приготовления лекарственных форм для инъекций
3.	цетиризин	внутрь	5	2	мг	противоаллергическое средство
4.	дексаметазон	в/м	2	1	мг	купирование тяжелых аллергических реакций

Радиофармпрепарат готовится непосредственно перед исследованием с применением генератора 99mTc с радиоактивностью элюата 19 ГБк (замена генератора производится 1 раз в неделю). Препарат вводится внутривенно струйно из расчета 1 МБк на 1 кг, однократно, исследование проводится через 30-60 минут после введения препарата.

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

**Перечень используемых биологических материалов:** не применяются.

**Названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека (с указанием номера регистрационных удостоверений):** генератор натрия пертехнетат  $^{99m}\text{Tc}$

## **VII. Оценка эффективности**

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

Обнаружение точной локализации тиреоидной ткани или ее отсутствие (количество пациентов с установленным топическим диагнозом).

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

1. количество пациентов с эктопией щитовидной железы и уровнем сывороточного тиреоглобулина более 1,4 нг/мл
2. количество пациентов с аплазией щитовидной железы и уровнем сывороточным тиреоглобулином менее 1,4 нг/мл.

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

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию, будет заводиться индивидуальная регистрационная карта.

Эффективность диагностического метода будет рассчитываться по следующей схеме. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с клиническим диагнозом будут подразделяться на четыре вида: истинноположительные (ИП), истинноотрицательные (ИО), ложно положительные (ЛП) и ложно отрицательные (ЛО).

## **VIII. Статистика**

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

Статистический анализ данных будет выполняться с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13 (StatSoft, Inc., США).

Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате  $M(SD)$ ; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате  $Me [Q_1; Q_3]$ ), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам будет использован тест Манна-Уитни, ANOVA Краскел-Уоллиса, для сравнения связанных групп – тест Вилкоксона и ANOVA Фридмена. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера.

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони, Бенджамини-Хохберга).

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

При анализе точности диагностического теста будут рассчитаны чувствительность и специфичность относительно метода сравнения, а также их 95% ДИ. В случае обеспечения соответствия долей позитивных и негативных случаев реальной практике также будут рассчитаны прогностические ценности положительного и отрицательного результата диагностического теста и их 95% ДИ.

### **23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности пробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.**

Планируется включение в протокол КА 150 пациентов с лабораторно подтвержденным врожденным гипотиреозом; предварительный план набора на 2019 г. составляет 20 пациентов, по 65 пациентов в 2020 и 2021 годах.

Основной (первичный) критерий оценки эффекта - анализ чувствительности гибридного метода анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани, взятого за «золотой стандарт». Будет проверяться гипотеза превосходства чувствительности гибридного метода анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани над традиционным методом при обнаружении вариантов дисге-

незии щитовидной железы (аплазии, эктопии, гипоплазии). Ожидаемая чувствительность традиционного метода относительно апробируемого метода при эктопии щитовидной железы составит 78 %. Объем выборки с дисгенезией щитовидной железы, необходимой для доказательства указанной величины чувствительности составит 56 пациентов при уровне значимости 5% и статистической мощности 90%. Таким образом, планируемое число пациентов с дисгенезией щитовидной железы для доказательства искомых величин для включения в исследование составит не менее 56.

## **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. 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.

**Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:**

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$  - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$  - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым

$N_{\text{общ}}$  - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА.

**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):

№ п/п	Наименование	Цена, руб	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога первичный	2600	1	2600	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
2	Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога повторный	2600	2	5200	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
3	Прием (осмотр) врача-радиолога первичный	3000	1	3000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
4	Анализ мочи общий	350	2	700	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
5	Общий (клинический) анализ крови	750	2	1380	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
6	Исследование тиреотропина сыворотки крови	550	3	1100	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
7	Исследование уровня свободного тироксина (Т <sub>4</sub> ) сыворотки крови	550	3	1100	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
8	Исследование уровня свободного трийодтиронина (Т <sub>3</sub> ) сыворотки крови	660	3	1320	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
9	Исследование уровня тиреоглобулина крови	1400	1	1400	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
10	Исследование крови аспартат-трансаминазы крови	250	2	500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
11	Исследование уровня аланин-трансаминазы крови	250	2	500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
12	Исследование уровня билирубина общего крови	250	2	500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
13	Исследование уровня кальция ионизированного крови	380	2	760	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
14	Исследование уровня фосфора крови	250	2	500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
15	Исследование уровня креатинина крови	250	2	500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

16	Исследование уровня мочевины крови	250	2	500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
17	Исследование уровня общего белка крови	210	2	420	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
18	УЗИ щитовидной железы с ЦДК	3000	1	3000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
19	Сцинтиграфия щитовидной железы с ОФЭКТ (без стоимости РФП)	3500	1	3500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

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

№ п/п	Наименование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	натрия хлорид для инфузии 0,9 %, 200 мл	27	1	27	государственный реестр цен
2.	цетиризин капли для приема внутрь 10 мг/мл, 10 мл	250	0,04	10	государственный реестр цен
3.	дексаметазон раствор для инъекций 4 мг/мл	13	0,08	1	государственный реестр цен

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке:

№ п/п	Наименование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	генератор натрия пертехнетат $^{99m}\text{Tc}$	80 000	0,2	16 000	государственный реестр цен

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не применяется.

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное – не применяется.

Основная стоимость клинической апробации складывается из стоимости расходных материалов, в том числе радиофармпрепарата используемых для проведения радионуклидных исследований, использования дорогостоящего оборудования (до 40% стоимости в одном случае клинической апробации приходится на закупку расходных материалов, радиофармацевтических препаратов).

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **68,8 тыс. руб.**

Планируемое количество случаев апробации – **150 пациентов.**

Общая стоимость апробации составит **10 320 тыс. руб.** (десять миллионов триста двадцать тысяч рублей),

в том числе в **2019** году - 20 пациентов на сумму **1 376 тыс. руб.**,

в **2020** году – 65 пациентов на сумму **4 472 тыс. руб.**

в **2021** году – 65 пациентов на сумму **4 472 тыс. руб.**

Таким образом, исходя из количества участников клинической апробации 150 пациентов и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит – **10 320 тыс. руб.**

**Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения или реабилитации.**

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	43,6
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	17,2
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации.	8,0
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	4,8
<b>Итого стоимость 1 пациента:</b>	<b>68,8</b>

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России

академик М.В. Шестакова

"18" февраль 2019 г.





Приложение к протоколу клинической апробации:

*Клиническая апробация метода гибридной анатомо-функциональной визуализации тиреоидной ткани для топической и функциональной диагностики врожденного гипотиреоза у детей*

## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Инициалы  
пациента

Номер пациента

## ВИЗИТ 1 Оценка исходных параметров

ДАТА: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

<b>ФАМИЛИЯ ИМЯ ОТЧЕСТВО</b> пациента	
Дата рождения:	___ / ___ / _____ (ДД/ММ/ГГГГ)
Пол:	Мальчик / Девочка

### КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Согласие на участие в клинической апробации		
2.	Девочки и мальчики в возрасте от 2 до 18 лет		
3.	Диагноз врожденный гипотиреоз		

### КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены "Нет"		Да	Нет
1.	беременность, лактация		
2.	повышенная чувствительность к любому компоненту препарата		
3.	отказ пациента		

## ВИЗИТ 1 Оценка исходных параметров

ДАТА: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	заболевание ЩЖ у матери		
2.	ВГ у sibса		
3.	длина см, вес г при рождении		
4.	ТТГ, мЕд/л (по скринингу)		
5.	сопутствующие заболевания		
6.	операции		

## ОСМОТР И АНАМНЕЗ

Артериальное давление: \_\_\_\_\_ мм рт.ст. Пульс: \_\_\_\_\_ уд/мин

Вес: \_\_\_\_\_ кг Рост: \_\_\_\_\_ см

Температура тела: \_\_\_\_\_ °С

Половое развитие по Tanner

Особенности объективного осмотра

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Левотироксин натрия, мкг		
2.	св.Т4, пмоль/л		
3.	св.Т3, пмоль/л		
4.	ТТГ, мЕд/л		
5.	Общий клинический анализ крови		
6.	Биохимический анализ крови		

Лечащий врач \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

## ВИЗИТ 2 Проведение апробируемого метода

ДАТА: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

### ОСМОТР

Артериальное давление: \_\_\_\_\_ мм рт.ст. Пульс: \_\_\_\_\_ уд/мин

Вес: \_\_\_\_\_ кг Рост: \_\_\_\_\_ см

Температура тела: \_\_\_\_\_ °С

Особенности объективного осмотра

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Левотироксин натрия, мкг		
2.	св.Т4, пмоль/л		
3.	св.Т3, пмоль/л		
4.	ТТГ, мЕд/л		
5.	Тиреоглобулин, нг/мл		

### Ультразвуковое исследование с ЦДК тиреоидной ткани органов шеи и верхнего средостения

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Локализация		
2.	Эхогенность		
3.	Структура		
4.	Объем, см <sup>3</sup>		
5.	Кровоток		

Лечащий врач \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

**Планарная сцинтиграфия + ОФЭКТ  
тиреодной ткани органов шеи и верхнего средостения**

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Локализация		
2.	Индекс захвата РФП		
3.	Характер распределения		
4.	Размеры		

Лечащий врач \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

**ВИЗИТ 3 Оценка компенсации заболевания, оценка  
безопасности апробируемого метода**

ДАТА: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**ОСМОТР**

Артериальное давление: \_\_\_\_\_ мм рт.ст. Пульс: \_\_\_\_\_ уд/мин

Вес: \_\_\_\_\_ кг Рост: \_\_\_\_\_ см

Температура тела: \_\_\_\_\_ °С

Особенности объективного осмотра

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Левотироксин натрия, мкг		
2.	св.Т4, пмоль/л		
3.	св.Т3, пмоль/л		
4.	ТТГ, мЕд/л		
5.	Общий клинический анализ крови		
6.	Биохимический анализ крови		

Лечащий врач \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (НЯ)

<i>Название события (Диагноз)</i>	<i>Начало (дата)</i>	<i>Окончание (дата)</i>	<i>Назначено лечение (да/нет)</i>	<i>Тяжесть</i> 0 – легкая, 1 – умеренная, 2 – тяжелая	<i>Апробируемый метод</i> 0 – не прерван 1 – прерван временно 2 – прерван постоянно	<i>Исход</i> 0 – выздоровел 1- выздоровел с последствиями 2 – не выздоровел	<i>Связь с методом исследования</i> <b>Я</b> 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено

Лечащий врач \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ )