

2020-16-4

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 МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	40

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 5 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

член-корр.РАН Н.Г.Мокрышева

(должность, ф.и.о., подпись)

"27" февраля 2020.

**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 МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба 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, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

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

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава, член-корр РАН, проф. Мокрышева Наталья Георгиевна

Директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава, д.м.н., проф. Безлепкина Ольга Борисовна

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Метод гибридной МР-визуализации орбит – это сочетание проведения МРТ орбит с режимом T2 STIR с обследованием орбитального статуса офтальмологом, позволяющее оценить степень тяжести и активности эндокринной офтальмопатии (ЭОП), а также необходимость проведения пульс-терапии метилпреднизолоном.

Метод клинической апробации — персонифицированная терапия тяжелых форм диффузного токсического зоба (E05.0) у пациентов детского возраста на основании комплексной оценки роли МРТ диагностики эндокринной офтальмопатии при выборе метода радикального лечения диффузного токсического зоба у детей.

Предлагается апробация гибридного метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба (ДТЗ) у детей в возрасте от 2 до 18 лет (мальчики и девочки).

Диффузный токсический зоб (МКБ – тиреотоксикоз с диффузным зобом - E05.0) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляется поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (офтальмопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся тахикардией, и др.).

В настоящее время с целью оценки степени активности и тяжести эндокринной офтальмопатии широко применяется обследование орбитального статуса офтальмологом (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели и др.).

Использование МРТ орбит с режимом T2 STIR оправдано, меньшей лучевой нагрузкой на организм (позволяет оценить анатомо-топографическое состояние структур орбиты без применения ионизирующего излучения) и доступностью.

МРТ с применением DWI (диффузионно-взвешенных изображений) способствует выявлению самых ранних изменений глазодвигательных мышц.

До настоящего времени у детей при диффузном токсическом зобе предлагаемый метод не получил широкого применения в связи с низкой экономической доступностью и в традиционной клинической практике для уточнения активности и степени тяжести ЭОП применяется в первую очередь осмотр офтальмолога.

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

Общая заболеваемость при ДТЗ составляет 1 на 10 000 детского населения, ежегодно в Российской Федерации диагностируется 600-800 новых случаев.

При условии длительной (не менее 2 лет) терапии тиреостатическими препаратами ремиссия заболевания наблюдается лишь в 25-30% случаев, то есть большинству детей с диффузным токсическим зобом требуется радикальное лечение: радиоiodтерапия или тиреоидэктомия.

Одним из наиболее частых осложнений ДТЗ является эндокринная офтальмопатия. Известно, что в ряде случаев при отсутствии компенсации ЭОП, проведение радикального лечения (тиреоидэктомии или радиоiodтерапии) может привести к ухудшению течения офтальмопатии вплоть до полной слепоты.

В соответствии с рекомендациями EUGOGO оценка активности процесса эндокринной офтальмопатии проводится по клиническим данным при помощи шкалы активности CAS (clinical activity score). Данная классификация не позволяет дифференцировать переходную стадию, когда снижается активность воспалительного процесса и развивается фиброз. Пациенты со слабой клинической картиной попадают по шкале CAS в группу с неактивным процессом, в то время как у них могут присутствовать симптомы, попадающие под балльную оценку продолжающейся активности процесса. Только после внедрения визуализирующих методов исследования стало возможным предоставить дополнительную информацию и точной установки стадии и активности процесса.

Магнитно-резонансная томография орбит применяется с 1989 г. и имеет высокое пространственное разрешение и тканевые характеристики. Ряд авторов отметил, что использование при проведении МРТ орбит последовательности инверсия-восстановление с коротким временем восстановления (STIR-последовательность) и расчетом соотношения интенсивности сигнала от экстраокулярных мышц (ЭОМ) к интенсивности сигнала от височной мышцы на соответствующей стороне, может быть использованы для оценки общей активности ЭОП у детей.

Предлагаемый метод комплексного подхода к диагностике ЭОП у детей с диагнозом диффузный токсический зоб с помощью МРТ орбит с режимом T2 STIR и обследование орбитального статуса офтальмологом позволит улучшить выявляемость активности процесса и предотвратить ухудшение течения эндокринной офтальмопатии.

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

Предлагаемый метод в детской эндокринологии является инновационным в

Российской Федерации и позволит усовершенствовать существующий алгоритм диагностики эндокринной офтальмопатии при ДТЗ. В настоящее время с целью оценки степени активности и тяжести эндокринной офтальмопатии используется осмотр офтальмолога с целью обследования орбитального статуса.

МРТ способна дифференцировать два состояния активности, выявляя интерстициальный отек в экстраокулярных мышцах в активной фазе заболевания, и фиброзные изменения экстраокулярных мышц, что свидетельствует об отсутствии активности процесса.

Отсутствие ионизирующего излучения позволяет использовать МРТ орбит для динамического наблюдения и оценки эффективности проводимого лечения.

Выявление минимальных начальных субклинических проявлений с помощью МРТ значительно увеличивает реальную частоту встречаемости ЭОП.

Выявление ЭОП по результатам комплексного обследования с помощью МРТ орбит с режимом T2 STIR и обследования орбитального статуса офтальмологом позволяет проводить динамическое наблюдение, решать вопрос о возможности и сроках радикального лечения и необходимости проведения пульс-терапии.

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

Нет.

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. Król, A.a, Koehler, A.a, Nowak, M.b, Paliczka-Cieślik, E.a, Krajewska, J. Radioactive iodine (RAI) treatment of hyperthyroidism is safe in patients with Graves' orbitopathy - A prospective study; 2014; Endokrynologia Polska, 65 (1), 40-45
2. H. X. Li, N. Xiang, W.K. Hu, X.L. Jiao Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis; 2016; Journal of Endocrinological Investigation; 39 (11), 1225-1233
3. Tortora F, Prudente M, Cirillo M, Elefante A, Belfiore MP, Romano F, Cappabianca S, Carella C, Cirillo S. Diagnostic accuracy of short-time inversion recovery sequence in Graves' Ophthalmopathy before and after prednisone treatment; 2014; Neuroradiology; 56(5):353-61

4. Higashiyama T., Iwasa M., Ohji M. Quantitative Analysis of Inflammation in Orbital Fat of Thyroid-associated Ophthalmopathy Using MRI Signal Intensity.; 2017; Sci Rep; 7(1):168-74
5. Politi L.S., Godi C., Cammarata G., Ambrosi A., Iadanza A., Lanzi R., Falini A., Bianchi Marzoli S. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg.; 2014; Eur Radiol; 24(5):1118-26
6. Tachibana S., Murakami T., Noguchi H., Noguchi Y., Nakashima A., Ohyabu Y., Noguchi S. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy.; 2010; Endocr J.; 57(10):853-61
7. Tortora F., Cirillo M., Ferrara M., Belfiore M.P., Carella C., Caranci F., Cirillo S. Disease activity in Graves' ophthalmopathy: diagnosis with orbital MR imaging and correlation with clinical score.; 2013; Neuroradiol J.; 26(5):555-64
9. **Иные сведения, связанные с разработкой метода - нет.**

II. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель исследования:

Оценить клинико-экономическую эффективность и безопасность метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей по сравнению с традиционной клинической практикой.

Задачи:

1. Сравнить клиническую эффективность метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей по сравнению с традиционной тактикой диагностики ЭОП.
2. Сравнить экономическую эффективность метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей по сравнению с традиционной тактикой диагностики ЭОП.
3. Изучить безопасность метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей по сравнению с традиционной тактикой диагно-

стики ЭОП.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Эффективность и безопасность диагностирования эндокринной офтальмопатии с помощью МРТ орбит доказана рядом исследований.

В некоторых случаях активная фаза эндокринной офтальмопатии может протекать без клинических проявлений. Учитывая риск возможного ухудшения течения эндокринной офтальмопатии вплоть до полной слепоты, необходимо вовремя выявить активность процесса с целью определения необходимости проведения пульс-терапии и возможности проведения радикального лечения (тиреоидэктомия или радиоiodтерапия).

Важно, что данное исследование неинвазивно, безопасно и полезно как для первичного обследования перед проведением радикального лечения ДТЗ, так и для мониторингования состояния эндокринной офтальмопатии.

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:

- Визометрия
- Тонометрия
- Обследование орбитального статуса (экзофтальмометрия, определение объема движений глазного яблока, ширины глазной щели)
- Биомикроскопия
- Офтальмоскопия
- МРТ орбит с режимом T2 STIR

Дополнительные параметры:

- Компьютерная периметрия
- Исследование цветового зрения (по таблицам Рабкина)
- Окрашивание роговицы Лиссаминовым зеленым

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 40 детям (мальчики и девочки) в возрасте от 2 до 18 лет с установленным диагнозом: Диффузный токсический зоб (E05.0).

Всего в апробацию планируется включить 40 детей с ДТЗ и эндокринной оф-

тальмопатией, которые составят основную 1 группу, с персонификацией терапии, основанной на МРТ диагностике эндокринной офтальмопатии.

Вторую контрольную группу составят 20 детей с диагнозом ДТЗ, проходящие обследование в рамках системы ОМС. Группы будут сопоставимы по возрасту и полу. Все пациенты будут первоначально обследованы в стационаре в течение 14 дней, в дальнейшем — повторное стационарное обследование в течение 7 дней через 6 месяцев.

Перечень проводимых процедур	визит 0	1 визит	2 визит через 6 месяцев
	скрининг пациентов	стационарное обследование (14 дней)	стационарное обследование (7 дней)
Критерии включения/не включения	X		
Критерии исключения	X	X	X
Получение письменного информированного согласия	X		
Первичный осмотр больного в приемном отделении		X	X
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога, к.м.н.		X	X
Медицинский анамнез, принимаемые лекарственные препараты		X	X
Анализ мочи общий		X	X
Биохимический анализ крови		X	X
Общий (клинический) анализ крови		X	X
Определение ТТГ, св.Т ₄ , св.Т ₃		X	X
Определение Ат к рец. ТТГ		X	X
ЭКГ		X	X
УЗИ щитовидной железы с ЦДК		X	X
МРТ орбит с режимом T2 STIR		X	X
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, по поводу эндокринной офтальмопатии		X	X
Компьютерная периметрия		X	

Окрашивание роговицы Лиссаминовым зеленым		X	
---	--	---	--

На 1 визите все пациенты (после включения пациента в группу, визит 0) в рамках стационарного обследования 14 дней будут выполнены следующие действия:

- биохимический анализ крови, общий анализ крови, ТТГ, Т4 св, Т3св., Ат к рецепторам ТТГ
- Общий анализ мочи
- УЗИ щитовидной железы;
- МРТ орбит с режимом T2 STIR;
- ЭКГ
- Консультация врача-офтальмолога
- Компьютерная периметрия
- Окрашивание роговицы Лиссаминовым зеленым
- запись всех данных в ИРК.

На 2 визите (через 6 месяцев), в рамках стационарного обследования 7 дней будут выполнены следующие действия:

- биохимический анализ крови, общий анализ крови, ТТГ, Т4 св, Т3св., Ат к рецепторам ТТГ
- Общий анализ мочи
- УЗИ щитовидной железы;
- МРТ орбит с режимом T2 STIR;
- ЭКГ
- Консультация врача-офтальмолога
- Анализ данных исследования (динамика эндокринной офтальмопатии; эффективность и безопасность предложенного метода в сравнении со стандартной терапией)

БЛОК СХЕМА:



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

МРТ обеспечивает высокий тканевой контраст, высококачественную визуализацию анатомических структур орбиты, имеет наибольшую чувствительность в демонстрации интерстициального отека тканей в активную фазу ЭОП. Одним из основных параметров, получаемых при проведении МРТ, является интенсивность сигнала. Известно, что интенсивность сигнала от воспаленных ЭОМ при коротком восстановлении инверсии (STIR)-последовательности коррелирует с клиническими показателями тяжести ЭОП.

МРТ орбит выполняется в трех стандартных проекциях: корональной, аксиальной и сагиттальной. Кроме стандартных T1 - и T2 - взвешенных изображений, дополнительную информацию могут предоставить специальные МР-

программы: TIRM- и STIR- последовательности. Данные последовательности за счет подавления сигнала от жировой ткани могут быть полезными в дифференциации мягких тканей орбиты и обнаружения отека ЭОМ. Интенсивность сигнала на STIR-срезах непосредственно связана с увеличением времени релаксации T2, обусловленным увеличением содержания воды в тканях. Благодаря свойству подавления сигнала от ретробульбарной клетчатки на данной МР-последовательности, становится доступна не только качественная, но и количественная оценка отека и инфильтрации ЭОМ в активную фазу ЭОП в виде регистрации гиперинтенсивного сигнала от них. Увеличение соотношения интенсивности сигнала ЭОМ к интенсивности сигнала височной мышцы соответствующей стороны ассоциируется с нарастанием клинической симптоматики заболевания по шкале CAS. В активную фазу SIR достоверно увеличивался в среднем с 2,6 до 3,3. У пациентов с неактивной ЭОП SIR в среднем не превышает 2,0. Четкое разграничение фаз заболевания необходимо для выбора правильной тактики лечения и прогнозирования его дальнейшего течения. По мере нарастания клинических проявлений ЭОП отмечается достоверное увеличение интенсивности сигнала ЭОМ.

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

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

Набор пациентов будет осуществляться в течение 24 месяцев, с марта 2020г: 10 пациентов в течение 2020 года, 20 пациентов в течение 2021 года и 10 пациентов в течение 2022 года.

Пациенты будут находиться под наблюдением в течение 6 месяцев.

За период апробации будет проведено первичное стационарное обследование и повторное стационарное обследование.

Группу контроля составят 20 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, обследуемых в рамках системы ОМС.

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 МРТ орбит, 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.
- в) диагноз диффузный токсический зоб (по МКБ: E05.0).
- г) наличие эндокринной офтальмопатии.

14. Критерии не включения пациентов

- 1. Беременность, лактация.
- 2. Лица, страдающие психическими расстройствами.
- 3. Отсутствие эндокринной офтальмопатии.
- 4. Отказ пациента

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

Профиль: эндокринология (детская)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Наименование	Частота предоставления
Первичный осмотр больного в приемном отделении	2
Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога, к.м.н.	2
Один день в четырехместной палате	21
Один день в четырехместной палате сопровождающий	21
Один день питания сопровождающего больного в стационаре	21
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, по поводу эндокринной офтальмопатии	2
Анализ мочи общий	2
Общий (клинический) анализ крови	2
Исследование тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови	2
Исследование уровня свободного тироксина (Т ₄) сыворотки крови	5
Исследование уровня свободного трийодтиронина (Т ₃) сыворотки крови	5
Исследование уровня АТ к рецепторам ТТГ крови	2
Исследование крови аспартат-трансаминазы крови	2
Исследование уровня аланин-трансаминазы крови	2
Исследование уровня билирубина общего крови	2
Исследование уровня глюкозы крови	2
Исследование уровня креатинина крови	2
Исследование уровня мочевины крови	2
Исследование уровня общего белка крови	2

Электрокардиография с расшифровкой	2
УЗИ щитовидной железы с ЦДК	2
МРТ орбит	2
Специальные программы компьютерной периметрии (1 программа) (2 глаза)	1
Окрашивание роговицы Лиссаминовым зеленым	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;

метилпреднизолон в/в капельно максимальная дозировка 500 мг, минимальная дозировка 250 мг, режим введения -1 раз в неделю, длительность - 3 мес; фуросемид перорально, максимальная дозировка 20 мг после каждой инфузии метилпреднизолоном

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Доля пациентов, имеющих минимум два признака из четырех для оценки активности ЭОП по данным МРТ орбит с режимом T2 STIR:

1. Степень выраженности экзофтальма (в норме задний контур глазных яблок должен быть расположен кзади от межскуловой линии на 9.9 ± 1.7 мм).
2. Утолщение глазодвигательных мышц: в корональной проекции в последовательности T1-ВИ оцениваем наибольшую толщину каждой глазодвигательной мышцы (нижней, верхней, медиальной, латеральной прямых мышц, верхней косой мышцы) с обеих сторон.

	норма
Верхняя прямая	3.8+/-0.7
Нижняя прямая	4.9 +/-0.8
Медиальная прямая	4.1 +/-0.5
Латеральная прямая	2.9 +/-0.6
Верхняя косая мышца	2-2,8 мм

3. Наличие отека глазодвигательных мышц (в корональной проекции в режиме T2-STIR оценивается наличие отека каждой из глазодвигательных мышц).
4. Наличие отека век в режиме T2-STIR.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

1. Боль при движении глазных яблок
2. Инъекция сосудов конъюнктивы
3. Снижение зрения

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

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

Эффективность метода будет определяться по следующей схеме. Комплексная оценка эффективности применения МРТ диагностики эндокринной офтальмопатии при выборе метода радикального лечения ДТЗ у детей будет проводиться через 6 месяцев после проведения радикального лечения. Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в ИРК пациентов. Анализ параметров эффективности будет проводиться по окончании исследования с использованием заранее определенных статистических методов.

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 $Me [Q1; Q3]$), 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.

В случае необходимости и обоснованности с целью анализа данных пациентов по назначенному лечению (Intention-to-treat) будет выполняться восстановление пропущенных данных выбывших пациентов методом Last Observation Carried Forward. Во всех случаях будет выполнен анализ данных Per Protocol.

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

Промежуточный анализ данных проводиться не будет.

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.

Планируется включение в протокол КА 40 пациентов с лабораторно подтвержденным диффузным токсическим зобом и установленной эндокринной офтальмопатией; предварительный план набора на 2020 г. составляет 10 пациентов, 20 пациентов в 2021г. и 10 пациентов в 2022 году.

Основной (первичный) критерий оценки эффекта - анализ чувствительности метода гибридной МР-визуализации орбит, взятого за «золотой стандарт». Будет проверяться гипотеза превосходства чувствительности метода гибридной МР-визуализации орбит над традиционным методом при обнаружении эндокринной офтальмопатии. Ожидаемая *чувствительность* апробируемого метода относи-

тельно традиционного метода при эндокринной офтальмопатии составит 43 %. Объем выборки с ДТЗ и эндокринной офтальмопатией, необходимой для доказательства указанной величины чувствительности составит 38 пациентов при уровне значимости 5% и статистической мощности 80%. Таким образом, планируемое число пациентов с ДТЗ и эндокринной офтальмопатией для доказательства искомых величин для включения в исследование составит не менее 38 .

1. 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:

$Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{уc} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i$, 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 2018-2020 год затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые на 2020, 2021, 2022 год затраты, связанные с оказанием услуги.

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

№	Наименование	Цена, руб	Кратность	Стоимость, руб.
1.	Первичный осмотр больного в приемном отделении	500,00	2	1000,00
2.	Прием (осмотр) врача-детского эндокринолога, к.м.н.	3000,00	2	6000,00
3.	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, по поводу эндокринной офтальмопатии	3000,00	2	6000,00
4.	Общеклинический анализ крови (гемоцитограмма + СОЭ)	750,00	2	1500,00
5.	Общий анализ мочи	350,00	2	700,00

6.	Глюкоза сыворотки крови	350,00	2	700,00
7.	Общий билирубин сыворотки крови	300,00	2	600,00
8.	Общий белок сыворотки крови	350,00	2	700,00
9.	Креатинин сыворотки крови	300,00	2	600,00
10.	АЛТ сыворотки крови	300,00	2	600,00
11.	Мочевина сыворотки крови	300,00	2	600,00
12.	АСТ сыворотки крови	300,00	2	600,00
13.	Исследование тиреотропного гормона сыворотки крови	600,00	2	1200,00
14.	Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	600,00	5	3000,00
15.	Исследование уровня свободного трийодтиронина (Т3) сыворотки крови	700,00	5	3500,00
16.	Исследование уровня АТ к рецепторам ТТГ сыворотки крови	2 000,00	2	4000,00
17.	УЗИ щитовидной железы	3 500,00	2	7000,00
18.	МРТ орбит	5 000,00	2	10000,00
19.	Электрокардиография с расшифровкой	1 100,00	2	2200,00
20.	Специальные программы компьютерной периметрии (1 программа) (2 глаза)	1 200,00	1	1200,00
21.	Окрашивание роговицы Лиссаминовым зеленым	400,00	1	400,00
22.	1 койко-день в четырехместной палате	2 500,00	21	52500,00
23.	Один день в четырехместной палате сопровождающий	2 500,00	21	52500,00
24.	Один день питания сопровождающего больного в стационаре	1 100,00	21	23100,00

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 %, 500 мл	34,20	2	68,40	государственный реестр цен
2.	Метилпреднизолон 500 мг лиофилизат для приготовления раствора для инъекций	379,45	2	758,90	государственный реестр цен
3.	Фуросемид таблетки для приема внутрь, 40 мг в 1 таб., 50 шт.	23,50	1	23,50	государственный реестр цен
4.	Тирозол таблетки для приема внутрь, 10 мг в 1 таб., 50 шт.	255,10	1	255,1	государственный реестр цен

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

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

Основная стоимость клинической апробации складывается из стоимости расходных материалов, используемых для проведения лабораторных исследований, оплаты труда специалистов (эндокринологов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, медсестер), использования дорогостоящего оборудования. До 40% стоимости в одном случае клинической апробации приходится на закупку расходных материалов.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет **132,6 тыс. руб.**

Планируемое количество случаев апробации – **40 пациентов**

Общая стоимость апробации составит 5 304 тыс. руб., в том числе

в 2020 году - 10 пациентов на сумму 1 326,6 тыс. руб.

в 2021 году – 20 пациентов на сумму 2 652,0 тыс. руб.

в 2022 году – 10 пациентов на сумму 1 326,6 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	63,9
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	53,9
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации.	14,8
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	9,1
Итого стоимость 1 пациента:	132,6

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

член-корр РАН, проф. Н.Г. Мокрышева

"27" февраля 2020 г.



Приложение к протоколу клинической апробации:

Клиническая апробация метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Инициалы
пациента

Номер пациента

ВИЗИТ 1 Оценка исходных параметров

ДАТА: ___ / ___ / ___

ФАМИЛИЯ ИМЯ ОТЧЕСТВО 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 диффузный токсический зоб (по МКБ: E05.0).		
4.	Наличие эндокринной офтальмопатии		

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены "Нет"		Да	Нет
1.	Беременность, лактация.		
2.	Лица, страдающие психическими расстройствами.		
3.	Отсутствие эндокринной офтальмопатии.		
4.	Отказ пациента		

ВИЗИТ 1 Оценка исходных параметров (стационарно) (АНАМНЕЗ)

Параметры	Да комментарии	Нет (не известно)
рост_см, вес_г при рождении		
длительность ДТЗ к моменту включения в протокол		
Длительность ЭОП к моменту включения в протокол		
наличие ДТЗ/заболеваний щитовидной железы у родственников		
сопутствующие заболевания		
Операции		
Возраст манифестации ДТЗ		

ДАТА: ___/___/_____

ОСМОТР

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

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

Половое развитие по Tanner _____

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

Особенности объективного осмотра (выраженность экзофтальма)

ДАнные ОБСЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧАЯ АПРОБИРУЕМЫЙ МЕТОД

Параметры	Да комментарии	Нет
1. Тирозол, мг/кг		
2. св.Т4, пмоль/л		
3. св.Т3, пмоль/л		
4. ТТГ, мЕд/л		
5. АТ к рец ТТГ, МЕ/л		

6.	Биохимический анализ крови		
7.	Общий клинический анализ крови		
8.	Оценка признаков активности ЭОП по данным МРТ орбит с режимом T2 STIR		
9.	Боль при движении глазных яблок		
10.	Инъекция сосудов конъюнктивы		
11.	Снижение зрения (вовлечение ЗН)		
12.	Оценка необходимости проведения пульс-терапии		

Лечащий врач _____ (_____)

ВИЗИТ 2 Через 6 месяцев (СТАЦИОНАРНО)

ДАТА: ___ / ___ / ___

ОСМОТР

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

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

Половое развитие по Tanner _____

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

Особенности объективного осмотра (выраженность экзофтальма)

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧАЯ АПРОБИРУЕМЫЙ МЕТОД

Параметры		Да комментарии	Нет
1.	Тирозол, мг/кг		
2.	св.Т4, пмоль/л		
3.	св.Т3, пмоль/л		
4.	ТТГ, мЕд/л		
5.	АТ к рец ТТГ, МЕ/л		
6.	Биохимический анализ крови		
7.	Общий клинический анализ крови		
8.	Оценка признаков активности ЭОП по данным МРТ орбит с режимом T2 STIR в динамике		
9.	Боль при движении глазных яблок		
10.	Инъекция сосудов конъюнктивы		
11.	Снижение зрения (вовлечение ЗН)		
12.	Оценка эффективности пульс-терапии		

Оценка побочных эффектов (жалобы, если есть)

Лечащий врач _____ (_____)

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

Я, Мокрышева Наталья Георгиевна, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода гибридной МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей».

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

Н.Г.Мокрышева

« 27 » февраля 2020 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 МР-визуализации орбит для диагностики эндокринной офтальмопатии при тяжелых формах диффузного токсического зоба у детей.	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология (детская)	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	40	
6.	Срок проведения клинической апробации	2020 г. – 10 человек 2021 г. – 20 человек 2022 г. – 10 человек	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	132.6 тыс. руб.	
8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		