

**Протокол клинической апробации  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

«Клиническая апробация метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа»

название протокола клинической апробации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

**«Метод лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой  
эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с применением  
индивидуального дозиметра»**

название метода клинической апробации

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

---

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

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, член-корреспондент РАН, Мокрышева Наталья Георгиевна

---

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Применение, оценка безопасности и клинико-экономической эффективности разработанного и ранее не применявшегося метода лечения <sup>131</sup> йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup> йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	E05.0 Тиреотоксикоз с диффузным зобом
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Мужчины и женщины старше 18 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Метод лечения <sup>131</sup> йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра – это неинвазивный инструментальный метод диагностики, который подразумевает периодический сбор информации о концентрации <sup>131</sup> йода в щитовидной железе и в организме пациента. Щитовидная железа – эндокринный орган, хранящий йод для выработки йодсодержащих гормонов, участвующих в регуляции обмена веществ и росте отдельных клеток, а также организма в целом. Концентрация йода в щитовидной железе в период лечения является одним из основных предикторов эффективности радионуклидной терапии <sup>131</sup> йодом пациентов с

	<p>болезнью Грейвса. Основной целью лечения является устранение клинических симптомов тиреотоксикоза, уменьшение объема сверхактивной щитовидной железы с достижением стойкой нехватки гормоном щитовидной железы (гипотиреоза) и поддержание целевых показателей гормонов щитовидной железы и ТТГ посредством грамотной заместительной терапии синтетическим аналогом гормонов щитовидной железы (левотироксином натрия). Разнообразие картины фармакокинетики <sup>131</sup>-йода в щитовидной железе у разных пациентов и подготовка пациента непосредственно перед лечением влияет на эффект радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом. В отличие от лечения <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа, новый метод даёт прогноз эффекта лечения с учётом питания пациента на этапе госпитализации, неправильной подготовки ввиду человеческого фактора, а также не требует больших эксплуатационных затрат при применении однофотонного эмиссионного томографа.</p>
<p>Форма оказания медицинской помощи с применением метода</p>	<p>Плановая</p>
<p>Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода</p>	<p>Медицинская помощь в рамках клинической апробации.</p>
<p>Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода</p>	<p>Стационарно</p>
<p>Название метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>Метод лечения <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа</p>
<p>Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа</p>	<p>Мужчины и женщины старше 18 лет</p>

<p>Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА)</p>	<p>Метод лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа — проводится всем пациентам перед проведением радионуклидной терапии 131-йодом с целью подбора терапевтической активности 131-йода и прогноза эффекта лечения. На 1 радиологическую койку приходится примерно 50-60 процедур дозиметрического планирования. Недостатком метода для сравнительного анализа является необходимость 4 визитов пациента для проведения скintiграфии 131-йодом на 2, 6, 24 и 48 час, что зачастую неудобно для пациента, ухудшает эпидемиологическую обстановку и значительно увеличивает эксплуатационную нагрузку на однофотонный эмиссионный томограф и тем самым требует значимых финансовых вложений.</p> <p>Вид помощи: специализированная медицинская помощь          Форма: плановая          Условия проведения: только стационарно          Источник финансирования: ОМС/ВМП          Действующие клинические рекомендации: Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание, Российская ассоциация эндокринологов, 2020.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет	Во всем мире наиболее частой причиной стойкого гипертиреоза является диффузный токсический зоб	[1]

оказана в рамках  
клинической апробации,  
на 100 тыс. населения

(болезнь Грейвса) – это системное аутоиммунное заболевание, обусловленное генетической предрасположенностью к развитию стимулирующих аутоантител к щитовидной железе (АТ к рецепторам ТТГ), занимает до 80% всех случаев тиреотоксических заболеваний. За ним следует узловой токсический зоб – заболевание, возникающее в результате развития функциональной автономии (независимо от влияния ТТГ) узловых образований щитовидной железы на фоне хронического дефицита йода. По данным Американской тиреоидной ассоциации (АТА) в 2011 году распространенность Тиреотоксикоза составила 1,2–1,6%. Болезнь Грейвса (БГ) чаще встречается у женщин и имеет популяционную распространенность 1–1,5%. Примерно у 3% женщин и 0,5% мужчин БГ развивается в течение жизни. Пик заболеваемости БГ приходится на 40–50 лет, а функциональной автономии (ФА) на старшие возрастные группы – 60–70 лет. БГ является наиболее распространенной причиной гипертиреоза в богатых йодом

	<p>регионах, исчисляется количеством 20–30 случаев в год на 100 000 человек. Болезнь Грейвса (БГ, тиреотоксикоз с диффузным зобом) представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически проявляющееся диффузным поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия (ЭОП), претибиальная микседема, акропатия). Узловой/многоузловой токсический зоб (тиреотоксикоз с узловым/многоузловым зобом) - заболевание ЩЖ, клинически проявляется узловым поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза, вследствие автономного, независимого от тиреотропного гормона (ТТГ), функционирования узловых образований ЩЖ.</p>	
<p>Заболеваемость в РФ (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения</p>	<p>Наиболее частыми причинами являются БГ и узловой/многоузловой токсический зоб. БГ является наиболее распространенной причиной</p>	<p>[2]</p>

	<p>тиреотоксикоза в богатых йодом географических районах, где ежегодно регистрируется 20-30 случаев на 100 000 человек. В 2001 году распространённость тиреотоксикоза в России составила 18,4 случаев на 100 000 населения. По данным Американской тиреоидной ассоциации (АТА) в 2011 году распространённость тиреотоксикоза составила 1,2–1,6%, явного тиреотоксикоза - 0,5–0,6% и субклинического - 0,7–1,0% (16). БГ чаще встречается у женщин и имеет популяционную распространённость 1-1,5%. Примерно у 3% женщин и 0,5% мужчин БГ развивается в течение жизни. Пик заболеваемости БГ приходится на пациентов в возрасте 30-60 лет, причем повышенная заболеваемость наблюдается среди афроамериканцев.</p>	
<p>Смертность в РФ от заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения</p>	<p>Частота тиреоидного криза в настоящее время может составлять всего 0,2 случая на 100 000 населения. Смертность при развитии тиреотоксического криза составляет около 10%. Наличие Болезни Грейвса ассоциировано с увеличением смертности в сравнении с контрольной группой HR=1.35.</p>	<p>[3, 4, 17]</p>
<p>Показатели первичной и общей инвалидности по</p>	<p>Условия установления инвалидности определены критериями</p>	<p>[5]</p>

заболеванию/состоянию, на 10 тыс. населения	и классификацией, регламентированными Приказом Минздравсоцразвития РФ № 664н от 29 сентября 2014 г. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».	
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	<p>Течение и прогноз. Без лечения заболевание прогрессирует вплоть до развития тиреотоксического криза, фибрилляции предсердий и СН, токсического поражения печени. При своевременном начале лечения прогноз для больных легкой и средней тяжести благоприятный, все изменения обратимы. При тяжелом течении органические изменения необратимы. Сложен прогноз при офтальмопатии, которая может прогрессировать при эутиреозе и приводить к потере зрения.</p> <p>Критерии ВУТ. Декомпенсация эутиреоза, возникновение осложнений (мерцательная аритмия, сердечная недостаточность и т.п.), прогрессирование офтальмопатии, непереносимость лекарственной терапии,</p>	[6]



хирургическое лечение и лечение <sup>131</sup>I. При лечении мерказолилом средние сроки достижения эутиреоза — 30 дн., при тяжелом тиреотоксикозе до 45 дн. При лечении <sup>131</sup>I сроки стационарного лечения составляют 14 дн., эутиреоз достигается через 1,5-3 мес., при рецидивном зобе через 3-4 мес. При хирургическом лечении предоперационная подготовка составляет от 2 до 40 дн. (тяжелый тиреотоксикоз), послеоперационное пребывание в стационаре до 7-25 дн.; при тиреотоксическом кризе ВУТ зависит от его тяжести и длится от 1,5 до 3 мес. Показания для направления в бюро МСЭ. Тяжелые формы заболевания; невозможность трудоустройства через КЭК без снижения квалификации или уменьшения объема работы; осложнения после радикального лечения, в том числе парез гортани и глотки, гипотиреоз, паратиреоидная недостаточность, рецидив заболевания; эндокринная офтальмопатия, эндокринная кардиомиопатия с нарушениями сердечного ритма (мерцательная аритмия) и сердечной недостаточностью; выраженные изменения психики. Направление

	осуществляется после проведения адекватной терапии в специализированном эндокринологическом отделении.	
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	Альтернативный метод – лучевая терапия (уровень 4) (КСГ - st19.078). Метод для сравнительного анализа - лечение <sup>131</sup> йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с применением индивидуального дозиметра в перечни ОМС не входят.	[7,12]
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	Существующий метода лечения болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом эффекта лечения (дозиметрическое планирование) не даёт врачу-радиологу информацию о наиболее вероятном исходе лечения в случае нарушения пациентом требований низкойодной диеты и неправильной подготовки ввиду человеческого фактора. Кроме того, для осуществления метода лечения болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом эффекта лечения (дозиметрическое планирование) требуется весомые время-затраты пациента, персонала и дорогостоящего томографического оборудования.	[7, 12,13]
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к	Ожидаемым результатом внедрения является раннее	[8, 9]

<p>проведению клинической апробации метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>	<p>выявление случаев неэффективного применения <sup>131</sup>йода с последующей корректировкой периода наблюдения и применением соответствующих, корректирующих мер профилактики. А также включение метода в алгоритм проведения персонализированной радионуклидной терапии <sup>131</sup>йодом для широкого применения в клинической практике, учитывая дешевизну, отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании и специальных навыков со стороны медицинского персонала.</p>	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
<p>Название предлагаемого метода</p>	<p>Метод лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценки эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с применением индивидуального дозиметра</p>	<p>[10, 11]</p>
<p>Страна-разработчик метода</p>	<p>Российская Федерация</p>	<p>[10, 11, 12, 13]</p>
<p>История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации</p>	<p>Первые попытки оптимизировать лечение радиоактивными веществами были предприняты E. Quimby и L. Marinelli в 1948 г. [9]. В основе их подхода лежат дозиметрические методы расчета внутреннего облучения равномерно распределенных источников <sup>226</sup>Ra. Энергия</p>	<p>[3, 4, 14, 15, 16]</p>

	<p>рожденных бета-частиц <sup>131</sup>йода, по их допущению в расчетах, поглощалась в местах их возникновения. L. Marinelli со своими коллегами акцентировали внимание на важных для расчета терапевтической активности <sup>131</sup>йода этапах изучения фармакокинетики и физико-математическом моделировании распространения элементарных частиц. E. Quimby в 1951 г. представила сферические модели органов, необходимых для расчета поглощенных доз излучения. Выполненные ею наблюдения позволили сделать вывод, что захват исследуемой ткани в фиксированное время после введения сильно зависит от особенностей фармакокинетики человека. В Российской Федерации в 2020 году разработан «Медицинский индивидуальный дозиметр» и получен патент №201111 на полезную модель, после чего появилась возможность реализации описываемого метода на апробацию</p>	
<p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p>	<p>Метод может быть использован для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза, включая, диффузный токсический зоб, токсический одноузловой зоб, токсический многоузловой зоб, тиреотоксикоз с эктопией тироидной ткани.</p>	<p>[5, 11]</p>
<p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>	<p>Основными преимуществами метода по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа являются:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Учет подготовки пациента к РИТ в прогнозе эффективности</li> <li>2. Низкие эксплуатационные издержки</li> <li>3. Удобства исследования для пациентов</li> </ol>	<p>[6, 11]</p>

Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Отсутствуют	[7, 10, 11]
-----------------------------------------------------------------	-------------	-------------

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
1. Появление или усиление экзофтальма	легкая	выпучивание глаз	~15%	в течение 1 месяцев	Визуальный и офтальмологический осмотр
2. Тошнота	легкая	рефлекс эвакуации рвотных масс	~25%	в течение 3 дней	Визуальный осмотр врача
3. Рвота	легкая	эвакуация рвотных масс	<1%	в течение 3 дней	Визуальный осмотр врача
4. Реактивные изменения со стороны кожи в области щитовидной железы	легкая	покраснение шеи	<2%	в течение 3 дней	Визуальный осмотр врача
5. Микседема	средняя	отёк слизистой ввиду длительного пребывания в гипотиреозе	<0.3%	в течение полугода	Визуальный осмотр врача
6. Радиотиреоидит	легкая	Сниженная слюнопродукция	<0.5%	в течение 2 месяцев	Визуальный осмотр врача

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. Кандрор В. И.: «Механизмы развития заболевания Грейвса и деяния тиреоидных гормонов» // Клин. и экспер. тиреолог. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 26 — 34.  
**Импакт фактор 0,3**
2. Camps M.J.L., Geel J.L.C.v., Haak H.R. et al. Short-term results of Na<sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism evaluated using an extended dosimetric method // The Netherlands Journal of Medicine 1996. -V.49. - P. 143-149. **Импакт фактор 0.46**
3. Douglas L. Fraker. Radiation Exposure and Other Factors that predispose to human thyroid neoplasia // Surgical Clinics of North America. 1995. -V75. -№3. - P.365-375.  
**Импакт фактор 1.84**
4. Dunn J.T. Choice of therapy in young adults with hyperthyroidism of Graves' disease: a brief case-directed poll of fifty-four thyroidologists // Ann Intern Med. 1984. - V.100. - P. 891-893. **Импакт фактор 16,5**
5. European Union. Council Directive 97/43/EURATOM on health protection of individuals against the dangers of ionising radiation in relation to medical exposure. Luxembourg: Council of the European Union; 1997.
6. EANM Dosimetry Committee Series on Standard Operational Procedures for Pre-Therapeutic Dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. **Импакт фактор 5.537**
7. Cumali Aktolun, Stanley J. Goldsmith Nuclear Medicine Therapy // 2013. – P.450.  
**Импакт фактор 5,8**
8. J. Willegaignon, M. T. Sapienza, G. B. Coura-Filho, T. Watanabe, A. C. Traino, and C. A. Buchpiguel Graves' disease radioiodine-therapy: Choosing target absorbed doses for therapy planning // Med. Phys., 2014. **Импакт фактор-2,8**
9. Krohn, T., Hänscheid, H., Müller, B., Behrendt, F. F., Heinzl, A., Mottaghy, F. M., & Verburg, F. A.. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after <sup>131</sup>I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, - 2014, 99(11), 4109–4115. **Импакт фактор 5.5**
10. Патент 2722568 Российская Федерация. 01.06.2020. Способ определения индивидуальной активности <sup>131</sup>йода для проведения радиойодтерапии тиреотоксикоза и прогнозирования времени достижения безопасного уровня активности <sup>131</sup>йода в организме пациента после введения индивидуальной активности <sup>131</sup>йода. [Текст] / Трухин А.А., Румянцев П.О., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г.; заявитель и патентообладатель ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России - 2019145354; заявл. 31.12.2019; опубл. 01.06.2020

11. Brinks, P., van Gils, K., Kranenborg, E., Lavalaye, J., Dickerscheid, D. B. M., & Habraken, J. B. A.. Measuring the actual I-131 thyroid uptake curve with a collar detector system: a feasibility study. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, - 2017, 44(6), 935–940. **Импакт-фактор - 9.236**
12. Trukhin, A. A., Rumyantsev, P. O., Sirota, Y. I., Yasucheny, V. S., Slaschuk, K. Y., Sheremeta, M. S., Degtyarev, M. v., Nikitaev, V. G., Pronichev, A. N., & Polyakov, E. v. Radioiodine pharmacokinetics in Grave's Disease and Nodular Toxic Goiter. Simplified calculation of therapeutic activity. // *Journal of Physics: Conference Series*, -2019, 1189(1). - **Импакт-фактор - 0.55**
13. Rumyantsev, P. O., Saenko, V. A., Dzeytova, D. S., Trukhin, A. A., Sheremeta, M. S., Slaschuk, K. Y., Degtyarev, M. v., Serzhenko, S. S., Yasuchenia, V. S., Zakharova, S. M., & Sirota, Y. I. (2020). Predictors of the efficacy of radioiodine therapy of Graves' disease in children and adolescents. // *Problemy Endokrinologii*, - 2020, 66(4), 68–76. - **Импакт-фактор - 0.19**
14. Rumyantsev, P. O., Trukhin, A. A., Sergunova, K. A., Sirota, Y. I., Makarova, N. M., Bubnov, A. A., Semenov, D. S., & Ahmad, E. S. Phantoms for Nuclear Medicine // *Medical Radiology and Radiation Safety*, - 2020, - 65(2), - 62–67. - **Импакт-фактор - 0.447**
15. Rumyantsev, P. O., Trukhin, A. A., Degtyarev, M. V. Personalized approach to thyrotoxicosis treatment: the history of dosimetric concepts development. // *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*, - 2017, 98(4), 214–218. - **Импакт-фактор - 0.2**
16. Sheremeta, M. S., Trukhin, A. A., & Korchagina, M. O. (2021). The use of radioactive substances in medicine — history and development prospects. // *Problems of Endocrinology* - 2021, - 67(6), - 59–67. - **Импакт-фактор - 0.412**
17. Bartalena L. Graves' Disease: Complications. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. // *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; - 2018.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Предлагаемый метод клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, разрешением Локального этического комитета, стандартами GCP и другими необходимым нормативными требованиями. Включение пациентов в протокол клинической апробации будет осуществляться только после подписания информированного согласия. Приоритетом при проведении метода клинической апробации выбрана защита интересов и благополучия пациентов. Обязательно будут соблюдаться неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность личной информации о пациенте. Пациент имеет право получать информацию о своих результатах

клинической апробации. Пациент имеет право на отказ от участия в клинической апробации на любом этапе, в этом случае ему будет предложен альтернативный метод оказания медицинской помощи.

---

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

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель: применение, оценка безопасности и клинико-экономической эффективности разработанного и ранее не применявшегося метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, на этапе лечения по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа

---

Задачи:

1. Оценка точности, чувствительности, специфичности, прогностическую значимость положительного и отрицательного прогноза эффекта лечения и безопасности метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра.
2. Сравнение точности, чувствительности, специфичности, прогностическую значимость положительного и отрицательного прогноза эффекта лечения и безопасности, с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа.
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, и метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Известны различные методы определения индивидуальной активности <sup>131</sup>йода для достижения терапевтического эффекта (гипотиреоза) при лечении Болезни Грейвса. Известные способы основаны на измерении различных параметров - клинических, лабораторных, инструментальных, однако они, как правило, не учитывают особенностей



индивидуальной фармакокинетики <sup>131</sup>йода пациента, что приводит к возникновению погрешности при определении индивидуальной активности <sup>131</sup>йода, а это, в свою очередь, негативно сказывается на эффективности лечения, увеличивая количество рецидивов в течение 6 месяцев после проведения радиойодтерапии.

Из уровня техники известен способ определения индивидуальной активности радиоактивного <sup>131</sup>йода при лечении больных диффузным токсическим зобом [Krohn, T., Hänscheid, H., Müller, B., Behrendt, F. F., Heinzl, A., Mottaghy, F. M., & Verburg, F. A. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after <sup>131</sup>I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014 99(11), 4109–4115], который основан на определении параметров, характеризующих объём тироидной ткани V[мл], определяемый ультразвуковым методом, тироидный захват <sup>131</sup>йода на 48 час U<sub>48</sub> [%] после введения <sup>131</sup>йода к введенной диагностической активности (до 2 МБк), определяемый с использованием спектрометрического проба. Индивидуальную дозировку <sup>131</sup>йода определяют по следующей формуле с учетом эффективного периода полувыведения T<sub>эф</sub> = 5,5 дней и назначенной терапевтической поглощенной дозы D[Гр] = 250 Гр, A [МБк] = 24,7 [(МБк·д)/(Гр·мл)] · (D[Гр]·V[мл]) / (U<sub>48</sub> [%]·T<sub>эф</sub> [д]).

Несмотря на то, что при определении дозировки учитывают такие значимые клинические показатели, как объём щитовидной железы и тироидный захват <sup>131</sup>йода на 48 час после введения <sup>131</sup>йода, по итогам лечения наблюдают рецидивы у больных в среднем не менее чем в 15-20% случаев. Кроме того, в способе использовано фиксированное значение эффективного периода полувыведения <sup>131</sup>йода – 5,5 дней, что не всегда совпадает с истинным значением, которое может варьироваться в широких пределах от 2 до 7 дней и связано, в т.ч. с индивидуальной фармакокинетикой <sup>131</sup>йода у пациента. Кроме того, оценка тироидного захвата <sup>131</sup>йода на 48 час с использованием спектрометрического проба характеризуется определенными сложностями, связанными с позиционированием пациента по отношению к чувствительному объёму детектора, а также высокой чувствительностью прибора, которая приводит к регистрации гамма излучения <sup>131</sup>йода от соседних тканей, что увеличивает погрешность определяемого эффективного времени выведения.

Из уровня техники известен также способ определения индивидуальной дозировки <sup>131</sup>йода при лечении тиреотоксикоза [Hänscheid, H., Canzi, C., Eschner, W., Flux, G., Luster, M., Strigari, L., & Lassmann, M. (2013). EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2013 40(7), 1126–1134], включающий определение массы тироидной ткани V[г] ультразвуковым методом, динамическую оценку (не менее трёх оценок) тироидного захвата <sup>131</sup>йода с

использованием гамма камеры. Данный способ позволяет визуализировать распределение  $^{131}\text{I}$ -йода, тем самым проводить лучшую коррекцию счёта в зависимости от накопления в соседних с щитовидной железой тканях. Также к достоинству способа стоит отнести использование фактора накопления дозы (S-фактор), который фундаментально отражает воздействие излучения на ткань щитовидной железы. Расчёт терапевтической активности производят по формуле  $A [\text{МБк}] = 1 / (S[(\Gamma\text{p}\cdot\text{г}) / (\text{МБк}\cdot\text{ч})]) \cdot (D[\Gamma\text{p}] \cdot V[\text{г}]) / (\int \text{RIU}(t) dt)$ , где  $D[\Gamma\text{p}]$  – назначенная терапевтическая поглощенная доза в тироидной ткани,  $V[\text{г}]$  – масса тироидной ткани,  $\text{RIU}(t)[\%]$  – отношение тироидного захвата  $^{131}\text{I}$ -йода в момент времени  $t$  к введенной диагностической активности (до 15 МБк).

Однако, определение дозировки данным способом приводит к рецидивам у больных в среднем не менее чем в 10-15% случаев. Данный способ характеризуется сложностью и использованием дорогостоящего оборудования, а также длительностью процесса проведения измерения тироидного захвата  $^{131}\text{I}$ -йода под контролем квалифицированного медицинского персонала. В способе не указана нижняя граница вводимой диагностической активности  $^{131}\text{I}$ -йода, а также отсутствует прогноз времени достижения безопасного уровня излучения от пациента.

Наиболее близким к заявляемому способу определения индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$ -йода для проведения радиоiodтерапии тиреотоксикоза является способ определения индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$ -йода при лечении диффузного токсического зоба ( $\text{RU2417736C1}$ ), согласно которому проводят клиническое обследование пациента, определяют тироидный захват  $^{131}\text{I}$ -йода через 4 часа и через 24 часа после введения диагностической активности  $^{131}\text{I}$ -йода, объем щитовидной железы по данным ультразвукового исследования, свободный тироксин крови (пмоль/л), длительность заболевания, пол больного, длительность отмены тиреостатика перед приемом терапевтической дозировки радиоактивного  $^{131}\text{I}$ -йода, возраст пациента при первом проявлении данной болезни, наличие резекции щитовидной железы в анамнезе, дозировку мерказолила (тирозол) накануне отмены препарата. Далее определяют верхнюю и нижнюю границы диапазона рекомендуемой индивидуальной дозировки  $^{131}\text{I}$ -йода для данного пациента. При этом определение нижней границы диапазона осуществляют в результате решения задачи прогнозирования дозировки для случаев отрицательных результатов лечения, верхней - для случаев положительных результатов. Осуществляют оценку достоверности положительного или отрицательного исхода лечения в зависимости от назначаемой больному дозировки на основании решения задачи классификации, в которой базу клинических данных по назначенным дозам добавляют в состав входных данных. Результат лечения используют как выходной параметр, а оценку достоверности представляют в виде диапазона чисел от 0 до 1, нулевое значение диапазона

интерпретируют как отрицательный исход, единичное значение - как положительный. Уточняют рассчитанный диапазон рекомендуемых доз путем перебора доз в окрестностях границ с заданным шагом для поиска дозировки, обеспечивающей уверенность в успехе терапии 0,5 для левой границы и 0,9 для правой границы. В качестве рекомендуемой дозировки выбирают дозировку, соответствующую правой границе уточненного диапазона рекомендуемых дозировок. Способ позволяет повысить точность определения индивидуальной дозировки за счет учета большого количества показателей больного, оказывающих влияние на исход терапии

Несмотря на то, что при определении дозировки учитывается целый комплекс значимых клинических показателей, что усложняет применение данного способа, определение дозировки данным способом также приводит к значимому проценту рецидивов у больных после лечения, в среднем в 9-10% случаев.

Наиболее близким к заявляемому способу определения прогноза времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  в организме пациента после введения индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$  для лечения тиреотоксикоза является способ, представленный в публикации [Rumyantsev, P. O., Trukhin, A. A., Degtyarev, M. V., Sheremeta, M. S., Nizhegorodova, K. S., Slashchuk, K. Y., Shtotsky, Y. V. Estimated Inpatient Hospital Stay in Individual Wards: Guidelines on Radiation Safety after Radioiodine Therapy. // KnE Energy, 2018 3(2)]. Согласно данному способу на этапе дозиметрического планирования измеряют счет импульсов  $Z_0$ ,  $Z_1$  в организме в момент времени  $t_0$  (через 2 часа после введения  $^{131}\text{I}$ ) и  $t_1$  (через 48 часов после введения  $^{131}\text{I}$ ) после введения диагностической активности  $^{131}\text{I}$  с использованием спектрометрического метода на гамма камере. Далее определяют эффективное время полувыведения из организма, по формуле  $T_{(1/2)}^{\text{эф}} = \ln(2) / \ln((Z_0)(Z_1)) \cdot (t_1 - t_0)$ , где  $Z_0$ ,  $Z_1$  – показания прибора. Прогноз времени достижения безопасного уровня активности  $^{131}\text{I}$  в организме пациента определяют по формуле  $T_n = T_{(1/2)}^{\text{эф}} \cdot \ln((D'_0)(D'_n) / \ln(2))$ , где  $D_0$  – расчётная начальная мощность эквивалентной дозы на расстоянии 1 метр после введения терапевтической активности  $A$  [ГБк]  $^{131}\text{I}$ ,  $D'_n$  - нормативная безопасная мощность эквивалентной дозы, которая составляет 20 мкЗв/ч по нормам Российской Федерации. Полученные данные массива аппроксимируют линейной зависимостью, получают зависимость времени достижения нормативной активности от введенной активности  $T_n$  [день] =  $6.13 \cdot A$  [ГБк] + 1.41, которая может быть представлена в графическом виде, для чего наносят полученную линейную зависимость с указанием диапазона погрешности измерения на координатные оси, где ось абсцисс отражает введенную терапевтическую активность  $^{131}\text{I}$ , ось ординат отражает прогноз времени достижения нормативной

безопасной активности в организме при проведении радиоiodтерапии тиреотоксикоза, по которой и определяют время достижения безопасной нормативной активности.

Однако, данный способ не учитывает индивидуальную фармакокинетику <sup>131</sup>-йода конкретного пациента, прогнозируемые параметры характеризуются высокой вариабельностью.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

№	Параметр
1	Гормональный анализ крови (определение ТТГ, свТ4, свТ3, Антител к рецептору ТТГ) до радионуклидной терапии <sup>131</sup> -йодом;
2	Объём долей щитовидной железы по УЗИ до радионуклидной терапии <sup>131</sup> -йодом;
3	Объём долей щитовидной железы по сцинтиграфии с <sup>99m</sup> Tc-пертехнетатом до радионуклидной терапии <sup>131</sup> -йодом;
4	Индекс захвата <sup>99m</sup> Tc-пертехнетата до радионуклидной терапии <sup>131</sup> -йодом
6	Интегральный захват <sup>131</sup> -йода за 48 часов на этапе дозиметрического планирования
7	Индекс захвата <sup>131</sup> -йода на этапе дозиметрического планирования
8	Время максимума накопления после введения терапевтической активности на этапе дозиметрического планирования
9	Эффективное время полувыведения <sup>131</sup> -I из щитовидной железы на этапе дозиметрического планирования
10	Пиковая мощность поглощаемой дозы [Гр/ч] в левой и правой долях на этапе дозиметрического планирования
11	Поглощенная доза облучения в щитовидной железе на этапе дозиметрического планирования
12	Интегральный захват <sup>131</sup> -йода за 48 часов на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию
13	Индекс захвата <sup>131</sup> -йода на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию
14	Время максимума накопления после введения терапевтической активности на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию
15	Эффективное время полувыведения <sup>131</sup> -I из щитовидной железы на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию
16	Пиковая мощность поглощаемой дозы [Гр/ч] в левой и правой долях на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию
17	Поглощенная доза облучения в щитовидной железе на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию
18	Гормональный анализ крови (определение ТТГ, свТ4, свТ3, Антител к рецептору ТТГ) на 1, 2, 3 и 6 месяцы после проведения радионуклидной терапии <sup>131</sup> -йодом;
19	Нежелательные явления

	Иное _____
--	---------------

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

Подготовка пациента к терапии радиоактивным йодом включает комплекс экспертных заключений, диагностических процедур. Этап скрининга осуществляется посредством консультативного приёма врача эндокринолога, радиолога. По результатам скрининга пациент принимается в группу клинической апробации либо отвергается в связи с несоответствие требованиям.

В отсутствие противопоказаний по данным лабораторных и инструментальных исследований (клинического, биохимического, общего анализа мочи, ЭКГ) выполняются диагностические манипуляции.

УЗИ выполняется за срок не более 2 месяца до начала лечения. Производится скинтиграфический контроль поперечного и продольного размера щитовидной железы посредством скинтиграфии щитовидной железы.

Удельный индекс тироидного захвата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата I [%] определяют скинтиграфическим методом с использованием гамма-камеры (позиционно чувствительный детектор гамма-излучения). Данный параметр характеризует отношение накопленной активности  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата в ЩЖ на 10-15 минут после введения с поправкой, учитывающей распад  $^{99m}\text{Tc}$  на момент проведения исследования, к введённой диагностической активности  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата и к полученному ранее объёму тироидной ткани.

Предварительно изучают медицинскую документацию пациента для обеспечения контроля качества подготовки пациента перед определением индивидуальной терапевтической активности  $^{131}\text{I}$ -йода (дозиметрическим планированием). Исследование будет эффективным и безопасным при условии, если последний прием тиамазола был не менее, чем за сутки до начала исследования, либо пропилтиуроцила – не менее, чем за 7 дней до начала исследования. В противном случае исследование индивидуальной фармакокинетики будет неэффективным и приведёт к необоснованной лучевой нагрузке на организм. В отдельных случаях дозировка тиреостатика может быть снижена до минимально допустимой для пациентов, для которых отмена препарата может привести к осложнениям. Дозиметрическое планирование с расчетом индивидуальной активности  $^{131}\text{I}$ -йода и времени достижения безопасного уровня активности в организме, а также лечение проводят при одинаковых условиях тиреостатической терапии. Исследование отменяют в случае, если в течение последних двух месяцев пациенту было проведено рентгеновское исследование с введением йодсодержащего контраста, и/или пациент принимал йодсодержащие лекарственные препараты в течении последних двух недель.

Для определения объема участков тироидной ткани (k) регистрируют ультразвуковым методом поперечный, продольный, глубинный размеры участков тироидной ткани, а также скинтиграфическим методом поперечный и продольный размеры участков тироидной ткани.

Объём участков тироидной ткани определяют по формуле:

$$V_k = 0,24 \cdot (x_k^{узи} \cdot y_k^{узи} \cdot z_k^{узи}) + 0,163 \cdot \sqrt[3]{0,785 \cdot x_k^{сц} \cdot y_k^{сц}}$$

где

$x_k^{узи}$ ,  $y_k^{узи}$ ,  $z_k^{узи}$  продольный, поперечный и глубинный размер участков тироидной ткани, определенные ультразвуковым методом соответственно,

$x_k^{СЦ}, y_k^{СЦ}$  продольный, поперечный размер участков тироидной ткани, определенные скинтиграфическим методом соответственно.

В случае отсутствия  $x_k^{УЗИ}, y_k^{УЗИ}, z_k^{УЗИ}$ , при тиреотоксикозе, вызванном, например, эктопией щитовидной железы, объём участков может быть определен с использованием следующей формулы:

$$V_k = 0.326 \cdot \sqrt[3]{0.785 \cdot x_k^{СЦ} y_k^{СЦ}},$$

где

$x_k^{СЦ}, y_k^{СЦ}$  продольный, поперечный размер участков тироидной ткани, определенные скинтиграфическим методом соответственно.

Расчёт терапевтической активности и первичная оценка эффективности радионуклидной терапии  $^{131}\text{I}$ -йодом производится по результатам проведения дозиметрического планирования в срок от 2 дней в амбулаторном режиме с использованием однофотонного эмиссионного томографа. В этот период следует соблюдать назначения лечащего врача-эндокринолога касательно приёма или отмены лекарственных средств.

Далее пациента госпитализируют, где на теле пациента размещают два дозиметра, выполненные с возможностью периодической регистрации мощности гамма-излучения до 2 мЗв/ч с возможностью автономной работы до 5 дней: первый – на уровне щитовидной железы, второй – на уровне мочевого пузыря с известными калибровочными коэффициентами  $K^1$  и  $K^2$ , необходимыми для перевода показаний дозиметров в активность  $^{131}\text{I}$ -йода, которые могут быть получены известными методами, например, посредством сопоставления данных с данными существующих эталонных приборов. В качестве эталонных приборов может быть использована гамма-камера, или антропоморфный фантом шеи и области таза. Далее вводят терапевтическую активность  $^{131}\text{I}$ -йода.

Данные, сохранённые в памяти дозиметра, выгружают в систему обработки средствами проводных либо беспроводных интерфейсов. Полученные значения мощности гамма-излучения переводят в значения активности  $^{131}\text{I}$ -йода по формуле  $A_p^j = N_p^j K^j$  с использованием калибровочных коэффициентов  $K^1$  и  $K^2$ .

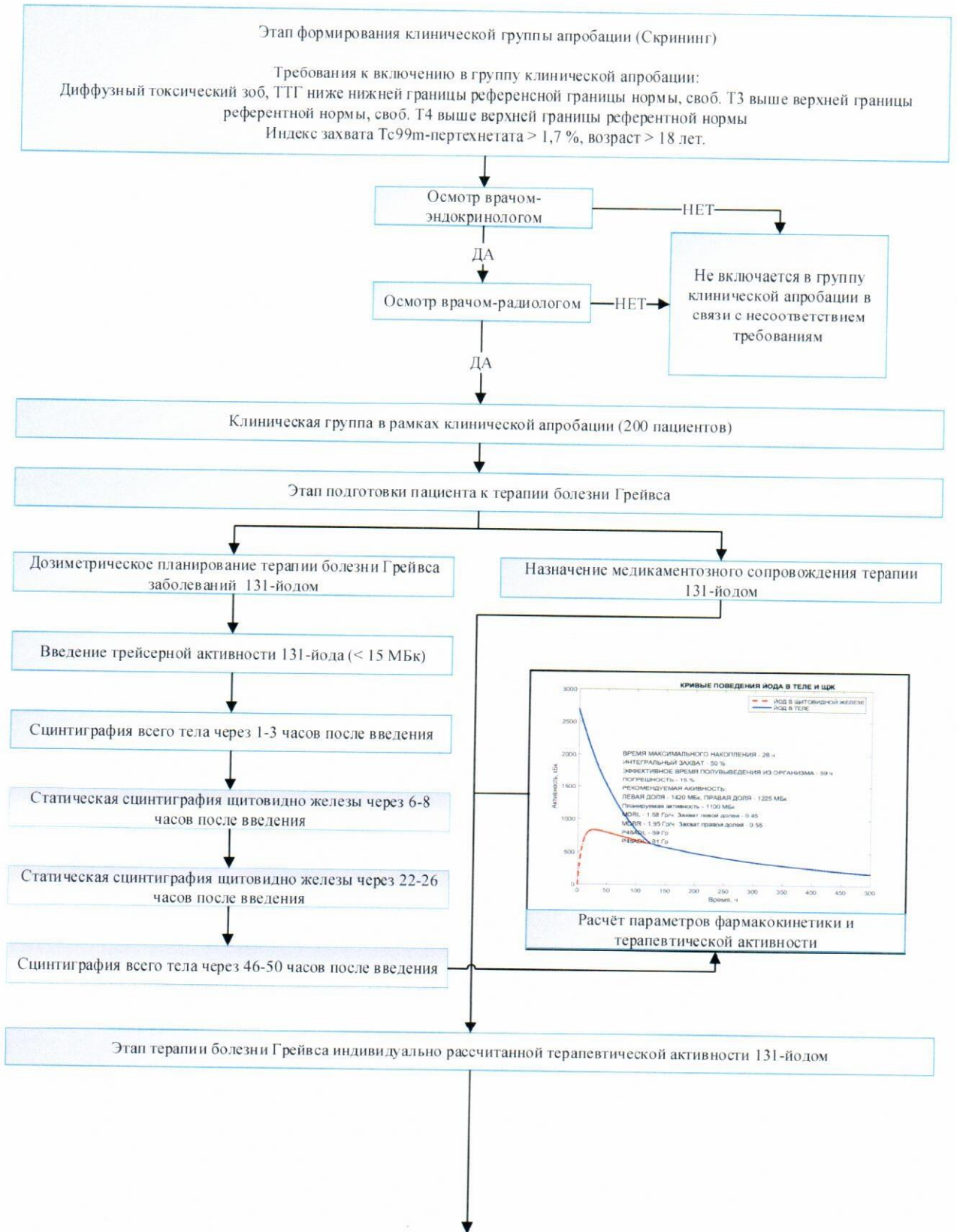
Далее полученные массивы данных  $A_p^1$  и  $A_p^2$  очищают от случайных событий (артефактов), которые могут возникать, например, вследствие влияния дополнительных источников излучения, с последующим усреднением очищенных данных, полученных в течение каждого последовательного часа измерений, и формируют массивы  $\bar{A}_i^1, \bar{A}_i^2$ , где  $i$  – номер часа после введения рабочего раствора.

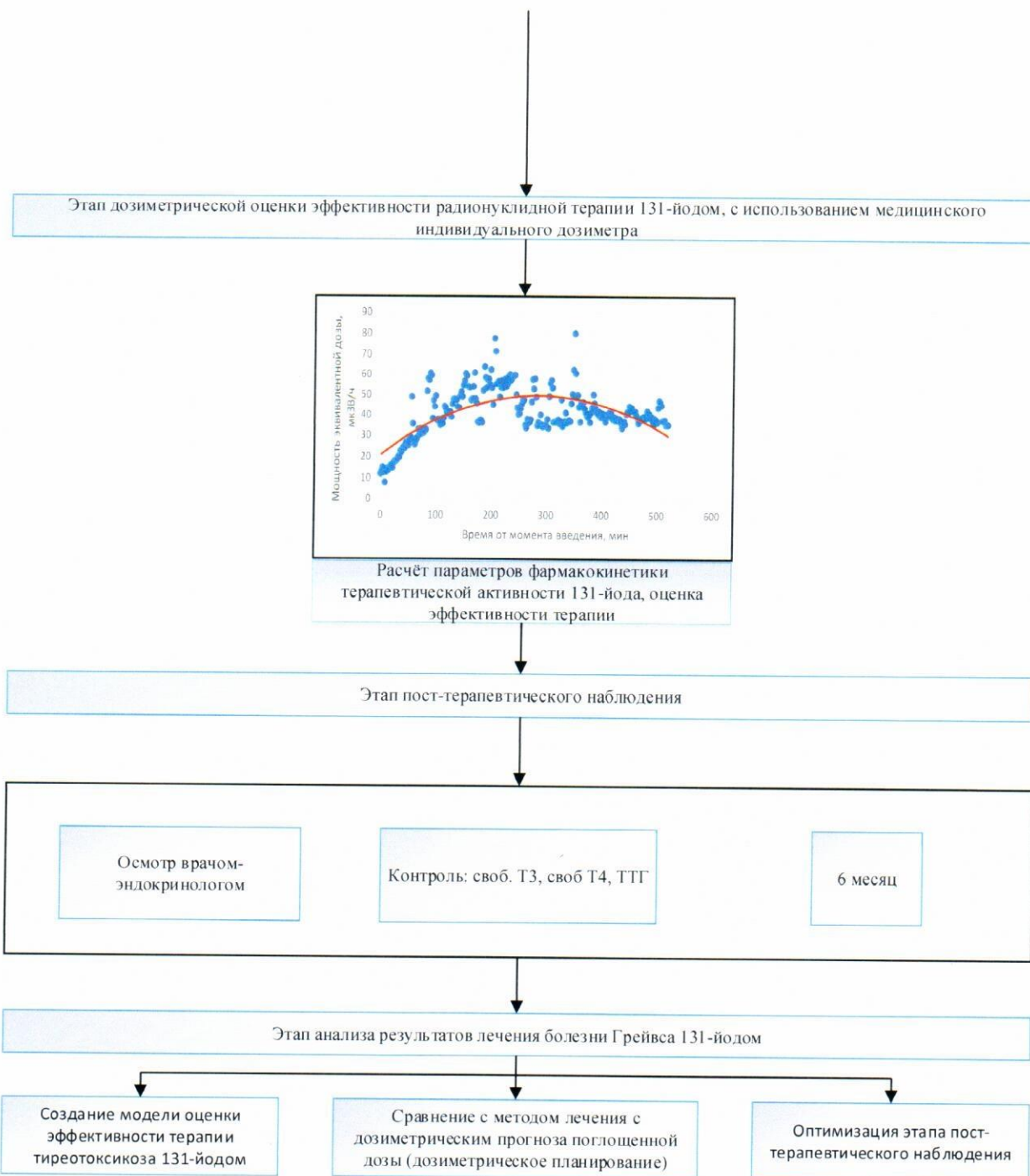
Далее определяют максимальный тироидный захват  $^{131}\text{I}$ -йода, с учетом введенной пероральной активности  $A_0$ , по формуле  $MU = \frac{A^{max}}{A_0}$ . Интегральный захват рассчитывают по формуле  $IU = \frac{\sum_1^{48} \bar{A}_i^1(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}$ , интеграл тироидного захвата  $^{131}\text{I}$ -йода за период от введения до 48 часов после введения.

После проведения радиойодтерапии проводится контроль на 6 месяц после проведения радионуклидной терапии  $^{131}\text{I}$ -йодом;

После получения результатов все данные будут обработаны и проанализированы с помощью статистического программного обеспечения (дисперсионный и регрессионный анализ).

**Пример графической схемы:**





### 12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Пациента госпитализируют, где на теле пациента размещают два дозиметра, выполненные с возможностью периодической регистрации мощности гамма-излучения до 2 мЗв/ч с возможностью автономной работы до 5 дней: первый – на уровне щитовидной железы, второй – на уровне мочевого пузыря с известными калибровочными коэффициентами К1 и К2. Производят периодический сбор информации о мощности эквивалентной дозы. По полученным данным строят кривые фармакокинетики и оценивают характеристики фармакокинетики. Информацию о фармакокинетики используют для расчёта поглощенной дозы в щитовидной железе и оценке эффекта лечения.

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



Срок проведения протокола клинической апробации 2022-2024 гг.

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации – 7 месяцев. Скрининг пациентов проводится в рамках госпитализации или амбулаторного наблюдения за счет других источников финансирования.

Продолжительность периодов наблюдения одного пациента по клинической апробации обозначена в таблице:

Период	Продолжительность
Визит 1 (Скрининг пациентов)	1 день
Визит 2 (Дозиметрическое планирование)	2 дня
Визит 3 (Радионуклидная терапия <sup>131</sup> -йодом и дозиметрическая оценки эффективности радионуклидной терапии <sup>131</sup> -йодом, с использованием индивидуального дозиметра)	3 дня
Визит 4 (Гормональный анализ крови – 6 месяц после лечения)	1 день

Из окончательного анализа будут исключены пациенты, у которых в ходе проведения верификации поглощенной дозы не были получены данные измерений с индивидуальных дозиметров.

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.

Гормональный анализ крови (определение ТТГ, свТ4, свТ3, Антител к рецептору ТТГ) до радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом; объем долей щитовидной железы по УЗИ до радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом; объем долей щитовидной железы по сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом до радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом; возраст пациента; индекс захвата <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата до радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом; интегральный захват <sup>131</sup>-йода за 48 часов на этапе дозиметрического планирования; индекс захвата <sup>131</sup>-йода на этапе дозиметрического планирования; время максимума накопления после введения терапевтической активности на этапе дозиметрического планирования; эффективное время полувыведения <sup>131</sup>I из щитовидной железы на этапе дозиметрического планирования; пиковая мощность поглощаемой дозы [Гр/ч] в левой и правой долях на этапе дозиметрического планирования; поглощенная доза облучения в щитовидной железе на этапе дозиметрического планирования; интегральный захват <sup>131</sup>-йода за 48 часов на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию; индекс захвата <sup>131</sup>-

йода на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию; время максимума накопления после введения терапевтической активности на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию; эффективное время полувыведения  $^{131}\text{I}$  из щитовидной железы на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию; пиковая мощность поглощаемой дозы [Гр/ч] в левой и правой долях на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию; поглощенная доза облучения в щитовидной железе на этапе верификации дозы облучения методом представленным на апробацию; гормональный анализ крови (определение ТТГ, свТ4, свТ3, Антител к рецептору ТТГ) на 6 месяцев после проведения радионуклидной терапии  $^{131}\text{I}$ -йодом; нежелательные явления.

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

##### 13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Тиреотоксикоз с диффузным зобом
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	E05.0
Пол пациентов	Мужчины и женщины
Возраст пациентов	от 18 лет
Другие дополнительные сведения	*
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА; согласие на участие в КА

\*Все пациенты должны иметь лабораторно подтвержденный синдром тиреотоксикоза: ТТГ менее 0,2 (N 0,2 -3,5 мкМЕ/мл), в сочетании с повышенным уровнем свободного Т4 в (N 9,0-20,0 нмоль) и свободного Т3 (N 2,5-5,5 нмоль). Индекс захвата РФП по данным скинтиграфии щитовидной железы выше 1,7%. (N-0,3-1,7%)

##### 14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания <sup>1</sup> .

<sup>1</sup> за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту <sup>2</sup> .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами <sup>3</sup> .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Иные виды тиреотоксикоза
6	Возраст младше 18 лет;

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отзыв согласия на участие в КА	каждый прием
2	Неявка пациента на обследование	каждый прием
3	Развитие тяжелых нежелательных явлений	каждый прием

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь в рамках клинической апробации

*(первичная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, скорая медицинская помощь, паллиативная медицинская помощь)*

Форма оказания медицинской помощи плановая  
*(экстренная, неотложная, плановая)*

Условия оказания медицинской помощи стационарно  
*(амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно)*

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Визит 1 (Скрининг)				
1.1.	B01.047.007	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	1	Госпитализация для проведения пробы

<sup>2</sup> кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

<sup>3</sup> кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1.2	A09.05.065	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	Получение гормонального статуса щитовидной железы
1.3	A09.05.063	Исследование уровня свободного тироксина (СвТ4) сыворотки крови	1	Получение гормонального статуса щитовидной железы
1.4	A09.05.061	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови	1	Получение гормонального статуса щитовидной железы
1.5	B01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	Осмотр пациента, сбор анамнеза, Подтверждение Болезни Грейвса
1.6	B01.038.001	Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный	1	Осмотр пациента, сбор анамнеза, Подтверждение возможности проведения радиойодтерапии
1.7.	A07.22.002	Сцинтиграфия щитовидной железы	1	Получение индекса накопления с <sup>99m</sup> Tc-пертехнетатом
1.8.	A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	1	Получение объемов долей щитовидной железы
Визит 2 (Дозиметрический прогноз поглощенной дозы)				
3.1	A07.30.020	Дозиметрическое планирование лучевой терапии	1	Получение индекса накопления <sup>131</sup> -йода, параметров фармакокинетики <sup>131</sup> -йода в щитовидной железе
Визит 3 (Радионуклидная терапия <sup>131</sup> -йодом с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра)				
4.1	A07.30.010	Радиойодтерапия тиреотоксикоза аблационной активностью <sup>131</sup> -йода	1	Терапевтическое воздействие на щитовидную железу

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
4.2	A07.30.021	Дозиметрический и радиометрический контроль лучевой терапии	1	Подтверждение плана лечения
Визит 4 (Гормональный анализ крови – 6 месяц после лечения)				
8.1	A09.05.065	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	Получение гормонального статуса щитовидной железы
8.2	A09.05.063	Исследование уровня свободного тироксина (СвТ4) сыворотки крови	1	Получение гормонального статуса щитовидной железы
8.3	A09.05.061	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СвТ3) в крови	1	Получение гормонального статуса щитовидной железы

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
1. Дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы									
1.1	Натрия йодид [131I]	1	Per. Os.	10	однократно	однократно	10	МБк	Дозиметрическое планирование
2. Радионуклидная терапия 131-йодом с верификацией поглощенной дозы									
2.1	Натрия йодид [131I]	1	Per. Os.	800	однократно	однократно	800	МБк	Дозиметрическое планирование

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания — не требуются

№	Наименование	Средний разовый объем	Частота приема в день	Средний курсовой объем	Единицы измерения объема	Продолжительность приема	Обоснование назначения
Наименование этапа							
1.1							
Наименование этапа							
2.1							

перечень используемых биологических материалов — не применяются

№	Наименование	Средняя разовая потребность	Средняя курсовая потребность	Единицы измерения	Цель назначения
Наименование этапа					
1.1					
Наименование этапа					
2.1					

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1. Сцинтиграфия щитовидной железы			
1.1	Система однофотонной эмиссионной компьютерной томографии ОФЭКТ с принадлежностями	1	Получение сцинтиграмм
1.2	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	1	Введение РФП
1.3	Флаконы из трубки стеклянной для антибиотиков ФО	1	Приготовление РФП
1.4	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, антибактериальные, пара	1	Физическая защита
1.5	Генератор технеция-99м	1	Получение РФП
2. Дозиметрический прогноз поглощенной дозы			
2.1	Система однофотонной эмиссионной компьютерной томографии ОФЭКТ с принадлежностями	1	Получение сцинтиграмм
2.2	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	1	Введение РФП
2.3	Флаконы из трубки стеклянной для антибиотиков ФО	1	Приготовление РФП
2.4	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, антибактериальные	1	Физическая защита
3. Радионуклидная терапия <sup>131</sup> -йодом с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием медицинского индивидуального дозиметра			
3.1	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	1	Приготовление РФП
3.2	Флаконы из трубки стеклянной для антибиотиков ФО	1	Приготовление РФП

3.3	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, антибактериальные	1	Физическая защита
-----	----------------------------------------------------------------------------------	---	-------------------

Иное: дозиметр фотонного излучения ДКГ для осуществления метода лечения болезни Грейвса 131-йодом

## VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Достижение стойкого гипотиреоза (ТТГ выше верхней границ референсной границы нормы, своб. Т3 ниже нижней границы референтной нормы, своб. Т4 ниже нижней границы референтной нормы)

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Специфичность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра (планируемый целевой результат 80%)
2.	Положительная предсказательная ценность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра (планируемый целевой результат 80%);
3.	Отрицательная предсказательная ценность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра (планируемый целевой результат 80%)
4.	Чувствительность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра (планируемый целевой результат 80%)
5.	Частота нежелательных явлений при проведении пробы с глюкагоном (планируемый целевой результат (менее 5%))

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Чувствительность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра Планируемый целевой результат: 80%.	ROC-анализ	6 месяцев с окончания набора клинической группы

2.	Специфичность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра Планируемый целевой результат: 80%.	ROC-анализ	6 месяцев с окончания набора клинической группы
3.	Положительная предсказательная ценность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра Планируемый целевой результат: 80%.	ROC-анализ	6 месяцев с окончания набора клинической группы
4.	Отрицательная предсказательная ценность метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра Планируемый целевой результат: 80%.	ROC-анализ	6 месяцев с окончания набора клинической группы
5.	Частота нежелательных явлений при проведении метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра Планируемый целевой результат: 80%. Планируемый целевой результат (менее 5%)	ROC-анализ	6 месяцев с окончания набора клинической группы

### 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.

Статистический анализ данных будет выполняться с использованием пакета прикладных программ для статистического анализа Statistica v. 13.

Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и среднеквадратичными 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.



Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони). 95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона. При анализе точности диагностического теста будут рассчитаны чувствительность и специфичность относительно референсного метода («золотого стандарта»), 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.

Для расчёта параметров определенных выше необходимо разделенную выборку полученную в ходе реализации модели представить в виде таблицы

Результаты тестирования	Тест «золотой стандарт»		
	Есть повтор	Нет повтора	Итого
Положительный	a	B	a+b
Отрицательный	c	D	c+d
Итого	a+c	b+d	a+b+c+d=n

a – истинноположительные, c – ложноотрицательные, d – истинноотрицательные, b – ложноположительные.

Для расчета чувствительности использовалась следующая формула:

$$Se = a / ((a+c)) \cdot 100\%$$

Для расчета специфичности использовалась следующая формула:

$$Sp = d / ((d+b)) \cdot 100\%$$

Для расчета точности модели применяют формулу:

$$Accuracy = (a+d) / n \cdot 100\%$$

Прогностическую ценность положительного результата теста (PPV) вычисляется по следующей формуле:

$$PPV = a / ((a+b)) \cdot 100\%$$

Прогностическую ценность отрицательного результата теста (NPV) вычисляется по формуле:

$$NPV = d / ((d+c)) \cdot 100\%$$

Для оценки качества функционирования метода является ROC-кривая. Данный метод основан на графическом представлении взаимосвязи чувствительности и специфичности, позволяет анализировать их и решить важную задачу - установить порог принятия диагностических решений, при котором ошибки исследования будут минимальными. При оценке диагностического теста необходимо принять порог решений, при котором полученное значение для каждого пациента будет лежать выше (положительный тест) или ниже порога (отрицательный тест). Важной величиной, которая характеризует ROC-кривую является площадь под кривой (AUC). Для расчета AUC используют следующую формулу:

$$AUC = \int f(x) dx = \sum_i \left[ \frac{X_{i+1} + X_i}{2} \right] \cdot (Y_{i+1} - Y_i)$$

Для оценки погрешности настоящей величины используют следующую формулу

$$SE(AUC) = \sqrt{\frac{AUC(1-AUC) + (n-1)\left(\frac{AUC}{2-AUC} - AUC^2\right) + (m-1)\left(\frac{2 \times AUC}{1+AUC} - AUC^2\right)}{n \times m}}$$

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.

Расчёт минимально необходимых объёмов групп выполнен с использованием инструмента оценка необходимой выборки <https://www.sealedenvelope.com> на основании следующих параметров:

- 1) Основной (первичный) критерий оценки эффекта – Достижение стойкого гипотиреоза (ТТГ выше верхней границ референсной границы нормы, своб. Т3 ниже нижней границы референтной нормы, своб. Т4 ниже нижней границы референтной нормы)
- 2) Проверяется гипотеза превосходства метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, для профилактики с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа.
- 3) Статистическая мощность – 80%
- 4) Уровень статистической значимости – 5%
- 5) Ожидаемая величина критерия оценки эффекта в контрольной группе – 80%
- 6) Ожидаемая клинически значимая величина критерия оценки эффекта в исследуемой группе В – 93%

Учитывая вышеприведенные критерии требуется включение в исследование 210 пациента. Однако, пациентами для группы контроля и группы клинической апробации будут выступать одни и те же пациенты.

Число пациентов, которых необходимо включить в группу сравнения (контрольную группу) – 105 и в группу клинической апробации – 105.

Итого, в группу клинической апробации войдут 105 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2022 году планируется включить 25 пациентов, в 2023 году — 40 пациентов, в 2024 году — 40 пациентов.

## **IX. Объем финансовых затрат**

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

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.

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 затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$  – 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);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Скрининг						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный	500,00	1	1	500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.2	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	600,00	1	1	600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.3	Исследование уровня свободного тироксина (СвТ4) сыворотки крови	600,00	1	1	600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.4	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СвТ3) в крови	700,00	1	1	700,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.5	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	3000,00	1	1	3000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.6	Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный	4000,00	1	1	4000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.7	Сцинтиграфия щитовидной железы	4200,00	1	1	4200,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1.8	УЗИ щитовидной железы	3500,00	1	1	3500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
1. Дозиметрический прогноз поглощенной дозы						
2.1	Дозиметрическое	6800,00	1	1	6800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	планирование эффективности и безопасности терапии радиоактивным йодом, 3-х дневные измерения					эндокринологии » Минздрава России
2. Радионуклидная терапия <sup>131</sup> -йодом с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра						
3.1	Радиойодтерапия тиреотоксикоза аблационной активностью <sup>131</sup> -йода	67000,00	1	1	67000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
3.2	Дозиметрическое планирование эффективности и безопасности терапии радиоактивным йодом, 3-х дневные измерения	6800,00	1	1	6800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
3. Гормональный анализ крови – 6 месяц после лечения						
4.1	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	600,00	1	1	600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
4.2	Исследование уровня свободного тироксина (СвТ4) сыворотки крови	600,00	1	1	600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
4.3	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СвТ3) в крови	700,00	1	1	700,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
4.4	Прием (осмотр, консультация)	3000,00	1	1	3000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	врача-эндокринолога					» Минздрава России

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Натрия йодид [131I]	7983,36	1	7983,36	1	7983,36	Контракт №30Л-22А/44

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, антибактериальные, пара	10,55	3	3	31,65	Поисковая система Google
2	Шприц общего назначения/в комплекте с иглой	6,24	3	3	18,72	Поисковая система Google
3	Флаконы из трубки стеклянной для антибиотиков ФО	5,6	3	3	16,8	Поисковая система Google

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
4	Генератор технеция-99м	85 460,00	1	0,2	17049,47	Поисковая система Google

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) — не используются

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1					
2					

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания — не требуются

№	Наименование	Стоимость 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1					
2					

иное. — нет

№	Наименование	Стоимость 1 единицы	Количество	Затраты на иное, руб.
1				
2				

Расчет

финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

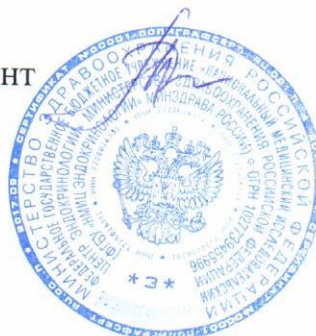
Наименование затрат		Сумма (тыс. руб.)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	38,9
2.	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	44,1
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	22,7
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	8,6
<b>Итого:</b>		<b>127,7</b>

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2022	25	3 192,5
2023	40	5 108,0
2024	40	5 108,0
<b>Итого:</b>	<b>105</b>	<b>13 408,5</b>

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России, Член-корреспондент

Н.Г. Мокрышева

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.





**Приложение к протоколу клинической апробации:** метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа»

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

## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

«Клиническая апробация метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа».

Главный исследователь: Шеремета М.С.

Инициалы  
пациента

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Номер пациента

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

«метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа»

Номер  
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Скрининговый  
номер

### Инструкции по заполнению ИРК

#### Основное

Заполните ИРК с использованием черной шариковой ручки и убедитесь, что все записи являются полными и разборчивыми. Избегайте использования аббревиатур и сокращений. ИРК должна быть заполнена как можно быстрее после запланированного визита.

Не используйте идентификаторы в любом месте ИРК, такие как имя, номер больничного т.д., для того, чтобы сохранить конфиденциальность. Убедитесь, что информация заголовка (инициалы т.е. субъекта и идентификационный номер) заполняется последовательно в ИРК.

Каждая страница ИРК должна быть подписана и датирована лицом, заполняющим форму.

«Заполнено: Имя» внизу каждой страницы должно быть четкой и ИРК должны быть заполнены только лицами, уполномоченными для заполнения ИРК.

Убедитесь, что все поля заполнены на каждой странице:

- Если тест не выполнен поставьте НВ в соответствующем поле
- Если информация не известна поставьте НИ в соответствующем поле
- Там, где информация не применяется поставьте НП в соответствующем поле

#### Поправки к записи

Если сделана ошибка - прочертить одну линию через пункт, а затем написать правильную запись на соответствующем месте возле исходной точки данных ИРК, инициалы и дату изменения.

Не:

- затирайте исходную запись
- Попробуйте исправить / изменить исходную запись
- Используйте корректирующую жидкость

#### Заполнение даты и времени

Заполните все даты как день, месяц, год, т.е. 13 / 11 / 2015. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 11 / 2015.

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

#### Первичная медицинская документация

Первичные документы, такие как отчеты, ЭКГ и т.д. должны быть поданы отдельно от ИРК (если не в медицинских примечаниях) для каждого участника, подписаны и датированы уполномоченным лицом.

#### Исключение пациента из исследования

Если пациент преждевременно выходит из исследования все незаполненные страницы должны быть перечеркнуты одиночной линией.

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

<метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

Номер пациента    ФИО    Место

Главный следователь несет ответственность за точность данных, представленных в ИРК. Главный исследователь должен подписать и датировать страницу главного исследователя чтобы подтвердить точность, полноту и прочтение данных, представленных в ИРК.

Серьезные неблагоприятные события (СНЯ) должны быть в течение 24 часов зафиксированы в СНЯ форме отчета.

**Хранение**

ИРК следует хранить в закрытом, безопасном месте, когда не используется, где может быть сохранена конфиденциальность. Убедитесь, что они хранятся отдельно от любых других документов, которые могли бы выявить личность субъекта.

**Период оценки ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

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

<b>ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ</b>	
Дата подписания ___/___/_____ (ДД / ММ / ГГГГ)	Дата первой процедуры исследования ___/___/_____ (ДД / ММ / ГГГГ)
Имя лица, принявшего информированного согласия: _____	
<b>Демографические данные:</b>	
Дата рождения: ___/___/_____ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Национальность:	
Пол: Мужчина/Женщина	

**Период оценки МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ**

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

<метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

Номер  
пациента

ФИО

Место

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

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

## Период оценки ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

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

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

пульс: \_\_\_ уд/мин

Вес: \_\_\_ кг

Рост: \_\_\_ м

Температура тела: \_\_\_ °С

Система	*Изменен ия	Без изменен ий	Не вып оля лось	*Если есть изменения по сравнению с предыдущим осмотром опишите кратко и отметьте клиническую значимость
Общий вид	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Кожа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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

<метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

Номер пациента	<input type="text"/>	ФИО	<input type="text"/>	Место	<input type="text"/>
Глаза, уши, нос и горло	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Голова, шея и щитовидная железа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Сердечно-сосудистая	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Дыхательная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Желудочно-кишечный тракт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Конечности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Половая	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Аноректальная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Лимфатические узлы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мышечная, скелетная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Неврологический статус	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Другие (просьба указать)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### Период скрининга КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Следующие критерии должны быть отмечены Да/Нет		Да	Нет
1.	Диффузный токсический зоб, ТТГ < 0,2 мМе/л, своб. Т3 > 5,5 пмоль/л, своб. Т4 > 20 пмоль/л, Индекс захвата <sup>99m</sup> Tc-пертехнетата > 1,7%		

### Период скрининга КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Дата: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

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

<метода лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.		
2.	Лица, страдающих психическими расстройствами.		

3.	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.		
4.	ТТГ > 0,2 мМе/л		
5.	своб. Т3 >5,5 пмоль/л		
6.	Своб. Т4 < 20 пмоль/л		
7.	Индекс захвата <sup>99m</sup> Tc-пертехнетата < 1,7%		
8.	Возраст младше 18 лет;		
9.	Период беременности или лактации		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.			

## Период оценки ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПАЦИЕНТУ

	Да	Нет
1. Удовлетворяет ли пациент критериям включения/исключения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Выполнены ли все процедуры скрининга?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Заполнены ли все страницы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Пациент согласен принимать участие в исследовании?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

<метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

Номер пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	ФИО	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Место	<input type="text"/>
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. |
| 4. |
| 5. |
| 6. |
| 7. |
| 8. |

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

<метода дозиметрической оценки эффективности радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, для профилактики с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом дозиметрического прогноза поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа, у взрослых пациентов с болезнью Грейвса>

Номер  
пациен

ФИО

Центр

## Диагностические и терапевтические процедуры

Исходно:

	Результат
Сцинтиграфия с <sup>99m</sup> Tc-пертехнетатом	
УЗИ щитовидной железы	
Дозиметрическое планирование радионуклидной терапии с использованием однофотонного эмиссионного томографа	
Радионуклидная терапия с <sup>131</sup> -йодом	
Использование индивидуального дозиметра в течение радионуклидной терапии	

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

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

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



<метода дозиметрической оценки эффективности радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, для профилактики с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом дозиметрического прогноза поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа, у взрослых пациентов с болезнью Грейвса>

Номер пациен         ФИО         Центр

Гемоглобин			Нет Да
Тромбоциты			Нет Да
СОЭ			Нет Да

Биохимический анализ крови			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ : _____			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Мочевина			Нет Да
Общий белок			Нет Да
АСТ			Нет Да
АЛТ			Нет Да
Креатинин			Нет Да
К/Na/Cl			Нет Да
Кальций общ.			Нет Да
Кальций ион.			Нет Да
Фосфор			Нет Да
ЩФ			Нет Да

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

<метода дозиметрической оценки эффективности радионуклидной терапии <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, для профилактики с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом дозиметрического прогноза поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа, у взрослых пациентов с болезнью Грейвса>

Номер  
пациен

ФИО

Центр

### Гормональный анализ крови

Дата: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Время \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Своб. Т3			Нет Да
Своб. Т4			Нет Да
ТТГ			

### Период оценки ПРОЦЕДУРЫ

Процедура \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Время \_\_\_\_\_ : \_\_\_\_\_

Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
УЗИ			Нет Да

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

«метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа»

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				
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				

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 \_\_\_\_\_

«метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа»

## СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезное?	Назначено ли лечение	Тяжесть	Метод исследования	Исход	Связь с исследованием
1		___/___/___	___/___/___	<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 впоследствии 2 - не выздоровел	0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено
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				

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причину, тяжесть и исходы

Главный исследователь подпишется \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Отметить если последняя страница

Заполнено: \_\_\_\_\_

Имя

Подпись

Дата

<метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

Номер субъект   
 ФИО   
 Центр

## ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ)

Участник использовал сопутствующие препараты?  Нет  Да, заполните ниже

СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Отметить если прием продолжается?	Причина использования	Доза	Путь	Частота
1.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
2.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
3.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
4.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
5.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
6.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
7.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				

Отметить если страница последняя

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

«метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа»

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"/>				

Отметить если страница последняя

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

<метода лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозиметра, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения 131-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа>

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 образцов подписей исследователей

Подпись главного исследователя:

\_\_\_\_\_

Имя главного исследователя:

Шеремета М.С.

\_\_\_\_\_

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, Мокрышева Наталья Георгиевна, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода лечения <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса с дозиметрической оценкой эффективности у пациентов обоих полов старше 18 лет, с использованием индивидуального дозира, с целью оценки эффективности терапии, по сравнению с методом лечения <sup>131</sup>-йодом болезни Грейвса с дозиметрическим прогнозом поглощенной дозы (дозиметрическое планирование), с применением однофотонного эмиссионного томографа» на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

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



Мокрышева Н.Г.

"    "    \_\_\_\_\_ 2022 г.