

2016-30-45

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт Клинической и экспериментальной радиологии
2.	Адрес места нахождения организации	115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	84993241039 profsinukova@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Ультразвуковая эластография и эластометрия в диагностике рецидивов опухолей щитовидной железы
5.	Число пациентов необходимое для проведения клинической апробации	Всего пациентов 50: 2016 год – 15 пациентов 2017 год – 20 пациентов 2018 год – 15 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации 19 л.
2. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
3. Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента 2 л.
4. Информированное добровольное согласие пациента 2 л.

Директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Академик РАН



М. И. Давыдов Давыдов М. И.

2 2016 г.

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

Идентификационный №

Дата

I. Паспортная часть

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

Ультразвуковая эластография и эластометрия в диагностике рецидивов опухолей щитовидной железы

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт Клинической и экспериментальной радиологии, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

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

Директор НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, чл.-корр. РАН, д.м.н. Долгушин Борис Иванович; заведующая отделением ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор, д.м.н. Синюкова Галина Тимофеевна

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Методика ультразвуковой эластометрии основана на изменении жесткости или эластичности тканей, которая отображается на мониторе ультразвуковых аппаратов в виде цветового спектра, где красный цвет соответствует наиболее жестким тканям, а синий – наиболее эластичным. В некоторых аппаратах спектр представлен оттенками черного и белого цветов,

где наиболее жесткие ткани приобретают черное окрашивание. Изображение тканевой эластичности дает дополнительную информацию, которая соответственно может быть применена при постановке диагноза. Эластография - это методика качественного и количественного анализа механических свойств тканей с помощью модуля (показателя) упругости Юнга. Компрессионная эластография может способствовать только качественной характеристике распределения упругости в тканях и может применяться в клинической практике как качественный метод визуальной оценки объемной патологии органов. Количественная эластография, или эластография сдвиговой волной реализуется с помощью мощного импульса ультразвукового луча. Исследования с помощью ARFI эластографии отмечают закономерность увеличения скорости сдвиговой волны в более плотных опухолевых тканях. Данная информация может быть полезной для своевременного обнаружения рецидивов опухоли щитовидной железы, оценки распространенности процесса и выборе тактики лечения. Кроме того, ARFI позволяет объективизировать данные ультразвуковой визуализации за счет определения не только качественных, но и количественных показателей жесткости тканей.

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

Одним из ограничений к применению органосохраняющих операций при раке щитовидной железы является высокий риск развития рецидивов. Основным способом решения этой проблемы является раннее распознавание этих новообразований и выполнение таким больным своевременных повторных операций на ЩЖ.

С представленных позиций становится очевидным, что проблема диагностики рецидивов рака щитовидной железы очень важна. Клиническое их выявление затруднено за счет грубых послеоперационных рубцовых изменений, нарушений топографического взаиморасположения органов и тканей. Уплотнение тканей шеи после первичного лечения снижает возможность пальпаторно выявить новообразование.

В литературе распространено мнение о высоком потенциале рецидивирования рака щитовидной железы (РЩЖ), о многократности рецидивов. Частота возникновения рецидивов рака щитовидной железы, несмотря на достигнутый определенный прогресс в лечении таких больных, все же остается высокой: 15-30% – при дифференцированных и 60-80 % – при недифференцированных новообразованиях.

Основной причиной рецидива рака щитовидной железы следует признать нерадикальность первичного хирургического вмешательства, часто не в онкологических учреждениях. Рецидивы могут возникать через длительные сроки после операции, что обусловлено биологическими особенностями рака щитовидной железы, возможностью медленного прогрессирования дифференцированных форм новообразований. Последние могут сформировать свои микроскопические очаги спустя продолжительный период времени.

При рецидиве рака щитовидной железы заболевание, как правило, протекает более злокачественно и обычно растет быстрее, чем проявление первичной опухоли. Течение болезни более агрессивно, опухоль может прорасти окружающие органы и ткани и давать соответствующую клиническую картину. Однако при РЩЖ известны случаи и медленного развития рецидивов заболевания, особенно в молодом возрасте, у женщин и при дифференцированных новообразованиях.

Поэтому у больных, оперированных по поводу РЩЖ, необходимо тщательно и в течение длительного времени следить за состоянием области щитовидной железы, зон регионарного метастазирования, а также внутренних органов (легкие) и костей. Такие больные должны систематически наблюдаться онкологом и при малейшем подозрении на рецидив или метастазы направляться в соответствующие лечебные учреждения, поскольку рецидив и регионарные метастазы РЩЖ при своевременном выявлении успешно лечатся.

Таким образом, поиск и разработка высокоинформативных, неинвазивных и сравнительно недорогих методов диагностики рецидивов рака щитовидной железы является актуальной проблемой в современной онкологии.

В литературе достаточно хорошо освещена проблема диагностики рецидивов рака щитовидной железы, однако недостаточно четко разработана семиотика местных рецидивов рака щитовидной железы и его рецидивов в регионарных лимфатических узлах шеи, в том числе и в паратрахеальной клетчатке, нет четких данных по дифференциальной диагностике послеоперационных изменений в ложе щитовидной железы и рецидивов заболевания в данной области. Необходимо отметить, что в настоящее время в зарубежной литературе не рассматриваются возможности применения ультразвуковой эластографии для диагностики рецидивов РЩЖ.

Вследствие всего вышеизложенного можно сказать, что дальнейшее изучение возможностей комплексного ультразвукового

исследования области шеи и оставшейся ткани щитовидной железы с применением новейших методик в послеоперационном периоде и при последующем динамическом наблюдении больных раком щитовидной железы является актуальной проблемой для исследования.

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

Ультразвуковая визуализация с усиленным акустическим импульсом (ARFI) - новая технология исследования деформации тканей, в которой низкочастотный акустический импульс используется для измерения механических свойств (жесткости) ткани. Импульсно-волновая и компрессионная эластография выполнялась на ультразвуковом диагностическом аппарате экспертного класса при помощи конвексного датчика. Технология импульсно-волновой эластографии (ARFI) представлена двумя методами исследования: первый метод визуализации ткани - Virtual Touch Tissue Imaging, второй метод количественного анализа ткани - Virtual Touch Tissue Quantification.

Изображения, полученные с помощью приложения Virtual Touch Tissue Imaging, представляют собой качественное серошкальное изображение относительной жесткости ткани в выбранной зоне интереса. На эластограммах светлые области соответствуют более упругой (менее жесткой) ткани, чем темные области (менее эластичные и более жесткие структуры). Однако, в отличие от ручной компрессионной эластографии, технология ARFI не зависит от силы применяемого сжатия и позволяет исследовать только зону интереса. На эластограммах, получаемых при использовании ручной компрессии, также светлые области соответствовали мягким тканям, а темные – жестким, но была возможность изменять черно-белый фон на цветной в различных вариантах.

Помимо приложения качественной визуализации Virtual Touch Tissue Imaging, технология ARFI содержит приложение для измерения численного значения скорости распространения поперечной волны в ткани - на этом принципе основана работа приложения количественного анализа жесткостных свойств тканей Virtual Touch Tissue Quantification. С её помощью возможно количественно измерить скорость распространения поперечной волны в зоне интереса, и чем жестче ткань, тем выше скорость. Данной методике дано название эластография сдвиговой волной, также допустимо название «эластометрия», так как проводится

измерение численных показателей. Для её выполнения идентифицируется анатомическая зона интереса для измерения путем наложения области интереса на традиционное серошкальное ультразвуковое изображение в виде прямоугольного окна размерами 5 на 10 мм.

Таким образом, для исследования мягких тканей шеи и рецидивов опухолей щитовидной железы могут быть применены, в общей сложности, три методики эластографии – компрессионная и ARFI эластография, а также ARFI эластометрия сдвиговой волной.

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

Известных и потенциальных рисков для пациентов не имеется.

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. Тенденции развития компрессионной соноэластографии поверхностных органов и эндосонографии в рамках стандартизации методики // Электронный журнал “Вестник новых медицинских технологий”, №2, апрель 2015, А.В. Борсуков, Т.Г. Морозова, А.В. Ковалев, О.П. Казакова, А.В. Мамашин, М.В. Смысленкова, Ю.Н. Васильева, Г.Т. Синюкова, Т.Ю. Данзанова, Е.А. Бусько, Р.И. Рахимжанова, С.А. Фазылова (рец. в РИНЦ).
2. Современные возможности диагностики рецидивов рака щитовидной железы // журнал «Ультразвуковая и функциональная диагностика», № 1.2011г, Москва, стр. 85-96., О.В. Бочкарёва, Г.Т. Синюкова (ИФ 0,252).
3. Ультразвуковая диагностика рецидивов рака щитовидной железы // «Терапевт», № 4. 2011, стр. 28-34, О.В. Бочкарёва, Г.Т. Синюкова, Е.Г. Матякин (рец. в РИНЦ).
4. Современные возможности диагностики рецидивов рака щитовидной железы (обзор литературы) // «Ультразвуковая и функциональная диагностика» № 1, 2011, стр. 85-96, О.В. Бочкарёва, Г.Т. Синюкова (ИФ 0,252).

5. Современные возможности ультразвуковой диагностики местных и регионарных рецидивов рака щитовидной железы // «Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН» 2011, Т.22, № 1, стр. 29-36, О.В. Бочкарёва, Г.Т. Синюкова, Л.А. Костякова, И.А.Пилипчук (ИФ 0,694).
 6. Современные возможности ультразвуковой диагностики рецидивов рака щитовидной железы // «Сибирский онкологический журнал» 2011, № 4(46), стр. 41-46, О.В. Бочкарёва, Г.Т. Синюкова, В.Т.Циклаури, И.А.Задеренко, А.А.Быкова, В.А.Евтушенко (ИФ 0,421).
 7. Ультразвуковая диагностика регионарных рецидивов рака щитовидной железы // Вестник хирургии имени И.И.Грекова, том.171. №4.2012., стр.58-60, Бочкарева О.В., Синюкова Г.Т., Матякин Е.Г., Костякова Л.А., Титова И.А., Циклаури В.Т (ИФ 0,300).
- 9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Целью данной клинической апробации является повышение качества диагностики местных и регионарных рецидивов рака щитовидной железы путем применения современных возможностей комплексной ультразвуковой томографии (УЗТ) с использованием эластометрии и эластографии.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

1. Разработать ультразвуковую семиотику местных рецидивов рака щитовидной железы и метастазов рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи, в том числе в паратрахеальной области и в верхнем средостении, в В-режиме и с использованием доплерографии.
2. Определить возможности дифференциальной диагностики послеоперационных изменений в ложе удаленной щитовидной железы и рецидивов заболевания в данной области с помощью комплексной УЗТ.
3. Оценить возможности и определить основные критерии ультразвуковой эластографии в диагностике местных и регионарных рецидивов РЩЖ.

4. Оценить возможности и определить основные критерии ультразвуковой эластометрии в диагностике местных и регионарных рецидивов РЩЖ с определением диапазона значений скорости сдвиговой волны в опухолево измененных тканях.
5. Определить информативность различных методик ультразвуковой томографии в комплексной диагностике рецидивов рака щитовидной железы.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В целом показатели информативности УЗИ в выявлении местных рецидивов РЩЖ по данным отечественных и зарубежных авторов составляют: чувствительность – 93,6-96%, специфичность – 90,2%, точность – 91%; а в выявлении регионарных рецидивов: чувствительность – 88-92%, специфичность – 82,2-87,8%, точность – 84,8-89%. Таким образом, у значительного числа больных после нерадикальных хирургических вмешательств, а также у пациентов с адекватным объемом ранее проведенной операции, но с развитием в последующем рецидива РЩЖ, УЗКТ позволяет выявить на фоне рубцовых и фиброзных изменений непальпируемое патологическое образование в области шеи. Ультразвуковое исследование следует считать методом выбора при решении вопроса о наличии лимфогенного метастазирования и о развитии рецидива после хирургического лечения. УЗКТ, в том числе дополненная УЗ-ТАПБ, входит в алгоритм обследования таких пациентов как в России, так и зарубежом, отличаясь высокой информативностью и помогая в ранние сроки установить диагноз и выполнить своевременно повторное радикальное оперативное вмешательство.

Полученные в нашем исследовании результаты у пациентов, оперированных по поводу рака щитовидной железы, позволяют оценить радикальность проведенного хирургического вмешательства, необходимость повторной операции, а также ее объем и характер.

Изучение эхографических критериев рецидива рака щитовидной железы, выявление метастазов в глубоких яремных, паратрахеальных, надключичных, подчелюстных лимфатических узлах, лимфатических узлах верхнего средостения, распространения процесса на окружающие органы и ткани, использование

современных методик (ультразвуковая эластография и эластометрия) способствуют целенаправленному использованию ультразвуковой томографии в диагностике рецидивов рака щитовидной железы. Эластография и эластометрия в литературе описываются лишь применительно к исследованию рака щитовидной железы, но до сих пор не рассмотрены в отношении актуальной проблемы диагностики рецидивов РЩЖ. Как и любая методика ультразвукового исследования, ультразвуковая эластография и эластометрия являются неинвазивным, неионизирующим методом диагностики, не содержит вредных воздействий на организм пациентов.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные параметры клинической апробации:

- определение размеров рецидива щитовидной железы;
- определение структуры рецидива щитовидной железы;
- измерение размеров и структуры послеоперационных изменений мягких тканей шеи;
- визуальная оценка жесткости тканей новообразований шеи и щитовидной железы, подозрительных на рецидив, с помощью проведения компрессионной и ARFI эластографии (по 10 измерений);
- измерение скорости сдвиговой волны в структуре новообразований шеи и щитовидной железы, подозрительных на рецидив (по 10 измерений).

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

Этапы проведения исследования:

- 1. Ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) мягких тканей шеи в области ложа удаленной железы или оставшейся части щитовидной железы в В-режиме в стандартных проекциях с применением линейного датчика 5-10 МГц, с оценкой структуры узловых образований, с компьютерной обработкой исходной информации.

- 2. УЗКТ мягких тканей шеи в области ложа удаленной железы или оставшейся части щитовидной железы с применением режима цветного доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК) для оценки характера васкуляризации узловых образований.
- 3. Исследование узловых образований, подозрительных на рецидив опухоли щитовидной железы, при помощи компрессионной эластографии.
- 4. Исследование узловых образований, подозрительных на рецидив опухоли щитовидной железы, при помощи ARFI эластографии.
- 5. Импульсно-волновая эластометрия узловых образований, подозрительных на рецидив опухоли щитовидной железы.
- 6. При необходимости - диагностическая пункционная биопсия узловых образований, подозрительных на рецидив опухоли щитовидной железы, под контролем УЗКТ.

Все исследования проводятся пациенту на дооперационном этапе. Статистическая обработка данных осуществляется после проведения операционного лечения и гистологического исследования удаленного образования.

Для клинического протокола разработаны следующие схемы кодирования эластограмм:

Таблица 1
Типы окрашивания рецидивов при соноэластографии

Типы окрашивания	Соноэластографическая картина	
	<i>Черно-белое изображение</i>	<i>Цветное изображение</i>
1	Серый цвет 	Зеленый цвет 
2	Черный цвет 	Красный цвет 
3	Серо-черное неоднородное окрашивание 	Мозаичное окрашивание 

		
4	Белая капсула+черное окрашивание в центре 	Желто-зеленая капсула +красное окрашивание в центре 
5	Черный ободок+белый центр 	Красный ободок+зеленый центр 

Согласно выявленным ультразвуковым эластографическим признакам, нами было выделено 4 типа окрашивания как для местных, так и для регионарных рецидивов, а также пятый тип окрашивания только для регионарных рецидивов (таблица 1).

12.3 Описание апробируемого метода

Для исследования узловых образований, подозрительных на рецидив опухоли щитовидной железы, будут применены три методики эластографии – компрессионная и ARFI эластография, а также ARFI эластометрия сдвиговой волной. Исследование ложа ЩЖ и регионарного лимфоколлектора с использованием ультразвуковой эластографии проводится в двух режимах: черно-белом кодировании и цветовом кодировании. Выявленные в В-режиме изменения будут оцениваться путем определения их эластичности. Окрашивание в черный или красный цвет соответствует повышенной жесткости образования, что является косвенным признаком его злокачественности и соответственно подтверждает диагноз рецидива РЩЖ, заподозренного при исследовании в серошкальном режиме. Изменения же, которые окрашивались в другие цвета спектра (в основном зеленый, желтый и синий, а также белый цвет), свидетельствуют о доброкачественном характере обнаруженных изменений – реактивной гиперплазии лимфатических узлов, гранулемах и других послеоперационных изменениях. Недифференцируемые от окружающих тканей изменения расцениваются как участки фиброза и неизмененные

лимфатические узлы малого размера.

Выявленные патологические образования – местные рецидивы и метастазы в лимфатических узлах, при использовании всех вышеперечисленных методик выносятся в окончательное заключение.

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

- период предоперационной диагностики, включающий комплексное обследование пациента;
- проведение хирургического лечения;
- сравнение результатов дооперационного исследования больного с операционными находками и гистологическим исследованием
- период последующего наблюдения не предусмотрен

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

В проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода входят следующие данные:

1. Информация о пациенте: ФИО, номер стационарной карты, возраст, пол, диагноз при поступлении в стационар.
2. Данные комплексного ультразвукового исследования, включающего эластографию и эластометрию с измерением основных параметров клинической апробации (п. 12.1)
3. Данные хирургического лечения основного заболевания.
4. Данные морфологического и гистологического исследования по результатам пункционной биопсии и операции

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

13.Критерии включения пациентов.

Пациенты с предположительным диагнозом рецидива рака щитовидной железы (РЩЖ), находящиеся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина: пациенты с местными рецидивами, с регионарными рецидивами и с комбинацией местного и регионарного рецидива.

14. Критерии не включения пациентов.

- пациенты, получающие лучевое лечение
- тяжелое соматическое состояние больного

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания для прекращения применения апробируемого метода).

- значительная болезненность в зоне компрессионного воздействия
- глубина узловых образований более 5 см

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Стандартная плановая медицинская помощь в рамках клинической апробации. Условия оказания помощи – госпитализация в РОНЦ им. Н.Н. Блохина

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Ультразвуковое исследование мягких тканей шеи в области ложа удаленной щитовидной железы, паренхимы оставшейся части щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, ультразвуковое исследование сосудов узловых образований, подозрительных на рецидив, пункционная биопсия узловых образований, подозрительных на рецидив, под ультразвуковым наведением.

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

Предметы снабжения: бумага – формата А4, картриджи для принтеров, гель, фотобумага для принтеров, перчатки медицинские, спирт, марля, бинты, вата, шприцы, полотенца бумажные, СД и DVD диски, пункционные иглы.

Оборудование: компьютеры, принтеры, сканер, ультразвуковой аппарат.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности

Параметры эффективности:

- чувствительность,
- специфичность,
- точность.

1. Перечень критериев дополнительной ценности.

- положительная прогностическая значимость,
- отрицательная прогностическая значимость.

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

Для оценки возможностей различных методик ультразвуковой диагностики была определена их информативность путем расчета основных показателей по приведенным формулам:

$$- \text{чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\% ,$$

$$- \text{специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛП} + \text{ИО}} \times 100\% ,$$

$$- \text{точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \times 100\% ,$$

$$- \text{положительный прогностический результат} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛП}} ,$$

$$- \text{отрицательный прогностический результат} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛО}} ,$$

где ИП – истинноположительные результаты,
ИО – истинноотрицательные результаты,
ЛП – ложноположительные результаты,

ЛО – ложноотрицательные результаты.

Достоверность выявленных различий для анализа полученных данных рассчитывалась по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95%, т.е. $p < 0,05$.

В результате выборки из историй болезни формируется база данных с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 7,0 для Windows 2007.

Чувствительность показывает, какова будет доля больных, у которых данное исследование даст положительный результат. Чем выше чувствительность теста, тем чаще с его помощью будет выявляться заболевание, тем, следовательно, он более эффективен. Поэтому их следует применять для исключения заболеваний. В силу этого высокочувствительные методы нередко называют идентификаторами, их рекомендуется применять на ранних этапах диагностического процесса, когда требуется сузить круг предполагаемых заболеваний. Определив специфичность, можно предполагать, какова доля здоровых лиц, у которых это исследование даст отрицательный результат. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается заболевание, и тем, следовательно, он более эффективен. Точность показывает, сколько всего правильных результатов получено в ходе применения данного метода исследования. Иногда этот критерий называют показателем диагностической эффективности. Положительная прогностическая значимость определяется как частота его совпадения с заболеванием и, таким образом, показывает, насколько велика вероятность наличия болезни при положительных результатах исследования. Отрицательная прогностическая значимость определяется как частота его совпадения с отсутствием заболевания. Данный критерий, таким образом, показывает, насколько велика вероятность того, что пациент здоров, если результаты исследования отрицательные.

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка материала осуществляется с применением программ Word, Excel, а также с использованием программы STATISTIKA7 (США) на персональном компьютере. Данные анамнеза, клинических проявлений, местного статуса,

исследований, операций, а также цитологических и гистологических заключений для каждого пациента были внесены в специально разработанную базу, на основе которой проводился анализ полученного материала и результатов.

Для статистического анализа данных эластографии статистическая обработка выполняется с использованием программы MedCalc, GraphPad, а также применением ROC -анализа. Количественные параметры представлены в виде максимальных, минимальных и средних значений, медианы. Точные доверительные интервалы 95% были вычислены для каждого прогнозирующего теста. Построение ROC-кривых и расчет площади под кривыми – AUROC дало возможность определить оптимальные пороговые значения при максимальной сумме чувствительности и специфичности.

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

Планируемое количество пациентов:

2016 год – 15 пациентов

2017 год – 20 пациентов

2018 год – 15 пациентов

Количество пациентов обусловлено заболеваемостью опухолями железы, частотой возникновения рецидивов опухолей щитовидной железы, средним количеством пациентов, проходящих оперативное лечение в РОНЦ по поводу рецидивов опухолей щитовидной железы, обеспечением достоверности данных в ходе клинической апробации метода, исходя из выбранных методов статистической обработки данных (см. п. 5, 21).

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту при выполнении государственного задания, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам,

непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и к затратам на содержание имущества.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, учитываются следующие группы финансовых затрат:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

В составе финансовых затрат на общехозяйственные нужды выделяются следующие группы затрат:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного Центром за счет средств, выделенных ему из федерального бюджета, а также недвижимого имущества, находящегося у Центра на основании договора аренды или безвозмездного пользования, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств федерального бюджета;
- затраты на приобретение услуг связи;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги).

Для расчета норматива затрат на оказание единицы государственной услуги используются следующие методы:

- **Нормативный** – используется для расчета норматива затрат на оплату труда и начислений на выплаты по оплате труда основного и вспомогательного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации, а также для расчета норматива затрат на приобретение материальных запасов. При применении этого метода затраты на оказание единицы услуги определяются путем умножения стоимости единицы группы затрат (рабочего времени персонала, расходных материалов) на количество единиц группы затрат, необходимых для оказания единицы услуги.

Структурный – используется для расчета нормативов затрат на общехозяйственные нужды. При применении структурного метода нормативные затраты определяются пропорционально выбранному основанию. В данном случае, затраты распределяются пропорционально затратам на оплату труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала, непосредственно принимающего участие в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации.

24.1 Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

Таблица 1

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту

Наименование затрат	Сумма (руб)
Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате работников, непосредственно связанных с оказанием помощи по протоколу ст.210	13 547,84
Затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества, используемых в рамках оказания помощи по протоколу клинической апробации ст.340	1 321,19

Иные затраты, связанные с протоколом клинической апробации	0
Иные 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)	2 709,57
Из них: ст.210 расходы на оплату труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	1 637,40
итого	17 578,60

Предварительный расчёт объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на период 2016, 2017, 2018гг.

Количество пациентов	Сумма (руб)
2016 год (15 пациентов)	263 679,00 руб.
2017 год (20 пациентов)	351 572,00 руб.
2018 год (15 пациентов)	263 679,00 руб.
Всего: 50 пациентов	878 930,00 руб.

Продолжительность 1 ультразвукового исследования с эластографией и эластометрией – 40 мин с участием заведующего отделением, 1 врача, 1 медицинской сестры, 1 санитарки

Директор ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ

Академик РАН



(Handwritten signature)

М.И. Давыдов

(Handwritten signature) 2016 г.

Приложение 1

Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) в рамках клинической апробации метода «Ультразвуковая эластография и эластометрия в диагностике рецидивов опухолей щитовидной железы» на 1 пациента

Наименование медицинской услуги	Усредненная крат-ность применения	Коэффициент частоты использования
Ультразвуковое исследование мягких тканей	2	0,5
Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов: шейные, подчелюстные, подбородочные, затылочные, околоушные с одной стороны	2	0,5
Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов надключичные с обеих сторон	1	1
Ультразвуковое исследование щитовидной железы комплексное	1	1
Ультразвуковая навигация при биопсии поверхностно расположенных органов	1	1
Ультразвуковая доплерография: исследование одного органа	1	1
Ультразвуковая эластометрия поверхностно расположенной опухоли	1	1
Ультразвуковая эластография поверхностно расположенной опухоли	1	1
Компьютерная томография шеи	1	1
Цитологическое исследование пунктатов опухолей, опухолеподобных образований мягких тканей: 2 стекла	1	1
Цитологическое исследование пунктатов лимфоузлов: 2 стекла	1	1
Гистологическое исследование удаленного новообразования желез внутренней секреции	1	1

Приложение 2
Перечень расходных материалов в рамках клинической
апробации метода «Ультразвуковая эластография и
эластометрия в диагностике рецидивов опухолей щитовидной
железы» на 1 пациента

Наименование расходного материала	Единица измерения	Кол-во на одного пациента
Система для в/в введения	Шт.	1
Периферические катетеры	Шт.	1
Шприц	Шт.	1
Гель для УЗИ	грамм	30
Бумага для УЗИ	снимок	1
Перчатки смотровые	пара	1
Диск CD-R	1	1

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода «Ультразвуковая эластография и эластометрия в диагностике рецидивов опухолей щитовидной железы»

Критерии включения пациентов.

Пациенты с предположительным диагнозом рецидива рака щитовидной железы (РЩЖ), находящиеся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина:

- пациенты с местными рецидивами,
- пациенты с регионарными рецидивами,
- пациенты с комбинацией местного и регионарного рецидива.

Критерии не включения пациентов.

- пациенты, получающие лучевое лечение,
- тяжелое соматическое состояние больного

Критерии исключения пациентов (т.е. основания для прекращения применения апробируемого метода).

- значительная болезненность в зоне компрессионного воздействия
- глубина узловых образований более 5 см

1. ФИО пациента
2. Номер истории болезни пациента
3. Возраст пациента
4. Пол пациента
5. Диагноз при поступлении в стационар
6. Результаты стандартного ультразвукового исследования с определением структуры оставшейся паренхимы щитовидной железы, наличия и локализации узловых образований, количества и размеров узловых образований, распространенности процесса на окружающие структуры и ткани, структуры лимфатических узлов шеи
7. Результаты ультразвукового исследования с применением доплеровских методик исследования с определением кровотока в оставшейся части щитовидной железы, особенностей кровотока в структуре узловых образований и лимфатических узлах шеи, распространения опухолевого процесса на магистральные сосуды
8. Результаты ультразвуковой эластографии узловых образований резецированной щитовидной железы, узловых образований в ложе удаленной железы, увеличенных лимфоузлов шеи

9. Результаты ультразвуковой эластометрии узловых образований резецированной щитовидной железы, узловых образований в ложе удаленной железы, увеличенных лимфоузлов шеи (5 измерений)
10. Результаты РКТ мягких тканей шеи
11. Результаты цитологического исследования узлового образования
12. Вид оперативного лечения
13. Результаты интраоперационной хирургической оценки опухолевого процесса
14. Результаты гистологического исследования удаленной опухоли
15. Статистическая обработка данных

г.Москва

« _____ » _____

**Информированное добровольное согласие на медицинское
(хирургическое) вмешательство в рамках протокола клинической
апробации «Ультразвуковая эластография и эластометрия в диагностике
рецидивов опухолей щитовидной железы»**

Я

« _____ » _____ рождения, зарегистрированный по адресу

даю информированное добровольное согласие на следующие виды медицинских вмешательств:

- 1) Опрос, в том числе выявление жалоб, сбор анамнеза;
- 2) Осмотр, в том числе пальпация, перкуссия, аускультация, риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия, вагинальное исследование (для женщин), ректальное исследование;
- 3) Антропометрические исследования;
- 4) Термометрия;
- 5) Тонометрия;
- 6) Неинвазивные исследования органа зрения и зрительных функций;
- 7) Неинвазивные исследования органа слуха и слуховых функций;
- 8) Исследование функций нервной системы (чувствительной и двигательной сферы);
- 9) Лабораторные методы обследования, в том числе клинические, биохимические, бактериологические, вирусологические, иммунологические;
- 10) функциональные методы обследования, в том числе электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование электрокардиограммы, спирография, пневмотахометрия, пикфлоуметрия, рэоэнцефалография, электроэнцефалография, кардиотокография (для беременных);
- 11) Рентгенологические методы обследования, в том числе флюорография (для лиц старше 15 лет) и рентгенография, ультразвуковые исследования, доплерографические исследования;
- 12) Введение лекарственных препаратов по назначению врача, в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикочно;
- 13) Медицинский массаж;
- 14) Лечебная физкультура;
- 15) Операция по переливанию крови и ее компонентов;
- 16) Хирургическое вмешательство и анестезию;
- 17) Химиотерапию
- 18) Лучевую терапию
- 19) Аутологичную трансплантацию гемопоэтических клеток

для получения мною медико-санитарной помощи в: Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Медицинским

работником

в доступной для меня форме мне разъяснены цели, методы оказания медицинской помощи, связанный с ними риск, возможные варианты медицинских вмешательств, их последствия, в том числе вероятность развития осложнений, а также предполагаемые результаты оказания медицинской помощи. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, за исключением случаев, предусмотренных частью 9 статьи 20 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст.6724; 2012, N 26, ст.3442, 3446).

Сведения о выбранных мною лицах, которым в соответствии с пунктом 5 части 3 статьи 19 Федерального закона от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" может быть передана информация о состоянии моего здоровья:

(Ф.И.О. гражданина, контактный телефон)

(подпись)

(Ф.И.О. гражданина)

(подпись)

(Ф.И.О. медицинского работника)

" "

(дата оформления)

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт Клинической и экспериментальной радиологии подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Ультразвуковая эластография и эластометрия в диагностике рецидивов опухолей щитовидной железы» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава РФ

Академик РАН



М.И.Давыдов

2016 г.