

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ**ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ВСЕРОССИЙСКОГО РЕГИСТРА**

«Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе»

PROCEEDINGS OF ALL-RUSSIAN REGISTER

«Genetic factors of thrombosis risk among people living in Russian Federation; clinical phenotyping and thromboprophylaxis of thromboembolic complications in ontogenesis»

А. П. Момот, Е. В. Ройтман, В. А. Елыколов, П. В. Свириг, И. А. Ольховский, П. А. Жарков, Н. Н. Кузнецов, Л. П. Цыпкина, Г. В. Сердюк, А. В. Федоров, М. Л. Филиппенко, У. А. Боярских, В. А. Плюшкин, В. В. Шкрябунова, Ю. Ф. Лобанов

Главный исследователь: Момот Андрей Павлович.

Координатор: Ройтман Евгений Витальевич.

Главный исследовательский центр: ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России.

Соисследователи:

1. ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва.
2. Алтайский филиал ГНЦ РАМН, Барнаул.
3. Красноярский филиал ГНЦ РАМН, Красноярск.
4. Самарский филиал ГНЦ РАМН, Самара.
5. Рязанский филиал ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Рязань.
6. Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск.
7. ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул.
8. Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск.
9. Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород.
10. Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург.
11. Уральская государственная медицинская академия, Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург.
12. Детский центр онкогематологии ГУЗ «ДККБ», Краснодар.

База регистра: ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва.

Ориентировочная таблица участников исследования

Регион	Название Центра	Участники	Контакты
Москва	ФГУ ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России	Румянцев Александр Григорьевич (директор центра, член-корр. РАМН, профессор)	Ройтман Евгений Витальевич roitman@hemostas.ru Свириг Павел Вячеславович pavel_svirin@inbox.ru

Регион	Название Центра	Участники	Контакты
Барнаул	Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, Алтайский государственный медицинский университет	Момот Андрей Павлович (директор филиала, руководитель ЦНИЛ АГМУ), Мамаев Андрей Николаевич (зав. лабораторией патологии гемостаза, с. н. с.), Цыпкина Людмила Петровна (с. н. с.), Сердюк Галина Валентиновна (старший исследователь, с. н. с.)	656024 Барнаул, ул. Ляпидевского, 1 Краевая консультативная поликлиника, Краевой центр по диагностике и лечению патологии гемостаза xyzan@yandex.ru
Екатеринбург	Уральская государственная медицинская академия, Областная детская клиническая больница (ОДКБ) № 1	Вершинина Галина Александровна (зав. лабораторией гемостаза ОДКБ), Ковтун О. П. (проректор по науке УГМА, д. м. н., профессор), Боярский С. Н. (главный врач ОДКБ № 1, к. м. н.)	Екатеринбург Кузнецов Николай Николаевич 8-906-807-11-31 (моб.) (343) 216-25-22 (раб.) odrb1@mail.ru niknik@e1.ru
Краснодар	Детский центр онкогематологии ГУЗ «ДККБ»	Лебедев Владимир Вениаминович (главный детский онкогематолог департамента здравоохранения Краснодарского края, заведующий детским центром онкогематологии)	350007 Краснодар, площадь Победы, 1 (861) 268-53-75 (раб.) 8-909-456-39-33 (моб.) hematolog@rambler.ru
Красноярск	Красноярский филиал Гематологического научного центра РАМН	Ольховский Игорь Алексеевич (директор филиала)	Красноярск (3912) 51-02-21 (раб.) http://hemcenter.krasgm.ru krashemcenter@mail.ru
Новосибирск	Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН	Власов Валентин Викторович (директор института), Филипенко Максим Леонидович (старший исследователь)	630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8 (383) 330-72-41 8-913-921-73-92 (моб.)
Новосибирск	Новосибирский государственный медицинский университет	Поспелова Татьяна Ивановна (д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, главный гематолог)	279-94-06 (раб.) (383) 214-77-59 post@sibznleip.ru
Нижний Новгород	Нижегородская областная детская клиническая больница	Шамардина Анастасия Вячеславовна	8-910-895-14-68 (моб.) shav@det.nnov.ru
Рязань	Рязанский филиал ФГУ ФНКЦ ДГОИ Минздрава России	Морщакова Елена Федоровна (директор филиала)	390029 Рязань, ул. Строителей, 5В 8-091-298-68-64
Санкт-Петербург	Детская городская больница № 1, отделение онкологии, гематологии и химиотерапии	Бойченко Эльмира Госмановна	(812) 735-49-81 (раб.) boychenko_elmira@dgb.spb.ru
Самара	Самарский филиал Гематологического научного центра РАМН	Давыдкин Игорь Леонидович (директор филиала, д. м. н., профессор)	2767845 (доб. 5-97) (раб.) 8-927-267-17-76 (моб.) dagi2006@rambler.ru

Таблица баз хранения биологического материала

Регион	Название учреждения	Участники	Контакты
Москва	Центральная станция переливания крови	Директор станции, заведующий отдела хранения	125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 14, корп. 2
Новосибирск	Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН	Филипенко Максим Леонидович (лаборатория фармакогенетики)	630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8 (383) 330-72-41 8-913-921-73-92 (моб.)

Содержание**I. Вводная часть.**

1. Введение.
2. Цель исследования.
3. Задачи исследования.
4. Дизайн исследования.

II. Исследовательская часть.

1. Алгоритм исследования.
2. Включение центра.
 - A. Требования к региональному центру.
 - B. Задачи регионального центра.
 - B. Региональные базы хранения биологического материала.
 - Требования к базе хранения биологического материала (банк ДНК).
 - Обязанности базы хранения биологического материала.
3. Отбор кандидатов.
 - A. Характеристика групп обследуемых.
 - B. Кандидаты на обследование.
 - B. Критерии включения в исследование.
 - Совершеннолетние участники исследования.
 - Несовершеннолетние участники исследования.
 - Г. Критерии исключения из исследования.
4. Работа с обследуемыми.
5. Анализ материала.
 - A. Преаналитический этап.
 - Алгоритм работы с биологическим материалом (кровь) в зависимости от возможностей транспорта.
 - Общие требования к организации получения биологического материала.
 - Общие требования к обследуемому.
 - Генетический анализ.
Генетический анализ образца слизистой (буккальный соскоб).
Кровь и ее клеточная составляющая.
Пуповинная кровь.
 - Коагулологический скрининг.
 - Гомоцистеин.
 - B. Аналитический этап.
 - Генетический анализ.
 - Коагулологический скрининг.
 - Гомоцистеин.

В. Постаналитический этап.

6. Организация работы с полученной информацией и формирование регистра. Взаимодействие центров.

А. Алгоритм взаимодействия.

Б. Работа с информацией.

- Доступ к данным.
- Шифрование данных.
- Правила шифрования идентификационных данных.

В. Формирование региональных баз хранения биологического материала.

- Требования к оборудованию базы хранения биологического материала.
- Технические требования к организации хранения биологического материала.
- Доступ к базам хранения биологического материала.

Г. Формирование единой базы данных и регистра.

III. Приложения.

Приложение 1. Форма информированного согласия кандидата на участие в Исследовании.

Приложение 2. Форма информированного согласия кандидата на участие в Исследовании (для родителей).

Приложение 3. Анкета участника исследования.

Приложение 4. Анкета участника исследования (для родителей).

Приложение 5. Информация для участников исследования (несовершеннолетние участники).

Приложение 6. Анкета центра-кандидата и регионального банка хранения биологического материала.

Приложение 7. Основные регламентирующие документы.

Приложение 8. Заключение центрального этического комитета.

Сокращения и определения

БСК — банк стволовых клеток.	СЗРП — синдром задержки развития плода.
БТА — бедная тромбоцитами плазма.	СПМ — станция переливания крови.
ВТО — венозные тромбозмболические осложнения.	ТЭЛА — тромбозмболия легочной артерии.
КОК — комбинированные оральные контрацептивы.	ФПН — фетоплацентарная недостаточность.
ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция.	ЭДТА — этилендиамидтетраацетат.
	ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Введение

Начиная с 60-х годов прошлого века, ведутся активные поиски причин наследственных тромбофобических заболеваний. В 1965 г. Egeberg впервые описал случай тромбоза у пациента с отягощенным семейным анамнезом и определил роль дефицита антитромбина в развитии наследственных тромбофобических заболеваний. С этого времени ведутся активные работы по поиску причин, вызывающих патологическое тромбообразование. С развитием молекулярной генетики стало возможным картировать гены тех или иных белков, участвующих в процессах свертывания. К настоящему времени известно более 200 генетических факторов, играющих роль в развитии наследственных тромбофилий. На сегодняшний день доказано лишь несколько установленных причин наследственной тромбофилии: дефицит антитромбина, наследственный дефицит протеинов С и S, мутация фактор V Лейден, мутация протромбина (20210 G->A). Причем роль этих мутаций показательна лишь для взрослых пациентов.

В литературе опубликовано мало данных, характеризующих наследственные факторы риска в развитии тромбозов у детей, хотя проблемы ранних тромбофобических эпизодов уже не являются казуистикой. Есть основания полагать, что степень риска при носительстве тромбогенных мутаций и полиморфизмов у детей и взрослых различается в соответствии с возрастом. На сегодняшний день в России не проведено ни одного крупного популяционного исследования распространенности тромбогенных полиморфизмов ни у взрослых, ни у детей. К настоящему времени отсутствует единый национальный регистр пациентов, перенесших тромбоз, имеющих врожденные факторы тромбогенного риска.

Подключение специалистов к этой программе в различных регионах РФ даст возможность провести такое исследование. Анализ влияния тромбогенных полиморфизмов в отдельных группах позволит выделить лиц с высоким риском развития тромбофобических заболеваний в молодом возрасте и предопределить тактику тромбопрофилактики, а также своевременно дать рекомендации относительно режима, диеты и образа жизни. Перспективным является обследование девушек пубертатного и препубертатного периода. Как известно, терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) повышает риск тромбофобических заболеваний, особенно у носителей тромбогенных мутаций. Разработка критериев оценки степени риска тромбофобических осложнений при данной терапии позволит снизить частоту тромбозов у женщины, получающих КОК.

Последние годы наблюдаются активные попытки создания и внедрения паспортов здоровья, позволяющих селективно, в зависимости от степени риска той или иной патологии, распределять силы и средства профилактической медицины. Исследования распространенности тромбогенных полиморфизмов, а также анализ риска развития тромбофобических эпизодов позволит более эффективно работать в сфере предупреждения тромбоз-ассоциированных заболеваний.

Таким образом, распространенность и роль различных видов тромбогенных полиморфизмов и их комбинаций у взрослых и, тем более, у детей в настоящее время освещена недостаточно и требует дальнейших исследований в данном направлении.

2. Цель исследования

Изучить распространенность тромбогенных полиморфизмов и их комбинаций в популяции граждан РФ и на этой основе создать национальный регистр и комплексную систему профилактики тромбоэмболических осложнений.

3. Задачи исследования

1. Провести исследование носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов у лиц, являющихся гражданами РФ, проживающих в регионах — участниках исследования.
2. На основе анкетирования проанализировать фенотипические проявления тромбозов у обследованных — носителей и без носительства тромбогенных аллельных полиморфизмов.
3. Изучить распространенность протромботических мутаций у лиц с развившимися тромбозами и ассоциированных с ними состояний (синдрома потери плода, ТЭЛА, инсульты и инфаркты органов) и без проявлений тромбоза.
4. Создать национальный регистр носителей протромботических мутаций и пациентов с тромбозами.
5. Разработать модель паспорта носителя мутаций и аллельных полиморфизмов, предрасполагающих к тромбозу.
6. Создать методологию ранней профилактики фенотипических проявлений тромбоза при врожденных факторах тромбогенного риска.

4. Дизайн исследования

Открытое популяционное межцентровое исследование распространенности носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов у жителей РФ с последующим созданием регистра
Данное исследование будет включать в себя:

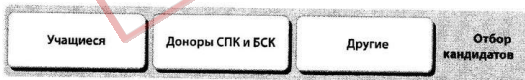
- 1) анкетирование кандидатов; сбор и транспортировку биологического материала в региональные лабораторные базы, официально заявленные в исследовательской группе;
- 2) выполнение лабораторных исследований и передачу полученных данных по центрам — участникам Исследования; включение полученных данных в общий регистр;
- 3) анализ и публикацию результатов исследований; ведение персонализированной базы данных по кандидатам на протяжении жизни; разработку методических рекомендаций.

II. ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ЧАСТЬ

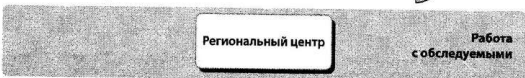
1. Алгоритм исследования

Включение центра

Ознакомление с документацией, протоколом исследования и т.п.



Привлечение кандидатов на обследование, разъяснительная работа





2. Включение регионального центра в исследование

А. Требования к региональному центру

Главный исследовательский центр предоставляет центру-кандидату весь пакет необходимых документов и собственно Протокол исследования. Ответственный исследователь центра-кандидата заполняет предложенную ему анкету и направляет ее главному исследователю. Анализируя данные анкеты (приложение 6), главный исследователь руководствуется требованиями к центру-кандидату и принимает решение о включении или невключении центра-кандидата в проводимое межцентровое Исследование.

Условием включения организации в межцентровое исследование является готовность к выполнению всех нижеперечисленных требований:

- 1) наличие необходимого пакета документов, регламентирующих медицинскую деятельность данного центра, необходимых для реализации целей и задач данного исследования;
- 2) возможность организации сбора, обработки и хранения исследуемого материала и результатов лабораторных анализов;
- 3) возможность текущей работы с пациентами, участвующими в исследовании, и с базами данных;
- 4) возможность обеспечения конфиденциальности полученной в процессе работы информации;
- 5) наличие доступа к самостоятельному набору материала.

Б. Задачи и обязанности регионального центра

1. Определение групп обследуемых людей согласно целям и задачам настоящего Протокола.
2. Контакт с уполномоченной лабораторией и получение информации по преаналитическим процедурам, заключение договора о сотрудничестве с участвующей в работе лабораторией, определение порядка финансирования работ, обеспечение транспортировки биологического материала в лабораторию (по согласованию).
3. Получение добровольного информированного согласия совершеннолетнего испытуемого (приложение 1) или родителей (законного представителя) ребенка (приложение 2) на проведение исследования. Никакие действия в отношении конкретного пациента не могут быть проведены до подписания информированного согласия.
4. Анкетирование участников исследования.
5. Сбор биологического (генетического) материала, обеспечение его обработки и хранения в соответствии с этическими и правовыми нормами, а также Протоколом исследования.
6. Просветительская работа среди тестируемых, а также их родителей (для несовершеннолетних участников). Организация школы профилактики тромбозов.
7. Обеспечение возможности получения результатов обследования испытуемыми или (в случае несовершеннолетия) их законными представителями в срок не более 3 месяцев со дня получения биологического материала для анализа.
8. Внесение информации в регистр в соответствии с протоколом. Старший исследователь отвечает за точность переданной информации.
9. При наличии показаний — организация дополнительного клинико-лабораторного обследования и консультирования обследованных кандидатов с привлечением при необходимости Центров здоровья и узких специалистов (педиатра, кардиолога, невропатолога, эндокринолога, акушера-гинеколога, сосудистого хирурга).

Ведущий/старший исследователь несет ответственность за выполнение протокола, этических и правовых норм при проведении исследования в закрепленном за ним регионе.

В случае нарушения любого из перечисленных пунктов центр будет исключен из исследования.

Региональный центр может самостоятельно выйти из Исследования, однако при этом он обязан предоставить Главному исследователю все данные, полученные в процессе проведенных работ.

В. Региональные базы хранения биологического материала

Региональные базы хранения биологического материала выбираются региональными центрами на основании требований Протокола и предлагаются к рассмотрению главному исследователю.

На основании анкетных данных, предоставленных региональным центром, главный исследователь принимает решение о возможности включения базы хранения в Исследование. В случае соответствия критериям протокола, по решению главного исследователя, база хранения регистрируется в соответствующем приложении протокола. Согласно Протоколу и /или дизайну Исследования, база хранения биологического материала работает непосредственно с образцами биологического материала в соответствии с перечисленными ниже требованиями.

Требования к базе хранения биологического материала (банк ДНК):

- 1) наличие специального оборудования (низкотемпературного холодильника, $t -70^{\circ}\text{C}$);
- 2) наличие уполномоченного лица, обеспечивающего хранение, учет и защиту от утери биологического материала;
- 3) удаленность от регионального центра не должна превышать 1000 км.

Обязанности базы хранения биологического материала:

- 1) обеспечивать хранение и защиту биологического материала в соответствии с положениями Протокола;
- 2) по поручению главного исследователя предоставлять биологический материал уполномоченным лицам.

3. Работа с пациентами. Отбор кандидатов на обследование

А. Характеристика групп обследуемых:

- 1) группы обследуемых должны представлять популяционный срез;
- 2) региональный центр не должен проводить отбор и формирование кандидатов по медицинским или этническим признакам;
- 3) обследование больших (более 50 человек) групп.

Б. Кандидаты на обследование:

- 1) доноры станций переливания крови регионов-участников;
- 2) доноры региональных банков стволовых клеток;
- 3) учащиеся образовательных учреждений регионов-участников, а также дети других групп;
- 4) граждане с подтвержденным фактом тромбозов, наблюдаемые в лечебно-профилактических учреждениях, в том числе:
 - дети, имеющие в анамнезе родственников I-ой и II-ой степени родства со случаями венозных, артериальных тромбозов и тромбоемболий в возрасте до 50 лет;
 - дети, имеющие эпизоды ВТО с локализацией в мозговых, брыжеечных, печеночных и почечных венах, венах портального бассейна;
 - женщины и их дети с эпизодом ВТО, возникшим во время беременности, в послеродовом периоде или во время приема оральных контрацептивов, гормональной терапии, неудач ЭКО, протокола стимуляции суперовуляции;
 - женщины и их дети с антенатальной гибелью плода в анамнезе во время второго или третьего триместра беременности;
 - женщины и их дети с синдромом потери плода, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжелыми формами гестоза, ФПН, СЗРП II–III ст.;
 - женщины и их дети с неоднократными тромбофлебитическими осложнениями имплантированных внутрисосудистых линий;

— женщины и их дети, имеющие нетипичное фульминантное течение критических состояний, резистентное к проводимой терапии.

5) Другие.

Набор участников осуществляется региональными центрами согласно критериям включения и требованиям к характеристике групп обследуемых.

В. Критерии включения в исследование

Совершеннолетние участники исследования:

- 1) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в Исследовании (приложение 1);
- 2) гражданство РФ.

Несовершеннолетние участники исследования:

- 1) наличие подписанной родителями/законными опекунами формы информированного согласия на участие ребенка в Исследовании (приложение 2);
- 2) гражданство РФ.

Г. Критерии исключения из исследования:

- 1) отсутствие подписанной формы информированного согласия на участие в Исследовании или (для несовершеннолетних) отсутствие подписанной родителями/законными опекунами формы информированного согласия на участие ребенка в Исследовании (приложения 1 и 2);
- 2) отсутствие гражданства РФ.

Д. Организация работы с пациентами

Работа в организованных коллективах и учреждениях:

- 1) при работе в организованных коллективах и учреждениях получается официальное, оформленное в письменном виде разрешение администрации на согласие в проведении исследования;
- 2) при работе в организованных детских коллективах дополнительно необходимо получение письменного разрешения от руководителя местного органа образования;
- 3) независимо от наличия разрешения, получение информированного согласия у каждого предполагаемого участника или его законного представителя является обязательным;
- 4) недопустимо проведение исследования в учреждениях социального надзора — детских домах, интернатах, психиатрических санаториях и клиниках.

4. Непосредственная работа с пациентами

При работе с конкретным пациентом исследователь обязан на первом этапе проинформировать его или его родителей о целях и задачах исследования, его организационных вопросах. Пациентам предоставляется пакет документов, в состав которого входят форма «информация для участников исследования» и форма информированного согласия.

Проведение дополнительных собраний, чтение лекций и иные способы ознакомления кандидатов с проблематикой исследования приветствуются, однако остаются на усмотрение

регионального центра. Обязательно предоставление открытой информации по исследованию в наиболее доступной и понятной для кандидатов форме.

Получение биологического материала и все остальные действия в соответствии с протоколом исследования проводятся только после подписания информированного согласия.

После получения информированного согласия пациенту (его родителям) предоставляется анкета участника (приложение 3 и 4), а также информация для несовершеннолетних (приложение 5).

В определенную ранее дату и время производится отбор биологического материала у кандидатов, давших согласие на исследование. С этого момента кандидаты становятся участниками исследования.

Согласно правилам шифрования производится кодирование контейнеров с биологическим материалом.

Примечание: количество времени, необходимое для ознакомления и принятия решения кандидатами на обследование, данным протоколом не регламентируется, однако интервал времени между раздачей информационных пакетов и отбором биологического материала желательно свести к минимуму.

Результаты анализа должны быть предоставлены пациенту не позднее, чем через 3 месяца после получения материала для исследования.

Порядок выдачи результатов определяет старший исследователь.

Выдавать результаты анализа можно только пациенту или его родителям. Выдача результатов третьим лицам возможна только по письменному заявлению пациента или родителей, написанному в присутствии исследователя совершеннолетним представителям пациента при наличии паспорта или другого удостоверения личности. Возможность отсылки результатов письмом или факсом, сообщения результатов по телефону, предоставление информации другими обезличенными способами необходимо оговорить в письменном виде за подписью пациента или его родителей в присутствии исследователя.

Пациент может отказаться от участия в исследовании на любом этапе до времени отправки образцов в лабораторию. В этом случае полученный для исследования материал должен быть уничтожен. Однако после получения результатов анализов последние должны быть внесены в регистр.

5. Работа с биологическим материалом

Отбор биологического материала осуществляется квалифицированным, уполномоченным в рамках Исследования персоналом, имеющим действующие сертификаты профессиональной подготовки и практический опыт данных манипуляций у взрослых или детей, соответственно. Характер материала, требования к его хранению, условия транспортировки определяются лабораторией, с которой планирует работать региональный центр.

Исследование предусматривает использование следующих источников биологического материала:

1. Цельная кровь или лейкоцитарная фракция.

Консервант: для проведения генетического обследования и исследования уровня гомоцистеина — ЭДТА или без консерванта; для проведения коагулологического исследования — натрия цитрат 0,129 М.

Необходимое для генетического обследования количество материала: 5 мл цельной крови или 1 мл лейкоцитарной фракции.

Необходимое для коагулологического обследования количество материала: 5 мл цельной крови.

Необходимое количество материала для исследования уровня гомоцистеина: 2 мл цельной крови.

2. Слизистая внутренней поверхности щеки.

Биологический материал может быть получен как методом буккального соскоба, так и методами смыва или «плевка». Количество материала, а также консервант зависят от способа получения материала и определяются производителем набора для отбора материала.

Материал, полученный при буккальном соскобе, может быть использован только с целью генетического анализа.

Кровь может служить источником следующих составляющих:

- 1) плазмы, необходимой для настоящего и последующего коагулологического и биохимического исследований;
- 2) клеточной массы, предназначенной для настоящего и последующего генетического анализа.

Основными требованиями к работе с биологическим материалом являются обеспечение «чистоты» пробы и максимально возможное исключение контаминации, обеспечение сохранности материала. Для этого выполняются следующие условия:

- 1) отбор материала осуществляется посредством одноразовых устройств промышленного производства; буккальный соскоб осуществляется одноразовой петлей/палочкой;
- 2) размер иглы должен соответствовать возрасту/диаметру пунктируемой вены;
- 3) при работе с капиллярной кровью рекомендуется после каждого отбора менять перчатки;
- 4) для получения проб крови допускается использование только вакуумных пробирок (вакутейнеров) с заданным количеством консерванта. Не допускается использование многоразовых пробирок с добавлением консерванта вне заводских условий. Не допускается использование поврежденных (в том числе пробирки со стертými этикетками), мутных, а также нестандартизированных пробирок. В процессе отбора крови не допускается вскрытие пробирок;
- 5) отбор проб крови осуществляется из доступной периферической вены;
- 6) отбор крови в пробирку осуществляется строго до контрольной линии;
- 7) маркировка каждого контейнера (пробирки, листа) проводится персоналом непосредственно перед получением материала у конкретного пациента. Не допускается маркировка контейнеров одновременно нескольких пациентов, маркировка до начала анализов или после отбора проб. Такой порядок позволит максимально избежать путаницы при отборе проб крови более чем у одного пациента.

Порядок формирования маркировки биологического материала: шифр пациента состоит из 2 номеров:

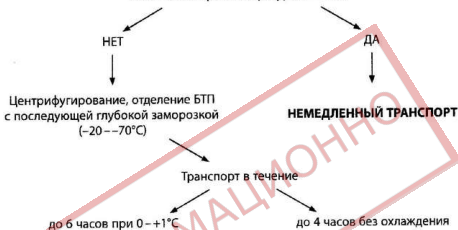
- 1) номер регионального центра (сообщается региональному центру после включения его в исследование);
- 2) номер пациента (присваивается в региональном центре).

А. Преаналитический этап

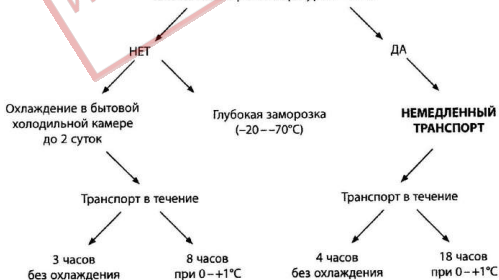
Алгоритм работы с биологическим материалом (кровь) в зависимости от возможностей транспорта

ПЛАНИРУЕТСЯ ЛИ ПРОВЕДЕНИЕ КОАГУЛОГРАММЫ?Если **да**, то:

Возможно ли доставить биологический материал в течение 3 часов без охлаждения или 4 часов при температуре 0 – +1°C?

Если выполнение коагулограммы **не планируется**, то:

Возможно ли доставить биологический материал в течение 3 часов без охлаждения или 12 часов при температуре 0 – +1°C?



Общие требования к организации получения биологического материала:

- 1) отбор биологического материала осуществляется квалифицированным, уполномоченным в рамках Исследования персоналом, имеющим действующие сертификаты профессиональной подготовки и практический опыт данных манипуляций у взрослых или детей, соответственно;
- 2) отбор крови осуществляется посредством одноразовых устройств для отбора крови промышленного производства, по необходимости оборудованных специальным переходником в зависимости от типа пробирки; буккальный соскоб осуществляется одноразовой петлей/палочкой;
- 3) размер иглы должен соответствовать возрасту/диаметру пунктируемой вены;
- 4) пробирки для отбора крови должны быть предварительно промаркированы в соответствии с заданным шифром;
- 5) для получения проб крови допускается использование только вакуумных пробирок (вакутейнеров) с заданным количеством консерванта. Не допускается использование многоразовых пробирок с добавлением консерванта вне заводских условий. Не допускается использование поврежденных (в том числе пробирки со стертými этикетками), мутных, а также нестандартизированных пробирок. В процессе отбора крови не допускается вскрытие пробирок;
- 6) отбор проб крови осуществляется из доступной периферической вены;
- 7) отбор крови в пробирку осуществляется строго до контрольной линии;
- 8) правила отбора крови на фильтровальную бумагу «сухие пятна крови» аналогичны «Правилам отбора на сухие пятна крови при генетическом мониторинге новорожденных на моногенные заболевания».

Общие требования к обследуемому:

- 1) наличие подписанного информированного согласия;
- 2) гражданство РФ;
- 3) возможность заполнения анкеты самим кандидатом или его совершеннолетними законными представителями.

Генетический анализ**Генетический анализ образца слизистой (буккальный соскоб)****Требования к обследуемому:**

- 1) отсутствие острых и хронических воспалительных и /или инфекционных заболеваний полости рта;
- 2) отсутствие доброкачественных/злокачественных новообразований слизистой полости рта;
- 3) явления мукозита слизистой полости рта;
- 4) отбор осуществляется не ранее чем через час после приема пищи, чистки зубов, курения или кормления ребенка. Необходимо оградить ребенка от сосания пальцев, сосок, игрушек хотя бы в течение получаса до момента отбора материала.

Методика отбора материала:

- 1) используются одноразовые системы получения буккального эпителия;
- 2) тщательно вымойте и высушите руки;
- 3) осторожно, держась только за основание, извлеките палочку для соскоба;
- 4) энергичными крутящими и смазывающими движениями соберите соскоб со слизистой внутренней поверхности щеки;

- 5) поместите палочку в контейнер, плотно закрутите/защелкните основание палочки в контейнере или сделайте так, как написано в инструкции (зависит от производителя).

Методика хранения материала:

- 1) методика хранения материала зависит от используемого набора/производителя;
- 2) использование специализированного консерванта (может поставляться с набором для получения буккального соскоба) позволяет содержать биологический материал при комнатной температуре в течение 2 лет;
- 3) срок хранения биологического материала в герметичном контейнере при отсутствии консерванта — 1 месяц при комнатной температуре; по истечении данного срока ДНК должна быть изолирована/фиксирована;
- 4) возможно первичное замораживание биологического материала в контейнере на срок до 2–3 лет, однако рекомендована химическая консервация биологического материала на срок до 11 лет (FTA). Срок хранения биологического материала определяется производителем.

Требования к транспорту материала:

- 1) транспорт биологического материала в одноразовых наборах для получения буккального соскоба может осуществляться посредством почтовой пересылки/курьером или доставляться в лабораторию самостоятельно обследуемыми или другими лицами в срок, не превышающий 20 дней. Предпочтительна немедленная транспортировка биологического материала в лабораторию после отбора образца;
- 2) в процессе транспортировки не допускается нарушение целостности контейнеров;
- 3) в случае предварительной заморозки биологического материала образцы доставляются в лабораторию в течение срока, позволяющего соблюсти 3-часовой интервал без охлаждения или 18 часовой интервал при охлаждении до температуры 0 – +1°C (тающий лед).

Кровь и ее клеточная составляющая

Требования к обследуемому:

- 1) отбор проб крови может быть осуществлен в любое время суток вне зависимости от приема пищи;
- 2) не допускается отбор крови у лиц с лейкопенией менее 1,5 тыс./мкл крови;
- 3) отсутствие гемотрансфузий на протяжении последних 6 месяцев;
- 4) не допускается отбор крови у лиц, получающих препараты гепарина (НМГ/НФГ).

Методика отбора материала:

Отбор проб крови осуществляется в соответствии с общими требованиями получения биологического материала.

Методика хранения материала:

- 1) предпочтительна немедленная транспортировка биологического материала в лабораторию;
- 2) при невозможности соблюдения 3-часового интервала от момента получения проб до момента лабораторного анализа необходимо произвести охлаждение биологического материала в условиях бытовой холодильной камеры до 2 суток.

Региональный центр выполняет работу по выделению фракции лейкоцитов из крови, маркировку биоматериала и его хранение в замороженном состоянии до транспортировки в лабораторию.

Требования к транспорту материала:

- 1) при предварительном охлаждении в бытовой холодильной камере до 2 суток возможно транспортировать биологический материал в течение 3 часов без охлаждения или 8 часов при температуре $0 - +1^{\circ}\text{C}$;
- 2) в случае предвартельной глубокой заморозки биологического материала ($-20 - -70^{\circ}\text{C}$) образцы доставляются в лабораторию в течение срока, позволяющего соблюсти 4-часовой интервал без охлаждения или 18 часовой интервал при охлаждении до температуры $0 - +1^{\circ}\text{C}$.

Пуповинная кровь

Методики получения, хранения и транспортировки материала будут определены в дополнительном приложении.

Для сокращения объема необходимого биологического материала для генетического исследования возможно использование лейкоцитарного слоя, полученного при центрифугировании крови, предназначенной для коагулологического исследования.

После центрифугирования осадок переносится в 1,5 мл пробирки (Эппендорф) и направляется в лабораторию. Хранение и транспорт материала осуществляется согласно правилам, предусмотренным для преналитического этапа генетического исследования крови.

Коагулологический скрининг при наличии показаний в соответствии с Протоколом**Методика отбора материала:**

- 1) отбор крови осуществляется квалифицированным, уполномоченным в рамках Исследования персоналом, имеющим действующие сертификаты профессиональной подготовки и практический опыт данных манипуляций у взрослых или детей, соответственно;
- 2) отбор проб крови осуществляется посредством устройств для отбора крови;
- 3) размер иглы должен соответствовать возрасту/диаметру пунктируемой вены;
- 4) пробирки для отбора крови должны быть предварительно промаркированы в соответствии с заданным шифром;
- 5) для получения проб крови допускается использование только вакуумных пробирок (вакутейнеров) с заданным количеством консерванта. Не допускается использование многоразовых пробирок с добавлением консерванта вне заводских условий. Не допускается использование поврежденных (в том числе пробирки со стертыми этикетками), мутных, а также нестандартизированных пробирок. В процессе отбора крови не допускается вскрытие пробирок;
- 6) отбор проб крови осуществляется из доступной периферической вены;
- 7) не допускается наложение жгута более чем на 1 минуту;
- 8) не допускаются повторные пункции одной периферической вены; при первой неудачной попытке выбирается другая вена или та же вена, однако место повторной пункции должно отстоять минимально на 5 см;
- 9) отбор крови в пробирку осуществляется строго до контрольной линии;
- 10) для коагулологического обследования не допускается встряхивание пробирок с биологическим материалом. Для равномерного перемешивания крови и консерванта используются плавные скручивающие движения ладонями, приводящие к ротации пробирки вокруг собственной оси, после чего образцы транспортируются в соответствии с требованиями в зависимости от вида анализа.

Методика хранения материала:

- 1) предпочтительна немедленная транспортировка биологического материала в лабораторию гемостаза;

- 2) при невозможности соблюдения 3-часового интервала от момента получения проб до момента лабораторного анализа необходимо произвести замораживание биологического материала. Для замораживания биологического материала необходимо предварительное центрифугирование (3000 об./мин., 7 минут) и отбор БТП с последующей быстрой заморозкой в соответствии с требованиями по хранению биологического материала.

Требования к транспорту материала:

- 1) транспорт материала осуществляется в максимально короткий (до 3 часов) срок при отсутствии системы охлаждения;
- 2) транспорт материала осуществляется в срок до 4 часов при наличии системы охлаждения, поддерживающей постоянную температуру $0 - +1^{\circ}\text{C}$;
- 3) при предварительной заморозке материала транспорт осуществляется в максимально короткий (до 4 часов) срок при отсутствии системы охлаждения;
- 4) при предварительной заморозке материала транспорт осуществляется в срок до 6 часов при наличии системы охлаждения, поддерживающей постоянную температуру $0 - +1^{\circ}\text{C}$.

Гомоцистеин

Требования к обследуемому

Методика отбора материала

Методика хранения материала

Требования к транспорту материала

Учреждение, ответственное за пробоподготовку, выбирается с учетом возможности соблюдения правил хранения биологического материала. Таким учреждением может служить как собственно лаборатория, так и региональный банк хранения биологического материала. Однако предпочтительно, чтобы разделение поступающего материала осуществлялось в лаборатории, выполняющей коагулологическое исследование, что связано с короткими сроками транспортировки образцов для коагулологического исследования. Целью проводимых на данном этапе работ является распределение биологического материала на 2 группы:

- 1) биологический материал, необходимый для текущего лабораторного анализа;
- 2) биологический материал, необходимый для хранения и последующего лабораторного анализа.

При поступлении в лабораторию цельной крови предварительный этап включает в себя центрифугирование с последующим отделением плазмы от всего биологического материала. Следующим этапом является отделение необходимого, в рамках настоящего (текущего) исследования, количества плазмы и клеточного материала с последующим немедленным проведением необходимого лабораторного анализа. Остальная часть подготовленного биологического материала распределяется по 1,5 мл пробиркам (типа Эпшендорф) и транспортируется в региональную базу хранения биологического материала. При подготовке транспортировки проб в региональную базу хранения пробирки с клеточными элементами и плазмой нумеруются, на каждой пробирке ставится код пробы, назначенный в процессе отбора. Пробирки группируются в закрывающиеся пакеты в соответствии с видом материала и объединяются общим конвертом/пакетом, который заклеивается. Таким образом, на каждого обследуемого имеется пакет с кодом пробы, в котором

содержатся разделенные по пакетам 1,5 мл пробирки с плазмой и клеточными элементами. Такой заклеенный конверт/пакет транспортируется в базу хранения биологического материала. При невозможности скорейшей (в пределах 1 часа в условиях таящего льда) транспортировки биологического материала в региональную базу хранения биологического материала, данные пробы замораживаются при -20°C (идеально: при -70°C) и содержатся в лаборатории не менее 12 часов. По истечении 12-часового периода транспорт осуществляется в максимально короткий (до 2 часов) срок при отсутствии системы охлаждения. При предварительной заморозке материала транспорт осуществляется в срок до 6 часов при наличии системы охлаждения, поддерживающей постоянную температуру $0 - +1^{\circ}\text{C}$. Алгоритм работы с биологическим материалом в зависимости от возможностей транспорта освещен выше.

Б. Аналитический этап

Генетический анализ

Список исследуемых полиморфизмов:

- 1) фактор V Лейден R506Q G>A;
- 2) протромбин G20210A G>A;
- 3) ингибитор активатора плазминогена I типа -675 (5G/4G);
- 4) метилентетрагидрофолатредуктазы A223V C677T C>T;
- 5) фибриноген -455 G>A.

Выделение ДНК

Метод исследования: ПЦР MALDI-ToF минисеквенирование.

Комплект реагентов для выделения ДНК

ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА

Комплект реагентов предназначен для получения препарата ДНК из цельной периферической крови для последующего проведения генетических исследований выделенной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Состав (на 48 образцов).

Инструкция по применению

- 1) Промаркировать необходимое количество пластиковых пробирок объемом 1,5 мл с защелкой в соответствии с количеством анализируемых проб.
Одновременно с выделением ДНК из биологического материала необходимо подготовить отрицательный контрольный образец «К — ». Для этого в отдельную пластиковую пробирку объемом 1,5 мл внести 500 мкл стерильного физиологического раствора.
- 2) Внести по 500 мкл лизирующего раствора в каждую промаркированную пробирку.
- 3) Добавить 500 мкл периферической крови, перемешанной переворачиванием пробирки, в соответствующую пробирку с лизирующим раствором. Закрыть крышки пробирок. Встряхнуть пробирки на микроцентрифуге/вортексе в течение 3–5 секунд.
- 4) Центрифугировать пробирки при 13000 об./мин. в течение 1 минуты.
- 5) Удалить надосадочную жидкость.
- 6) Добавить к осадку 500 мкл лизирующего раствора, закрыть крышки пробирок и встряхнуть пробирки на микроцентрифуге/вортексе в течение 5–10 секунд.
- 7) Центрифугировать пробирки при 13000 об./мин. в течение 1 минуты.

- 8) Удалить надосадочную жидкость.
- 9) Добавить к осадку 500 мкл реактива «Проба-Рapid», закрыть крышки пробирок и встряхнуть пробирки на микроцентрифуге/вортексе в течение 5–10 секунд.
- 10) Термостатировать пробирки при 98°C в течение 10 минут.
Термостат необходимо предварительно прогреть до 98°C.
Внимание! При прогревании пробирок возможно открывание крышек! Рекомендуется использовать термостаты с прижимной крышкой (например, термостат «Гном» производства ООО «НПО ДНК-Технология»).
- 11) Центрифугировать пробирки при 13000 об./мин. в течение 3 минут. В результате центрифугирования может образоваться осадок голубого цвета.
Надосадочная жидкость, содержащая выделенную ДНК, готова к внесению в реакционную смесь для проведения ПЦР-амплификации.
Полученный препарат ДНК можно хранить до 7 суток при температуре 2–8°C, при температуре –20°C — до одного месяца.

Условия хранения

Комплект реагентов для выделения ДНК «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» следует хранить при 2–8°C в течение всего срока годности.

Срок годности комплекта — 6 месяцев с даты изготовления.

Допускается использование реагентов другого производителя на одной платформе.

Коагулологический скрининг

Коагулологический скрининг выполняется с использованием стандартизированных реагентов и зарегистрированных приборов.

АЧТВ

Метод: клоттинговый.

Исследуемый материал: БТП 0,1 мл.

Тромбиновое время

Метод: клоттинговый.

Исследуемый материал: БТП 0,1 мл.

Протромбиновое время

Метод: клоттинговый.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Определение концентрации фибриногена по Клауссу

Метод: клоттинговый.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Протеин С

Метод: хромогенный.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Протеин S

Метод: клоттинговый.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Антитромбин III

Метод: хромогенный.

Исследуемый материал: БТП 0,05 мл.

РФМК

Метод: клоттинговый.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Плазминоген

Метод: хромогенный.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Д-димеры

Метод: турбидиметрический иммунологический.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

Тест генерации тромбина

Метод: флуориметрический.

Исследуемый материал: БТП 0,2 мл.

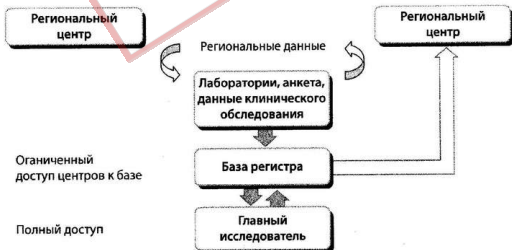
Гомоцистеин

Метод: УФ, кинетический.

Исследуемый материал: сыворотка.

В. Постаналитический этап

Лабораторная база берет на себя функцию временного хранения биологических образцов в соответствии с правилами хранения биологического материала.

6. Организация работы с полученной информацией и формирование регистра**Взаимодействие центров****А. Алгоритм взаимодействия**

Б. Работа с информацией**Отделение идентификационных данных**

Региональный центр производит набор обследуемых, обеспечивает получение, хранение и обработку биологического материала согласно Протоколу. На этапе набора проводится анкетирование кандидатов на обследование, раздаются формы информированного согласия согласно порядку работы с кандидатами на обследование. Результаты анкетирования и информированного согласия сохраняются в региональном центре до получения результатов исследования. Полученные конверты шифруются. Обезличенный биологический материал под шифром доставляется в лабораторию. Полученные результаты вместе с информированным согласием и анкетными данными направляются в базу регистра. Из неостребованного (остатка) биологического материала формируется банк биологического материала.

Доступ к данным

- 1) На этапе регионального центра доступ к личной информации кандидатов могут иметь максимально 2 лица: ответственный за работу с документацией, базой данных, шифрование данных, а также ответственный исследователь.
- 2) Доступ к обезличенным результатам обследования и данным анкетирования, проведенного в регионе, осуществляется путем обращения к электронной базе регистра. Данный доступ имеют максимально 2 лица: ответственный за работу с документацией, базой данных, шифрование данных, а также ответственный исследователь.
- 3) При необходимости консультации обследованного, ответственный за работу с документацией, базой данных, шифрование данных сопоставляет личные данные с шифром результата обследования, а также анкеты и передает данные по конкретному лицу уполномоченному консультанту.
- 4) Главный исследователь имеет полный доступ к базе регистра и банку биологических образцов за исключением идентификационных данных обследуемого.

- 5) Работники лаборатории и базы регистра не имеют доступа к личным данным обследуемого.
- 6) Правила доступа к базе хранения биологического материала освещены в соответствующем разделе.

Шифрование данных

- 1) На этапе получения информационного конверта производится шифрование личных данных кандидата на обследование. На невскрытый конверт наносится буквенно-цифровой код в соответствии с правилами шифрования.
- 2) Ответственный за работу с документацией, базой данных и шифрование данных составляет таблицу сопоставления идентификационных данных и назначенного шифра и обеспечивает защиту этого документа в соответствии с правилами защиты идентификационных данных.
- 3) Ответственный за работу с документацией, базой данных и шифрование данных присутствует при получении биологического материала и самостоятельно в процессе отбора проб производит его маркировку.

Правила шифрования идентификационных данных

- 1) Любые данные, способные идентифицировать лицо, явившееся участником исследования, должны быть зашифрованы.
- 2) Шифр представляет из себя цифро-буквенный код, состоящий из 6 и более символов.
- 3) Шифр региона назначается в главном исследовательском центре при запросе региона-участника.
- 4) Локальные региональные шифры разрабатываются уполномоченными в региональных центрах лицами.

В. Формирование регионального банка биологического материала

Требования к оборудованию базы хранения биологического материала

- 1) Наличие специального оборудования (низкотемпературного, -70°C).
- 2) Наличие источника бесперебойного питания холодильного оборудования.
- 3) Наличие замка на холодильной установке.
- 4) Наличие закрывающихся кейсов/коробов или иных средств, ограничивающих доступ к биологическому материалу.
- 5) Желательно, чтобы под исследование была выделена отдельная установка.

Технические требования к организации хранения биологического материала

- 1) Хранение биологического материала осуществляется путем быстрого замораживания до -70°C .
- 2) Хранение биологического материала осуществляется в постоянном температурном режиме, не допускаются изменения температуры, превышающие 10°C .
- 3) Хранение биологического материала осуществляется в камере, защищенной замком.
- 4) В случае невозможности выделения отдельной единицы оборудования для хранения исключительно биологического материала, полученного в процессе исследования, данный биологический материал дополнительно защищается путем помещения в специализированный кейс/короб на замке.

Длительность хранения биологического материала составляет 10 лет.

Доступ к базе хранения биологического материала

- 1) Доступ к биологическому материалу для проведения последующего анализа или достижения иных целей, не связанных собственно с хранением и /или защитой биологического материала, может осуществлять только главный исследователь.
- 2) Главный исследователь назначает лица, уполномоченные для проведения последующего анализа биологического материала или иных целей, не связанных собственно с хранением и /или защитой биологического материала.
- 3) Доступ к базе хранения биологического материала с целью выполнения и в соответствии с оговоренными в Протоколе требованиями по хранению и /или защите биологического материала может осуществлять только ответственный за хранение биологического материала.

При нарушениях банком хранения биологического материала требований по доступу, хранению и защите биологического материала, оговоренных в протоколе и /или его приложениях, данная база исключается из Исследования. В случае нежелания продолжения участия в Исследовании, банк хранения биологического материала может быть исключен из исследования по решению главного исследователя в 30-дневный срок. В течение этого срока база обязана продолжить выполнение требований по доступу, хранению и защите биологического материала.

Ответственный за хранение биологического материала несет ответственность за нарушение банком требований по доступу, хранению и защите биологического материала, оговоренных в Протоколе и /или его приложениях.

Г. Формирование единой базы данных и регистра.

Осуществляется ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» МЗСР РФ.

III. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Идентификационный номер
кандидата на исследование: _____

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КАНДИДАТА НА ОБСЛЕДОВАНИЕ И ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Вам предлагается принять добровольное участие в научном клинко-генетическом исследовании полиморфизма генов, участвующих в процессе свертывания крови, поскольку болезненные проявления избыточного тромбообразования достаточно часто распространены и могут иметь отношение и к Вашему здоровью.

В настоящем документе предоставлена достаточная информация о проводимом научном исследовании, позволяющая Вам принять решение в отношении того, желаете ли Вы принять участие в нем. Пожалуйста, внимательно прочтите данную информацию и примите решение.

Название исследования

«Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе».

Цель исследования

Тромботические заболевания и осложнения являются одной из ведущих причин смерти в зрелом возрасте. Последние десятилетия отмечается увеличение частоты встречаемости тромбозов также у детей и лиц молодого возраста.

В организме любого человека есть гены — это наследственная информация человека. Гены передаются из поколения в поколение и отвечают за работу организма, его рост, склонность к тем или иным заболеваниям. В любом гене может произойти поломка или мутация. Некоторые гены отвечают за свертывание крови или обмен веществ. При мутациях в них образуются полиморфизмы данных генов, и может повышаться склонность к тромбозам. На сегодняшний день наука не знает точно, насколько повышают те или иные мутации риск тромбозов, особенно у детей и лиц молодого возраста.

Исследование предусматривает разработку системы организационных, образовательных и технологических мероприятий внедрения программы, направленной на выявление генетической предрасположенности к развитию тромбогенных сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта, тромбозов глубоких вен), патологии беременности и родов, а также осложнений ряда серьезных заболеваний системы кроветворения. Конечной целью данного исследования является внедрение методологии своевременной клинко-лабораторной диагностики ранних стадий заболевания, диспансеризации пациентов и профилактической терапии.

Где и как будет проводиться данное научное исследование?

1 этап. Подписание прилагаемой формы информированного согласия.

2 этап. Вам будет предложено заполнить анкету, в которую Вы внесете Вашу личную информацию, телефон для связи, место фактического проживания, а также информацию

о Вашем здоровье. Кроме того, мы попросим Вас внести сведения о наличии у Ваших родственников заболеваний, в основе которых может быть тромбоз.

3 этап. При плановом профилактическом осмотре или в клинике у Вас возьмут от 5 до 10 мл крови тонкой иглой. В дальнейшем, при необходимости, в зависимости от указанных Вами в анкете данных о наличии симптомов или действующих факторов риска, а также в зависимости от выявленных генетических маркеров будет выполнено исследование системы свертывания крови (гемостаза) и общий гематологический анализ. Отбор крови будет проводиться квалифицированным медицинским персоналом.

4 этап. Мы проанализируем полученные данные.

Вам **не будут** проводиться никакие дополнительные методы обследования или специальные лечебные процедуры, кроме необходимых и назначенных Вашим лечащим врачом.

Вам **не будут** назначаться какие-либо лекарственные средства, кроме необходимых и назначенных Вашим лечащим врачом.

Обязаны ли Вы принимать участие в данном научном исследовании?

Нет, участие в научном исследовании полностью добровольное. Если Вы решите отказаться от участия, это никак не повлияет на Ваше дальнейшее медицинское обслуживание.

Что такое генетический анализ?

Все люди отличаются друг от друга по внешнему виду (например, цвет глаз и волос). Подобным же образом люди отличаются друг от друга в отношении того, какими заболеваниями они могут страдать, каким будет течение заболевания, как их организм реагирует те или иные на лекарственные препараты. На данный момент немного известно о причинах этих различий.

Такие различия обусловлены различиями в генах, которые мы наследуем от наших родителей. Таким образом, исследовав гены в лаборатории, можно будет определить влияние генетических характеристик на развитие избыточного тромбообразования в кровеносных сосудах. Цель таких анализов — точное понимание природы заболевания, чтобы можно было лучше лечить пациентов в будущем, разрабатывать и проводить профилактические программы с учетом индивидуальных особенностей каждого конкретного человека.

Подвергаетесь ли Вы каким-либо рискам, принимая участие в данном исследовании?

Кроме рисков дополнительного получения проб крови, не существует прямых рисков от участия.

Как при любом отборе проб крови, существует вероятность легкой боли, кровоподтека и инфицирования в месте прокола. Во избежание этого будет предпринято все необходимое.

В процессе исследования будут использованы только одноразовые стерильные системы отбора крови.

Ваше участие в исследовании, все данные и результаты исследования защищены врачебной тайной и используются строго конфиденциально.

Как мы защищаем конфиденциальность Ваших личных данных и результатов генетического анализа?

Любая предоставленная Вами личная информация будет отделена от результатов обследования. В процессе исследования каждому участнику будет присвоен идентификационный номер.

Информация о месте проживания и контактный телефон необходимы Нам для связи в случае выявления значимых мутаций. Эта информация открыта для Вас.

Образцы крови будут транспортированы в специализированный центр по изучению генетических мутаций.

К информации, полученной в процессе данного исследования, будут иметь доступ члены исследовательской группы, этический комитет и контролирующие организации. Подписывая данный документ, Вы соглашаетесь с тем, что обезличенные данные этого исследования могут публиковаться в научных источниках, передаваться другим исследовательским группам без получения Вашего согласия. Мы гарантируем конфиденциальность Вашей личной информации и соблюдение Ваших гражданских прав.

Можете ли Вы получить результаты генетического анализа, и о чем Вы должны подумать?

Если Вы пожелаете, ваш врач может сообщить Вам результаты генетического исследования. Пожалуйста, примите во внимание, что это научные, а не медицинские исследования. Это значит, что важность результатов генетических исследований в медицинском отношении может быть пока недостаточно известна, и значимость результатов генетического исследования для Вас лично может быть трудно или невозможно оценить.

В случае выявления значимых полиморфизмов Вам будет предложена консультация и будут даны соответствующие рекомендации в области профилактики тромбозов.

Как долго Ваши пробы ДНК будут храниться и использоваться для исследований?

Ваша проба ДНК может храниться в специальном архиве не менее 10 лет. В результате новых научных разработок в течение этого времени могут производиться дополнительные исследования.

Финансовая информация

Вы имеете возможность бесплатно получить данные по исследованию протромботических полиморфизмов.

Все процедуры, связанные с исследованием, включая лабораторные, будут предоставляться Вам бесплатно. Никаких выплат Вам не предусмотрено. Настоящее исследование имеет исключительно научный интерес, коммерческого использования полученных данных не предусмотрено. Результаты настоящего исследования могут помочь снизить риск развития нежелательных тромботических осложнений примерно на 50%, индивидуализировано подойти к их профилактике.

Оценивалось ли исследование Комитетом по этике?

Данное исследование было рассмотрено и одобрено Этическим Комитетом

Этот комитет рассмотрел данное исследование для обеспечения гарантии того, что Ваши права и благополучие будут защищены, и что исследование проводится этичным способом.

ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Мне было разъяснено данное исследование и форма согласия. Я прочитал (прочитала) все страницы информации для участника исследования, и у меня была возможность задавать вопросы, помогающие мне понять, в чем будет заключаться мое участие. На все мои вопросы я получил (получила) удовлетворительный ответ.

Я добровольно согласен (согласна) принимать участие в научном исследовании «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе».

Я получил (получила) подписанный и датированный экземпляр данной формы информированного согласия.

Я разрешаю использование информации из моей медицинской документации в научных целях в рамках настоящего исследования с сохранением конфиденциальности (в закодированном виде).

Я соглашаюсь с тем, что информация о моем здоровье, включая результаты генетического анализа, может быть использована для будущих медицинских исследований с сохранением конфиденциальности данных (в закодированном виде).

Я понимаю, что могу добровольно в любое время выйти из исследования, и это не повлияет на дальнейшее медицинское обслуживание.

Подписывая данную форму согласия, я не отказываюсь ни от каких законных прав, которые я мог (могла) бы иметь как субъект исследования.

ФИО Кандидата на исследование

Подпись Кандидата на исследование

Дата

Врач:

Я разъяснил (разъяснила) вышеуказанному Кандидату на исследование суть и цель, преимущества и возможные риски, связанные с участием в исследовании. Я ответил (ответила) на все возникшие вопросы, и я предоставил (предоставила) участнику подписанный и датированный экземпляр данной формы согласия.

ФИО врача

Подпись врача

Дата

Кандидату на исследование был выдан экземпляр данной Информационной формы и Формы информированного согласия.

Приложение 2

Идентификационный номер
кандидата на исследование: _____**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ ПО ПОВОДУ ОБСЛЕДОВАНИЯ РЕБЕНКА
И ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ**

Вашему ребенку предлагается принять добровольное участие в научном клинко-генетическом исследовании полиморфизма генов, участвующих в процессе свертывания крови, поскольку болезненные проявления избыточного тромбообразования достаточно часто распространены и могут иметь отношение и к здоровью Вашего ребенка.

В настоящем документе предоставлена достаточная информация о проводимом научном исследовании, позволяющая Вам принять решение в отношении того, желаете ли Вы, чтобы Ваш ребенок принял участие в нем. Пожалуйста, внимательно прочтите данную информацию и примите решение.

Название исследования

«Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе».

Цель исследования

Тромботические заболевания и осложнения являются одной из ведущих причин смерти в зрелом возрасте. Последние десятилетия отмечается увеличение частоты встречаемости тромбозов также у детей и лиц молодого возраста.

В организме любого человека есть гены — это наследственная информация человека. Гены передаются из поколения в поколение и отвечают за работу организма, его рост, склонность к тем или иным заболеваниям. В любом гене может произойти поломка или мутация. Некоторые гены отвечают за свертывание крови или обмен веществ. При мутациях в них образуются полиморфизмы данных генов, и может повышаться склонность к тромбозам. На сегодняшний день наука не знает точно, насколько повышают те или иные мутации риск тромбозов, особенно у детей и лиц молодого возраста.

Исследование предусматривает разработку системы организационных, образовательных и технологических мероприятий внедрения программы, направленной на выявление генетической предрасположенности к развитию тромбогенных сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта, тромбозов глубоких вен), патологии беременности и родов, а также осложнений ряда серьезных заболеваний системы кроветворения. Конечной целью данного исследования является внедрение методологии своевременной клинко-лабораторной диагностики ранних стадий заболевания, диспансеризации пациентов и профилактической терапии.

Где и как будет проводиться данное научное исследование?

1 этап. Подписание прилагаемой формы информированного согласия.

2 этап. Вам будет предложено заполнить анкету, в которую Вы внесете информацию о Вашем ребенке, телефон для связи, место фактического проживания. Кроме того, мы попросим Вас внести сведения о наличии у Ваших родственников заболеваний, в основе которых может быть тромбоз.

3 этап. При плановом профилактическом осмотре или в клинике у Вашего ребенка возьмут от 5 до 10 мл крови тонкой иглой. В дальнейшем, при необходимости, в зависимости от указанных Вами в анкете данных о наличии симптомов или действующих факторов риска, а также в зависимости от выявленных генетических маркеров будет выполнено исследование системы свертывания крови (гемостаза) и общий гематологический анализ. Отбор проб крови будет проводиться квалифицированным медицинским персоналом.

4 этап. Мы проанализируем полученные данные.

Вашему ребенку **не будут** проводиться никакие дополнительные методы обследования или специальные лечебные процедуры, кроме необходимых и назначенных его лечащим врачом.

Вашему ребенку **не будут** назначаться какие-либо лекарственные средства, кроме необходимых и назначенных его лечащим врачом.

Обязан ли Ваш ребенок принимать участие в данном научном исследовании?

Нет, участие в научном исследовании полностью добровольное. Если Вы решите отказаться от участия, это никак не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание.

Что такое генетический анализ?

Все люди отличаются друг от друга по внешнему виду (например, цвет глаз и волос). Подобным же образом люди отличаются друг от друга в отношении того, какими заболеваниями они могут страдать, каким будет течение заболевания, как их организм реагирует те или иные на лекарственные препараты. На данный момент немного известно о причинах этих различий.

Такие различия обусловлены различиями в генах, которые мы наследуем от наших родителей. Таким образом, исследовав гены в лаборатории, можно будет определить влияние генетических характеристик на развитие избыточного тромбообразования в кровеносных сосудах. Цель таких анализов — точное понимание природы заболевания, чтобы можно было лучше лечить пациентов в будущем, разрабатывать и проводить профилактические программы с учетом индивидуальных особенностей каждого конкретного человека.

Подвергается ли Ваш ребенок каким-либо рискам, принимая участие в данном исследовании?

Кроме рисков дополнительного получения проб крови, не существует прямых рисков от участия.

Как при любом отборе проб крови, существует вероятность легкой боли, кровоподтека и инфицирования в месте прокола. Во избежание этого будет предпринято все необходимое.

В процессе исследования будут использованы только одноразовые стерильные системы отбора крови.

Участие Вашего ребенка в исследовании, все данные и результаты исследования защищены врачебной тайной и используются строго конфиденциально.

Как мы защищаем конфиденциальность личных данных Вашего ребенка и результатов генетического анализа?

Любая предоставленная Вами личная информация будет отделена от результатов обследования. В процессе исследования каждому участнику исследования будет присвоен идентификационный номер. Информация о месте проживания и контактный телефон необходимы Нам для связи в случае выявления значимых мутаций. Эта информация открыта для Вас.

Образцы крови будут транспортированы в специализированный центр по изучению генетических мутаций.

К информации, полученной в процессе данного исследования, будут иметь доступ члены исследовательской группы, этический комитет и контролирующие организации. Подписывая данный документ, Вы соглашаетесь с тем, что обезличенные данные этого исследования могут публиковаться в научных источниках, передаваться другим исследовательским группам без получения Вашего согласия. Мы гарантируем конфиденциальность личной информации о ребенке и соблюдение его гражданских прав.

Можете ли Вы получить результаты генетического анализа, и о чем Вы должны подумать?

Если Вы пожелаете, ваш врач может сообщить результаты генетического исследования ребенка. Пожалуйста, примите во внимание, что это научные, а не медицинские исследования. Это значит, что важность результатов генетических исследований в медицинском отношении может быть пока недостаточно известна, и значимость результатов генетического исследования для Вашего ребенка может быть трудно или невозможно оценить.

В случае выявления значимых полиморфизмов Вашему ребенку будет предложена консультация и будут даны соответствующие рекомендации в области профилактики тромбозов на протяжении его жизни.

Как долго пробы ДНК Вашего ребенка будут храниться и использоваться для исследований?

Проба ДНК Вашего ребенка может храниться в специальном архиве не менее 10 лет. В результате новых научных разработок в течение этого времени могут производиться дополнительные исследования.

Финансовая информация

Ваш ребенок имеет возможность бесплатно получить данные по исследованию протромботических полиморфизмов.

Все процедуры, связанные с исследованием, включая лабораторные, будут предоставляться ему бесплатно. Никаких выплат ему не предусмотрено. Настоящее исследование имеет исключительно научный интерес, коммерческого использования полученных данных не предусмотрено. Результаты настоящего исследования могут помочь снизить риск развития нежелательных тромботических осложнений примерно на 50%, индивидуализировано подойти к их профилактике.

Оценивалось ли исследование Комитетом по этике?

Данное исследование было рассмотрено и одобрено Этическим Комитетом

Этот комитет рассмотрел данное исследование для обеспечения гарантии того, что права Вашего ребенка и его благополучие будут защищены, и что исследование проводится этическим способом.

ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Мне было разъяснено данное исследование и форма согласия. Я прочитал (прочитала) все страницы информации для участника исследования, и у меня была возможность задавать вопросы, помогающие мне понять, в чем будет заключаться мое участие. На все мои вопросы я получил (получила) удовлетворительный ответ.

Я добровольно согласен (согласна) на принятие участия моего ребенка в научном исследовании «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе».

Я получил (получила) подписанный и датированный экземпляр данной формы информированного согласия.

Я разрешаю использование информации из медицинской документации моего ребенка в научных целях в рамках настоящего исследования с сохранением конфиденциальности (в закодированном виде).

Я соглашаюсь с тем, что информация о здоровье моего ребенка, включая результаты генетического анализа, может быть использована для будущих медицинских исследований с сохранением конфиденциальности данных (в закодированном виде).

Я понимаю, что мой ребенок может добровольно в любое время выйти из исследования, и это не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание.

Подписывая данную форму согласия, я не отказываюсь ни от каких законных прав, которые мой ребенок мог (могла) бы иметь как субъект исследования.

ФИО родителя/опекуна ребенка

Подпись родителя/опекуна ребенка

Дата

Врач:

Я разъяснил (разъяснила) вышеуказанному родителю/опекуну ребенка, включаемому в исследование, суть и цель, преимущества и возможные риски, связанные с участием в исследовании. Я ответил (ответила) на все возникшие вопросы, и я предоставил (предоставила) родителю/опекуну ребенка подписанный и датированный экземпляр данной формы согласия.

ФИО врача

Подпись врача

Дата

Кандидату на исследование был выдан экземпляр данной Информационной формы и Формы информированного согласия.

- обильные, длительные менструации (если да, указать число дней и с какого года) _____
- наличие носовых, десневых кровотечений, спонтанной синячковой, при удалении зудов, при порезах (если да, то с какого возраста _____)
- тяжелое кровотечение (нужное подчеркнуть — при операции; в родах; преждевременные роды; при ритуальных обрезаниях у мальчиков)
- из пуповинного остатка
- повышенная кровоточивость у кровных родственников (если да, указать степень родства: брат, сестра, сын, дочь, отец, мать, дедушка, бабушка — нужное подчеркнуть)

14. Тромботический анамнез с указанием года и возраста анкетизируемого на момент состоявшегося тромбоза (да, нет, нужное подчеркнуть):

- наличие тромбоза — тромбофлебит; флеботромбоз; инсульт (ишемический, геморрагический); транзиторные ишемические атаки; инфаркт миокарда; тромбоэмболия легочной артерии; тромбоз сосудов сетчатки; артериальный тромбоз верхних, нижних конечностей; тромбозы другой локализации; тромбозы, возникшие при онкологических заболеваниях, после операции, травм, стресса, при занятиях спортом, на фоне приема гормональных контрацептивов, во время беременности, в послеродовом периоде, при лечении гепарином, варфарином, химиотерапии новообразований, приеме эритропоэтина.

15. Тромботический анамнез у кровных родственников до 50 лет (да, нет; если да, указать степень родства: брат, сестра, сын, дочь, отец, мать, дедушка, бабушка — нужное подчеркнуть):

- тромбофлебит; флеботромбоз; инсульт (ишемический, геморрагический); транзиторные ишемические атаки; инфаркт миокарда; тромбоэмболия легочной артерии; тромбоз сосудов сетчатки; артериальный тромбоз верхних, нижних конечностей; тромбозы другой локализации; тромбозы, возникшие после операции, травм, стресса, при занятиях спортом, во время беременности, в послеродовом периоде на фоне гепаринотерапии, при приеме варфарина.

16. Соматические заболевания (отметить при наличии):

- бронхиальная астма
- узловой зоб, кистозный зоб, диффузный зоб (с гипер- или гипотиреозом, нужное подчеркнуть)
- хронический пиелонефрит
- миокардиодистрофия
- аритмия (если есть, то какая) _____
- ожирение (если есть, то какой степени) _____
- гипертоническая болезнь
- остеохондроз
- порок сердца (если есть, то какой) _____
- сахарный диабет (если есть, то какого типа) _____
- диабетическая нейропатия
- диабетическая ангиоретинопатия
- варикозная болезнь
- посттромбофлебитический синдром

- системная красная волчанка
- нейроэндокринный синдром
- ревматоидный артрит
- геморрагический васкулит
- рецидивирующая пневмония

17. Патология развития соединительной ткани (отметить при наличии):

- астеническая конституция
- гипермобильность суставов
- деформация грудной клетки
- сколиоз
- повторяющиеся вывихи суставов
- крыловидные лопатки
- плоскостопие
- деформация грудной клетки
- нестабильность шейного отдела позвоночника
- нефроптоз (если есть, то какой степени)
- пролабирование клапанов сердца
- дополнительная хорда
- перетяжка желчного пузыря
- ангиодисплазия
- телеангиоэктазия
- патологическая извитость сосудов
- миопия
- гиперэластичность кожи

18. Аллергологический анамнез

- непереносимость лекарственных препаратов (если да, то указать каких)
- непереносимость пищевых продуктов (если да, то указать каких)
- аллергические реакции на пыльцу растений
- повышенная реакция на укусы насекомых

19. Вирусинфицирование

- вирусный гепатит (если есть, то какой: А, В, С — нужное подчеркнуть)
- герпетическая инфекция (если есть, то какая: 1 или 2 типа — нужное подчеркнуть)
- вирус Эпштейн-Барра

20. На момент анкетирования установлен диагноз тромбофилии (да, нет, какой)

21. Курение (да, нет, до 15 сигарет в день, более 15 сигарет в день — нужное подчеркнуть)

Дополнительно для девушек и женщин:**22. Гинекологический анамнез (подчеркнуть при наличии нарушений):**

- нарушение менструального цикла, в том числе после перенесенного стресса (гиперполименорея, метроррагии, аменорея)
- апоплексия яичников (болевая, геморрагическая, геморрагическая, рецидивирующая формы)
- анатомические особенности строения матки (гипоплазия, седловидная, двурогая, с перегородкой, удвоение матки)
- эндометрит
- аднексит
- поликистоз яичников
- герпес (если да, то какого типа: 1 или 2 типа — нужное подчеркнуть)
- миома матки
- аденомиоз
- поликистоз яичников
- гиперплазия эндометрия
- бесплодие (первичное, вторичное, неудачи в цикле ВРТ)
- оперативные вмешательства на внутренних половых органах — гистерэктомия и др.

23. Наличие урогенитальной инфекции (отметить при наличии):

- нарушение менструального цикла, в том числе после перенесенного аборта/выкидыша
- хламидии
- уреоплазма
- микоплазма
- гарднереллез
- трихомониаз
- сифилис
- герпес (если да, то какого типа: 1 или 2 типа — нужное подчеркнуть)
- цитомегаловирусная инфекция

24. Контрацептивный анамнез (отметить при наличии):

- логест, жанин, линденет, ярина, джаз, другие _____
- длительность приема контрацептива (до года, более 1 года — нужное подчеркнуть)
- осложнения при приеме контрацептива (нужное подчеркнуть): частые изменения артериального давления; головные боли; обмороки, набор веса; боли в икроножных мышцах; тромбозы, если да, то какие: _____

25. Акушерский анамнез

- число беременностей
- число родов
- число медабортов
- выкидыши до 12 недель (если да, указать число) _____

- выкидыши после 12 недель (если да, указать число) _____
- антенатальная гибель плода (если да, указать число) _____
- утрата жизни ребенком в период новорожденности (если да, указать число) _____
- наличие поражения центральной нервной системы у новорожденного (да, нет — нужное подчеркнуть)
- преждевременные роды (если да, указать число и сроки) _____
- синдром задержки развития плода (да, нет — нужное подчеркнуть)
- патологическая плацентация (да, нет — нужное подчеркнуть)
- ретрохориальная гематома (да, нет — нужное подчеркнуть)
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (да, нет — нужное подчеркнуть; если да, указать сроки: _____)
- гестоз средней или тяжелой степени тяжести (если да, подчеркнуть степень тяжести — поздний, ранний гестоз)
- патологическая плацентация — краевое предлежание хориона, краевое предлежание плаценты, центральное предлежание плаценты, низкая плацентация (да, нет — нужное подчеркнуть)
- неэффективность программ высоких репродуктивных технологий при бесплодии — ЭКО и ИКСИ (да, нет — нужное подчеркнуть, число неудач: _____)
- пороки развития плода (да, нет — нужное подчеркнуть; если да, то какие: _____)
- синдром задержки развития плода — I, II, III (да, нет — нужное подчеркнуть)
- наличие осложненного акушерского анамнеза у кровных родственников — два и более выкидыша, преждевременных родов, антенатальной гибели плода (да, нет, не знаю — нужное подчеркнуть)
- вес ребенка (детей) при рождении _____
- синдром задержки развития плода — I, II, III (да, нет — нужное подчеркнуть)

Спасибо за Ваше участие! При возникновении вопросов Вы можете связаться с Нами по e-mail:

Приложение 4

НАЗВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе»

Анкета участника для заполнения родителем/опекуном ребенка

заполните, пожалуйста, наибольшее число пунктов анкеты, при необходимости воспользуйтесь помощью врача

Дата и место заполнения анкеты: _____

1. Фамилия ребенка _____

2. Имя ребенка _____

3. Отчество ребенка _____

4. Дата рождения ребенка: день месяц год, пол ребенка

5. Национальность матери: _____

6. Национальность отца: _____

7. Номер страхового свидетельства ФОМС серия № код страхователя

8. Номер контактного телефона родителя/опекуна анкетированного (для приглашения на консультацию гематолога в случае выявления генетических полиморфизмов высокого тромбозного риска)

9. Домашний адрес, телефон: _____

10 Фамилия, имя, отчество родителя или опекуна, заполнившего анкету: _____

Пожалуйста, обведите правильный ответ:

- | | | |
|--|----|-----|
| 1. Установлен ли у Вашего ребенка диагноз «Тромбофилия»? | да | нет |
| 2. Перенес ли Ваш ребенок: | | |
| Инфаркт | да | нет |
| Инсульт | да | нет |
| Тромбоз периферических вен | да | нет |
| Тромбоз глубоких вен | да | нет |
| Тромбоэмболию легочной артерии | да | нет |

Тромбофлебит	да	нет
Если «да», то в каком возрасте? _____		
Другие тромбозы	да	нет
Если «да», то какие, в каком возрасте? _____		
3. Было ли или имеет место в настоящее время у Вашего ребенка заболевание (-я) эндокринной и /или, иммунной, сердечно-сосудистой систем, системы крови, злокачественное новообразование?		
	да	нет
Если «да», то какое, в каком возрасте _____		
4. Наблюдался/состоял ли на учете Ваш ребенок у врачей?		
	да	нет
Если «да», то у какого и по какому поводу _____		
5. Имел ли место у Вашего ребенка хотя бы один эпизод перенесенных травмы, тяжелой инфекции, лечение которых сопровождалось постановкой катетера в центральную вену или артерию на срок более 4 суток?		
	да	нет
6. Установлен ли у Вас диагноз «Тромбофилия»?		
	да	нет
7. Имеются ли у Вас близкие родственники с установленным диагнозом «Тромбофилия»?		
	да	нет
8. Случаи неоднократного невынашивания беременности у Вас и /или близких кровных родственников:		
	да	нет
9. Перенесли Вы и /или Ваши близкие родственники в возрасте до 60 лет:		
Инфаркт	да	нет
Инсульт	да	нет
Тромбоз периферических вен	да	нет
Тромбоз глубоких вен	да	нет
Тромбоэмболию легочной артерии	да	нет
Тромбофлебит	да	нет
Другие тромбозы	да	нет
10. Отмечались ли случаи смерти от тромбоза или иных неизвестных причин Ваших близких кровных родственников?		
	да	нет

Дата заполнения _____

Ваша подпись _____

Спасибо за Ваше участие! При возникновении вопросов Вы можете связаться с Нами по e-mail:

Приложение 5*Обращение для детей***ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Здравствуй, дорогой друг! Наверное, это первое подобное исследование в твоей жизни, тем не менее, Мы попытаемся объяснить тебе, как важно твое участие в данной работе.

Данное исследование нужно, чтобы узнать, как часто по твоему месту жительства встречаются изменения в генах, которые могут приводить к тромбозам и болезни.

Что такое тромбоз?

Тромбоз — это закупорка сосуда сгустком крови, при этом кровь не попадает в орган, и он может пострадать. В организме здорового человека образование такого сгустка помогает остановить кровотечение. Например, если ты порежешься или у тебя возьмут кровь на анализ, кровь через какое-то время останавливается. Иногда случается так, что тромбоз происходит в тех случаях, когда его не должно быть или без видимой причины, т.е. спонтанно. Например, инфаркт миокарда (тромб в сердечной мышце) или инсульт (тромб в головном мозге), и это может угрожать не только здоровью, но и жизни. Такой тромбоз может происходить из-за некоторых особенностей генов, т.е. наследственной информации, записанной в клетках твоего организма. Это обследование будет для тебя полезным, особенно если ты хочешь связать свою жизнь с профессией, в которой есть риск (работа спасателем, милиционером или профессиональный спорт и др.).

Ранее считалось, что такие тромбозы у детей — большая редкость, однако последнее время их становится все больше. Причин тому множество, но в нашей работе мы исследуем генетические причины, т.е. те факторы, которые передаются из поколения в поколение.

Что потребуется от тебя?

Во-первых, твое согласие. Мы дадим тебе время подумать, посоветоваться с родными или друзьями, но тебе нужно принять решение: хочешь ли ты участвовать в Исследовании.

Во-вторых, в назначенный день приехать для отбора крови. Мы постараемся, чтобы этот день был связан с очередным медицинским осмотром, и чтобы тебе было удобно и не пришлось приезжать лишний раз. Тонкой иглой тебе возьмут кровь из вены и перельют ее в пробирку. После чего наложат повязку, и ты сможешь уехать.

Чем ты сможешь?

Мы проведем все необходимые исследования твоей крови и сможем больше понять о причинах тромбозов у детей и молодых. Это будет важным вкладом в медицинскую науку.

Что ты получишь?

Если в твоей крови будут выявлены серьезные факторы риска, мы пригласим тебя на дополнительное обследование и дадим рекомендации по образу жизни, а если будет необходимо, постараемся уменьшить риск тромбоза.

Кто узнает о твоем участии?

Вся информация о тебе лично, а также полученные результаты будут скрыты от посторонних глаз. Пока тебе не исполнилось 18 лет, эти данные могут получить только твои родители.

Что делать, если ты хочешь знать больше?

В этом случае ты можешь прочитать специальную форму информированного согласия, которую мы передадим твоим родителям или опекуну.

Приложение 6

**АНКЕТА ЦЕНТРА-КАНДИДАТА НА УЧАСТИЕ
В МЕЖЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ**

**«Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих
на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика
тромбоэмболических осложнений в онтогенезе»**

1. Название центра _____

2. Адрес учреждения _____

3. Контакты учреждения _____

4. Руководитель учреждения (Ф. И. О., ученая степень) _____

5. Ответственный исследователь (Ф. И. О., должность, ученая степень) _____

6. Другие члены исследовательской группы согласно распределенным обязанностям:
- 6.1. Ответственный за получение биологического материала (Ф. И. О., должность) _____

- 6.2. Ответственный за хранение биологического материала (Ф. И. О., должность) _____

- 6.3. Ответственный за работу с документацией, базой данных, шифрование данных
(Ф. И. О., должность) _____

- 6.4. Уполномоченный консультант (Ф. И. О., должность) _____

7. Возможность выполнения оговоренных в протоколе необходимых коагулологических
и биохимических исследований (да /нет) _____
Если «да» — ответственный (Ф. И. О., должность) _____

8. Возможность обеспечения обработки и хранения биологического материала в соответ-
ствии с Протоколом (да /нет) _____

9. Наличие постоянного доступа в сеть Интернет (да/нет) _____

10. Источники исследуемого материала, предполагаемые в данном регионе
(пуповинная кровь, кровь доноров, кровь детей или взрослых) _____

Достоверность сведений подтверждаю.

Директор (Главный врач, Руководитель) _____ (_____)

м. п.



Приложение 7

**ИНФОРМАЦИЯ О БАНКЕ ХРАНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
В РАМКАХ МЕЖЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**«Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ,
клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозэмболических
осложнений в онтогенезе»**

1. Региональное учреждение, берущее на себя функцию банка хранения биологического материала в соответствии с требованиями Протокола _____

2. Адрес учреждения _____

3. Контакты учреждения _____

4. Персонал банка хранения биологического материала, задействованный в Исследовании:

4.1. Руководитель учреждения (Ф. И. О., должность) _____

4.2. Ответственный за хранение биологического материала (Ф. И. О., должность) _____

Достоверность сведений подтверждаю.

Директор (Главный врач, Руководитель) _____ (_____)

м. п.

Приложение 8

**ОСНОВНЫЕ РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ МЕЖЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**«Генетические факторы риска тромбоза у жителей,
проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование
и тромбопрофилактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе»**

- Конституция РФ (ст. 21, 23, 24, 41)
- Декларация прав и свобод человека и гражданина
- УК РФ (ст. 137, 140, 237)
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (ст. 19, 24)
- Федеральный закон Российской Федерации от 24.07.98 г. № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» (с изменениями от 20 июля 2000 г.)
- Семейный кодекс РФ (ст. 57)
- Методические рекомендации для организации защиты информации при обработке персональных данных в учреждениях здравоохранения, социальной сферы, труда и занятости МЗ и СР РФ от 24 декабря 2009 г.
- Всеобщая декларация прав человека
- Женевская декларация
- Хельсинкская декларация
- Международная декларация о генетических данных человека

Приложение 9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕСТНОГО ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА

Локальный комитет по биомедицинской этике (ЛЭК) принимает к рассмотрению планируемые научно-исследовательские работы согласно решению Департамента государственной аттестации научных и научно-педагогических работников Минобразования России «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.).

*ДОКУМЕНТЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ В ЛОКАЛЬНЫЙ КОМИТЕТ
ПО БИОМЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКЕ (учреждения)*

1. Заявление по форме:

ЗАЯВЛЕНИЕ

Председателю ЛЭК _____
_____ проф. _____

Название работы: «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе».

Перечень документов:

1. Заявление
2. Заявка
3. Аннотация
4. Форма информированного согласия
5. Заключение ЛЭК

Главный исследователь (исполнитель) — место работы, должность, Ф.И. О. полностью, контактный телефон: _____

Дата _____

Подпись заявителей _____

2. Заявка по форме:

ЗАЯВКА

В Этический Комитет следует предоставить заявку на экспертизу планируемой научно-исследовательской работы в 1 экземпляре. Заявка должна содержать следующие элементы:

Общие данные:

- Название исследования
- Планируемое начало и длительность исследования
- Диссертант (соискатель)
- Место проведения исследования
- Характер исследования:
 - ▶ диагностическое
 - ▶ фармакокинетическое
 - ▶ фармакодинамическое
 - ▶ терапевтическое
 - ▶ сравнительное
 - ▶ эпидемиологическое
 - ▶ хирургическое
 - ▶ др. (например, для выяснения причин, патогенеза, прогноза заболевания, для определения показателей нормы)

При исследовании лекарственных средств:

- Активное вещество/препарат:
 - ▶ новое
 - ▶ не представлен (заявлен) к регистрации
 - ▶ заявлен к регистрации
- Наличие регистрации к применению в РФ
- Наличие регистрации к применению в других странах
- Разрешен к применению, но заявлен по новым дозировкам или по другим показаниям
- Разрешен к применению

Исследование служит:

- Непосредственно интересам испытуемых
- Новым знаниям и данным о лекарственном средстве (переносимость, фармакокинетика, фармакодинамика)
- Развитию и усовершенствованию методов диагностики и лечения в будущем
- Получению данных о причинах и прогнозе заболевания
- Получению эпидемиологических данных
- Другим целям

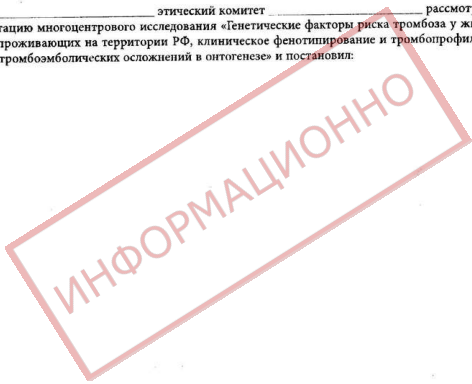
Подпись исследователя (расшифровка)

Дата

3. Аннотация к работе с указаниями на критерии включения или исключения пациентов из исследования (по форме к планированию НИР + список литературы).
4. Форма информированного согласия пациента и информация для пациента с процедурой контроля за необходимостью его выведения из эксперимента (приложения 1 и /или 2) и способа хранения данных исследования и других деталей процесса обеспечения конфиденциальности.
5. Заключение совещания ЛЭК с одобрением планируемых к использованию методов исследования и лечения.

_____ этический комитет _____ рассмотрел аннотацию многоцентрового исследования «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбозомболических осложнений в онтогенезе» и постановил:

- 1.
- 2.
- 3.



Приложение 10

ПОРЯДОК СБОРА, ХРАНЕНИЯ, ОБМЕНА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИИ**Координация**

Все данные анкетирования и анализов включаются в электронный регистр.

Базой ведения регистра является ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России. Порядок доступа к базе регистра определен ниже.

Информация в регистр поступает от исследовательских центров и лабораторий. Срок внесения информации — не более, чем 3 месяца с момента отбора биологического материала.

Ответственный за ведение регистра определяется Главным исследователем.

Ответственный за ведение регистра обязан:

- 1) обеспечивать возможность доступа в регистр всем участникам исследования сразу после их включения;
- 2) контролировать сроки и правильность внесения информации в регистр по мере проведения исследования;
- 3) требовать от участников исследования своевременного и правильного внесения информации в регистр;
- 4) информировать главного исследователя и других участников исследования об ошибках и нарушениях при внесении информации в регистр;
- 5) готовить и публиковать ежегодный отчет о результатах исследования по данным регистра в соответствии с утвержденным планом;
- 6) поддерживать и развивать регистр в соответствии с требованиями, предъявляемыми исследованием и решением координационного комитета.

Координационный комитет включает членов, назначаемых главным исследователем с целью совершенствования регистра, и включает в себя главного исследователя, ответственного за ведение регистра, технических сотрудников регистра, наиболее активных участников исследования.

Задача комитета — совершенствование регистра.

Порядок работы комитета определяется Главным исследователем в приложении к протоколу.

Ежегодно, а при необходимости чаще, комитет выносит решение о совершенствовании регистра.

Порядок доступа к регистру и объем доступной информации определяются комитетом и отражаются в обновляемом Приложении к данному протоколу.

Организация работы с полученной информацией и формирование регистра
Взаимодействие центров**Идентификационные данные пациента**

Основная идентификация пациента проводится на основании его фамилии, имени, отчества, даты рождения и данных страхового полиса. Пациенту присваивается уникальный индивидуальный (кодový) номер, состоящий из кода центра, включившего его впервые в исследование, и порядкового номера пациента. При первом включении пациента в регистр обязательно вносятся все идентификационные данные и его кодový номер.

Поиск пациента в регистре всеми членами исследовательской группы осуществляется на основании кодového номера.

Если при внесении нового пациента оказывается, что его регистрационные данные совпадают с уже имеющимися, вопрос идентификации нового пациента и включения его в регистр решается ответственным за регистр.

Исследовательский центр

После включения пациента в исследование информация о пациенте (данные его анкеты):

- хранится в исследовательском центре;
- вносится исследователем из центра в регистр в течение месяца.

После набора группы пациентов для исследования Главному исследователю из исследовательского центра направляется информация:

- источник формирования группы;
- количество включённых пациентов;
- характер биологического материала;
- дата (интервал дат) отбора биологического материала;
- дата (предполагаемая или состоявшаяся) отправки биологического материала в лабораторию;
- информация о внесении данных в регистр;
- информация о получении результатов исследования;
- информация о внесении результатов в регистр.

Перечисленную информацию необходимо отсылать в недельный срок после события по электронной почте или другими регистрируемыми способами (факс, телеграмма).

Информация исследовательского центра пациентам:

- исследовательский центр должен иметь возможность предоставить результаты анализов пациентам не позднее 3 месяцев с момента отбора биологического материала;
- форма и способ выдачи информации определяются центром, однако они должны быть доступны для любого пациента, участвующего в исследовании.

Информация исследовательского центра лаборатории:

- информация о предстоящей отправке биологического материала направляется центром в лабораторию до или сразу после отбора проб у пациентов в зависимости от договора лаборатории и центра (копия информации направляется Главному исследователю);
- при направлении биологического материала в лабораторию каждый образец снабжается направлением, в котором в обязательном порядке содержится кодовый номер пациента; такой же номер должен стоять на пробирке (листе) с биологическим материалом;
- после отправки (если транспортировка осуществляется не сотрудником лаборатории или центра) необходимо в тот же день информировать лабораторию об отсылке биологического материала;
- после получения результатов центр информирует лабораторию об этом;
- после получения результатов исследователь центра должен проконтролировать внесение данных анализов в регистр.

Информация, вносимая исследовательским центром в регистр:

- после включения пациента в исследование информация о нём вносится в регистр: 1 — (фамилия, имя, отчество, пол, дата рождения, данные страхового полиса, кодовый номер); 2 — другие данные анкетирования;
- после получения результатов лабораторных анализов ответственный исследователь центра контролирует внесение в регистр данных обследования (данные вносятся сотрудниками лаборатории);

- при наличии результатов дополнительных анализов они вносятся в регистр сотрудниками исследовательского центра;
- исследовательский центр вносит в регистр данные катамнеза обследованных пациентов.

Информация лаборатории Главному исследователю:

- лаборатория информирует Главного исследователя о поступивших для анализа пробах биологического материала;
- информирует об окончании анализа поступивших проб биологического материала;
- информирует об отсылке результатов в исследовательский центр;
- информирует о внесении результатов в регистр;
- информирует об отправке оставшегося биологического материала в банк.

Информация лаборатории в регистр:

- ответственный сотрудник лаборатории вносит в регистр результаты обследования пациента в соответствии с кодовым номером пациента;
- лаборатория направляет копии результатов обследования ответственному за регистр.

Информация лаборатории исследовательскому центру:

- лаборатория информирует центр о получении отправленных для анализа проб биологического материала в течение суток с момента их получения;
- лаборатория информирует центр о выполнении анализов в течение недели после их выполнения;
- лаборатория отправляет результаты анализа в центр в электронном или письменном виде таким образом, чтобы с момента отбора проб биологического материала до момента получения результатов центром проходило не более 3 месяцев;
- лаборатория информирует центр о способе и сроках отправки результатов.

Информация для банка:

- лаборатория информирует банк о характере и сроках предстоящей отправки проб биологического материала для хранения;
- после отправки (если доставку осуществляет не сотрудник лаборатории или банка) информирует о факте отправки проб биологического материала в течение суток;
- весь отправляемый материал снабжается направлением с указанием кодового номера пациента и данных исследовательского центра, из которого получены пробы биологического материала.

Информация банка хранения:

- сообщает Главному исследователю о поступлении проб биологического материала для хранения: количество образцов, их характер, источник, коды образцов;
- сообщает лаборатории о получении проб биологического материала и их состоянии.

Лаборатория и генетический банк контролируют качество поступивших к ним проб биологического материала и при получении негодных для хранения или исследования образцов сообщают о проблемах в исследовательский центр, Главному исследователю и в регистр. Также они определяют причину и характер нарушений и информируют центры и Главного исследователя для устранения дефектов.

Главный исследователь:

- отвечает за своевременное внесение изменений и дополнений в протокол исследования и получение соответствующей информации участниками исследования;
- информирует регистр и участников исследования о включении в исследование новых Центров и лабораторий;
- информирует участников исследования о других изменениях в исследовании;
- отвечает за создание и публикацию отчёта о ходе исследования.

Отчет создаётся и публикуется 1 раз в год.