

**Протокол оказания медицинской помощи  
в рамках клинической апробации**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

Оказание медицинской помощи пациентам с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом с использованием метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента и контролем положения катетера по градиенту другого гормона гипофиза.

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

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.  
117036, Москва, Дм.Ульянова д.11

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

Дедов Иван Иванович - Директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН

Мельниченко Галина Афанасьевна - Заместитель Директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) – это тяжелое, инвалидизирующее и в ряде случаев летальное эндокринное заболевание, связанное с гиперпродукцией кортизола вследствие стимуляции надпочечников избыточной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ): в 80% случаев АКТГ- секретирующая опухоль гипофиза или эктопическая опухоль, секретирующая АКТГ, или автономной гиперсекреции кортизола надпочечниками в 20% случаев - новообразования надпочечников или их гиперплазия.

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма – наиболее сложный этап диагностического поиска после установления диагноза ЭГ. Используемые в разных странах неинвазивные биохимические тесты для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма (большая проба с дексаметазоном, проба с метирапоном, периферическая стимуляция кортиколиберином, периферическая стимуляция десмопрессином) основаны на допущении, что аденома гипофиза продолжает хотя бы частично подчиняться регуляторным механизмам, свойственным здоровой ткани гипофиза (подавление в ответ на большие дозы глюкокортикоидов или стимуляция в ответ на введение кортиколиберина или его аналогов), в то время как эктопическая опухоль не обладает такими свойствами. Хотя в целом данное утверждение справедливо, сложно рассчитывать на высокую точность методов. Так, иногда секреция АКТГ аденомой гипофиза, в особенности макроаденомой, не подавляется большими дозами дексаметазона, а некоторые аденомы приобретают полную автономию и не отвечают на стимуляцию кортиколиберином. Кроме того, секреция АКТГ некоторыми внегипофизарными образованиями подавляется глюкокортикоидами и стимулируется кортиколиберином.

Все пациенты с подозрением на АКТГ-зависимый гиперкортицизм направляются на магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию гипофиза. Однако традиционные методы МРТ не визуализируют до 20% аденом, с одной стороны. С другой стороны, частота инсиденталом гипофиза составляет 16,7% (14,4% по данным аутопсии и 22,5% при скрининговых МРТ исследованиях) и, следовательно, пациент с АКТГ-эктопированным синдромом может иметь гормонально-неактивную аденому гипофиза.

Наиболее точным методом дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма на сегодняшний день является одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов с использованием стимуляционного агента - кортиколиберина. Использование десмопрессина в качестве стимуляционного агента менее распространено. Однако введение десмопрессина экономичнее и является единственной альтернативой в тех странах (в том числе в Российской Федерации), где кортиколиберин недоступен.

Для контроля положения катетера можно наряду с АКТГ исследовать содержание других гормонов гипофиза, создания коэффициентов, как например, АКТГ/пролактин нормализованное соотношение, что снижает вероятность получения ложноотрицательного результата.

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

При естественном течении ЭГ пятилетняя выживаемость составляет 50%. Однако при своевременной диагностике и лечении с достижением стойкой ремиссии, выживаемость не отличается от популяционной. Заболеваемость ЭГ варьирует по различным источникам от 2-3 или 10 случаев на миллион до 2-5% при активном скрининге пациентов с плохо контролируемыми заболеваниями, такими как сахарный диабет, гипертония, остеопороз.

Внедрение селективного забора крови из нижних каменистых синусов (НКС) с определением градиента АКТГ центр/периферия до и после введения кортиколиберина для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма позволит с большей вероятностью установить верный диагноз, снизит финансовые затраты на лечение больных с ЭГ, предотвратит/снизит риск потенциальных тяжелых осложнений этого заболевания, предотвратит неоправданные хирургические вмешательства.

Применение десмопрессина как стимулирующего агента (в связи с отсутствием кортиколиберина в Российской Федерации) экономически более оправдано, но менее разработано. Контроль правильного положения катетера в ходе процедуры по градиенту пролактина позволит исключить ложно-отрицательные результаты селективного забора крови, приводящие к отсрочке нейрохирургического вмешательства и дорогостоящему поиску источника АКТГ-эктопии, что в некоторых случаях может также повлечь неоправданное хирургическое вмешательство.

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

Достаточно давно описаны клинические симптомы и показатели лабораторных тестов, такие как гипокалиемия, высокий уровень кортизола и АКТГ, которые позволяют врачу при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма заподозрить АКТГ-эктопированный синдром. «Золотым стандартом» для дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга (БИК) и АКТГ-эктопированного синдрома признан селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) с определением градиента АКТГ центр/периферия до и после введения кортиколиберина.

В существующей клинической практике в РФ селективный забор крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики эндогенного гиперкортицизма осуществляется в единичных клиниках, без

стимуляционных агентов и без контроля положения катетера по градиенту пролактина, что не позволяет достичь ожидаемых результатов.

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

По литературным данным, наиболее частое осложнение метода – гематома в месте пункции бедренной вены (3-4%). Кроме того, ряд неспецифических осложнений могут быть обусловлены введением йодсодержащего контраста (аллергическая реакция, нарушение функции почек), гепарина (кровотечение, тромбоцитопения). Необходимо учитывать лучевую нагрузку при флюороскопических исследованиях (в среднем 0,9 МзВ). Возможны инфекционные осложнения при нестерильности катетера. При прохождении катетера некоторые больные могут испытывать дискомфорт, головную боль, боль или шумы в ушах. Желательно предупреждать больного о возможности таких ощущений заранее.

Описаны единичные случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии, повреждение ствола мозга (до 0,2%), транзиторный парез 6 пары черепно-мозговых нервов, один случай субарахноидального кровоизлияния и обструктивной гидроцефалии, один случай инсульта в зоне мосто-мозжечкового соединения. Имеются данные, что прекращение процедуры при развитии новой неврологической симптоматики в течение забора крови, позволяет минимизировать или предотвратить развитие неврологических осложнений.

По данным ФГБУ ЭНЦ, у немногочисленных пациентов с проведённым селективным забором крови из НКС серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

## **8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и**

**изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):**

1. Gazioglu N., Ulu M.O., Ozlen F. et al. Management of Cushing's disease using cavernous sinus sampling: effectiveness in tumor lateralization. // Clin Neurol Neurosurg. – 2008. - Vol. 110. - pp. 333-338 *Импакт-фактор* 1,288
2. Castinetti F., Morange I., Dufour H. et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic АСТН-dependent Cushing's syndrome. European J. Endocrinology. – 2007. - Vol. 157. - pp. 271-277 *Импакт-фактор* 3,686
3. Anderregen L., Schroth G., Gralla J. et al. Selective inferior petrosal sinus sampling without venous outflow diversion in the detection of a pituitary adenoma in Cushing's syndrome.// Neuroradiology. - 2012. - Vol. 54. - pp. 495-505 *Импакт-фактор* 2,374
4. Дедов И.И., Белая Ж.Е., Ситкин И.И., Марова Е.И., Пржиялковская Е.Г., Ремизов О.В., Рожинская Л.Я.: Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма.// Ж. Проблемы Эндокринологии, 2009, Том. 55, стр. 35-40. *Импакт-фактор РИНЦ* : 0,453.
5. Belaya Z, Sitkin I, Rozhinskaya L, Dzeranova L, Marova E, Arapova S, Molitvoslovova N, Kolesnikova G, Melnichenko G.: Usefulness of Prolactin IPS/P ratio and dominant АСТН/Prolactin ratio in bilateral inferior petrosal sinus sampling with desmopressin stimulation in patients with АСТН-dependent Cushing's syndrome. Austrian J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012, Vol. 5, Special Issue 3, p. 21. *Импакт-фактор* 6.209

## **9. Иные сведения связанные с разработкой метода**

Впервые одностороннюю катетеризацию каменистого синуса с целью дифференциального диагноза АКТГ-зависимых форм гиперкортицизма провёл Corrigan с коллегами в 1977 году. Методику двустороннего селективного

забора крови из НКС внедрили Oldfield и Doppman в 1980-х годах. В начале 1990-х Oldfield Е.Н. с коллегами предложили использовать стимуляцию кортиколиберинем для повышения чувствительности и специфичности метода. Учитывая импульсный характер секреции АКТГ, несколько образцов крови берутся одновременно из обоих синусов и из периферической вены, затем вводится кортиколиберин (1 мкг/кг массы тела) и несколько образцов крови забираются на фоне стимуляции. Градиент  $\geq 2$  между центром и периферией до стимуляции надёжно свидетельствует о центральном гиперкортицизме. После стимуляции кортиколиберинем градиент АКТГ центр/периферия  $\geq 3$  ещё более точно подтверждает диагноз болезнь Иценко-Кушинга (БИК). У большинства пациентов с синдромом АКТГ-эктопии градиент между центром и периферией выявить не удаётся или этот градиент меньше 2 как исходно, так и после стимуляции.

Методика селективного забора крови из нижних каменистых синусов продемонстрировала высокую чувствительность (более 90%) и специфичность – 100. По мере накопления опыта применения этой методики в мире анализ данных 726 пациентов с БИК и 112 человек с АКТГ-эктопией показал несколько меньшую точность метода, у 41 человека результат был ложно-отрицательный и у 7 пациентов ложно-положительный. В другой крупной работе, Swearingen и коллеги проанализировали результаты забора крови из НКС у 139 пациентов с БИК и 10 больных с АКТГ-эктопией, получили чувствительность метода 67% и специфичность 90%.

В ФГБУ ЭНЦ методика селективного забора крови из НКС была опробована на нескольких пациентах с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом, что позволило верифицировать диагноз. В целом процедура хорошо переносилась. Однако очевидна необходимость широкой апробации метода с последующим широким внедрением в клиническую практику.

Применение методики будет проведено согласно требованиям GCP, одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие.

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

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

**Цель** - накопление опыта применения метода селективного забора крови из НКС у пациентов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма.

**Задачи:**

1) Проанализировать диагностические возможности использования десмопрессина в качестве стимуляционного агента при селективном заборе крови из НКС для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

2) Внедрить определение градиента пролактина и/или расчета АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для повышения клинической эффективности метода селективного забора крови из НКС.

3) Проанализировать результаты гистологического и иммуногистохимического исследования удаленных АКТГ-секретирующих опухолей, в том числе аденом, не визуализируемых на МРТ.

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

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

Десмопрессин (зарегистрированное в Российской Федерации лекарственное средство) – длительно действующий аналог вазопрессина - начали использовать в качестве стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма в 1993 году. Гиперстимуляция АКТГ в ответ на введение десмопрессина объяснялась высокой экспрессией аргинин-вазопрессиновых рецепторов 1, 2 и 3 в клетках кортикотропиномы. Периферическая проба с десмопрессином активно исследовалась для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого



гиперкортицизма в России в ФГБУ ЭНЦ. Однако очень скоро повышенная продукция АКТГ в ответ на введение десмопрессина была обнаружена у здоровых добровольцев и у 28,5% пациентов с доказанной АКТГ-эктопией. Кроме того, повышение АКТГ и кортизола в ответ на введение десмопрессина в большей степени было обусловлено экспрессией рецепторов 2 типа и не коррелировало с экспрессией 1 и 3 типов. Рецепторы 2 типа, в свою очередь, экспрессировались не во всех кортикотропинах.

В 2007 году десмопрессин начали применять в ходе селективного забора крови. Введение десмопрессина (10мкг внутривенно) вместо кортиколиберина или конкурентное введение десмопрессина с кортиколиберином, что должно было еще сильнее стимулировать выброс АКТГ кортикотропиномой продемонстрировали высокую чувствительность (более 90%) и специфичность – 100%.

В одной работе наряду с диагностическими возможностями метода селективного забора крови на фоне стимуляции десмопрессином у 56 пациентов с АКТГ-зависимым ЭГ исследовались возможности латерализации аденомы. Градиент центр/периферия  $\geq 2$  был обнаружен у 40 пациентов исходно и у 47 больных  $\geq 3$  в ответ на стимуляцию десмопрессином. АКТГ-эктопия была выявлена у 5 человек (3 опухоли лёгких и 2 локализации в тимусе) из 9 пациентов без градиента АКТГ. Не было ни одного ложноположительного случая. Чувствительность метода, таким образом, составила 92,1%, а специфичность 100%. Латерализация аденомы (градиент  $\geq 1,4$ ) была получена у 80,8% больных исходно и у 97,8% после стимуляции десмопрессином. Хирургическое подтверждение правильности этой оценки было получено в 78,7% случаев. Одна из наиболее частых причин снижения чувствительности селективного забора крови из НКС – неверная установка катера в ходе забора крови.

Для контроля положения катетера было предложено наряду с АКТГ исследовать содержание других гормонов гипофиза в частности пролактин. Дополнительное значение определение уровня пролактина и расчет его

градиента приобрело после предложения использовать АКТГ/пролактин нормализованное соотношение (отношение максимального градиента АКТГ после стимуляции кортиколиберином к ипсилатеральному градиенту базального пролактина), которое согласно пилотному исследованию самостоятельно позволяет повысить чувствительность селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции кортиколиберином.

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

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

Основной оцениваемый параметр – гистологическое и иммуногистохимическое (положительная экспрессия АКТГ) подтверждение диагноза, который будет сопоставляться с результатом селективного забора крови из нижних каменистых синусов с учетом всех введенных модификаций (введение десмопрессина, оценка градиента пролактина, расчета АКТГ/пролактин нормализованного соотношения).

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

Пациенты с установленным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом будут госпитализированы в стационар на трое суток и направлены на селективный забор крови по следующим показаниям:

- отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ;
- размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл;

- в случае неэффективности перенесенного нейрохирургического вмешательства, сомнительном диагнозе и недоступности гистологического материала для иммуногистохимического исследования.

Исходно при проведении процедуры будет оцениваться уровень пролактина для контроля положения катетера. Средняя продолжительность процедуры от момента помещения пациента в операционную 60 (45-70) минут. В ходе процедуры будут оцениваться уровни АКТГ и пролактина до и после стимуляции десмопрессином.

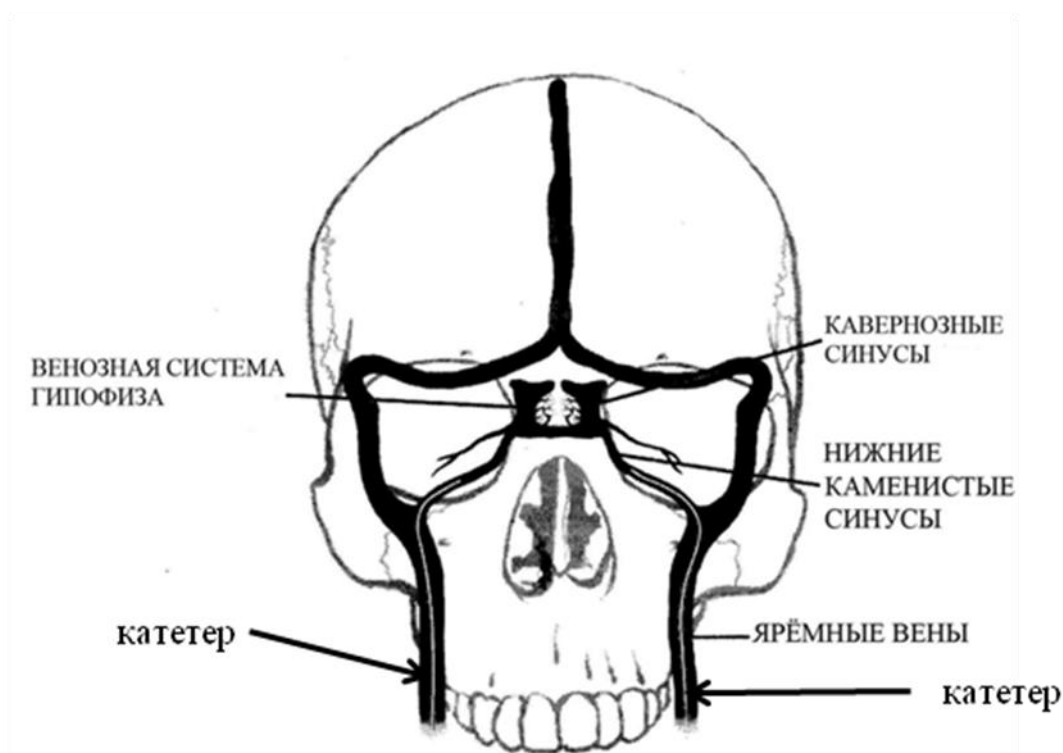
Далее пациент будет направляться на хирургическое лечение (вид хирургического лечения будет определен в зависимости от установленного диагноза). После хирургического лечения будет проводиться гистологический и иммуногистохимический анализ послеоперационного опухолевого материала, верификация диагноза.

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

Согласно разработанной методике, доступ осуществляется через бедренные вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены, что схематично представлено на Рисунке 1.

Учитывая импульсный характер секреции АКТГ, два образца крови берутся одновременно из обоих синусов и из периферической вены, а также производятся заборы крови для определения пролактина, затем вводится десмопрессин 8 мкг внутривенно независимо от массы тела и три образца крови (на 3-й, 5-й и 10-й минутах) забираются на фоне стимуляции. Градиент  $\geq 2$  между центром и периферией до стимуляции свидетельствует о БИК. После стимуляции десмопрессином градиент АКТГ центр/периферия  $\geq 3$  ещё более точно подтверждает диагноз БИК. У большинства пациентов с синдромом АКТГ-эктопии градиент между центром и периферией выявить не удаётся или этот градиент меньше 2 как исходно, так и после стимуляции. Градиент пролактина 1,5 и выше свидетельствует об адекватной установке

катетера. АКТГ/пролактин нормализованное соотношение рассчитывается как отношение максимального градиента АКТГ после стимуляции к градиенту пролактина.



**Рисунок 1. Схема установления катетеров в нижних каменных синусах**

Ткани удаленной опухоли пройдут гистологическое и иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии АКТГ и кортиколиберин-релизинг гормона (КРГ).

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

Пациенты пройдут процедуру селективного забора крови из нижних каменных синусов, которая при не информативности может быть повторена. После процедуры селективного забора крови из нижних каменных синусов пациент будет находиться в горизонтальном положении с наложением

компрессионных повязок в течение последующих 12-24 часов для осуществления гемостаза. Для подготовки, проведения процедуры и последующего наблюдения, пациент будет госпитализирован на трое суток.

Операционный материал будет исследован в течение 1-6 месяцев после проведения процедуры.

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

Все клинические данные, результаты лабораторных, инструментальных и гистологических исследований будут вноситься в медицинскую документацию пациента (история болезни), а также в индивидуальную регистрационную карту (Приложение).

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

### **13. Критерии включения и пациентов.**

Все пациенты должны иметь лабораторно подтвержденный АКТГ-зависимый ЭГ: АКТГ > 10 нг/мл в сочетании с повышенным уровнем кортизола в суточной моче (референтный интервал 60-413 нмоль/24 часа) и другими тестами, положительными в отношении диагноза ЭГ. Кроме того, пациенты должны были удовлетворять хотя бы одному из перечисленного:

- отсутствие аденомы на МРТ;
- отрицательная большая дексаметазоновая проба и/или аденома менее 6 мм;
- отсутствие ремиссии после предыдущей нейрохирургической операции, когда послеоперационный материал недоступен для иммуногистохимического подтверждения диагноза или неинформативен.

#### **14. Критерии не включения пациентов**

- хроническая почечная недостаточность (СКФ<30мл/мин);
- серьёзные нарушения гомеостаза (некомпенсированная гипо-, гиперкоагуляция).

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

- отзыв информированного согласия;
- невозможность вступления в контакт с пациентом;
- необходимость прерывания процедуры в связи с ее плохой переносимостью.

#### **Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

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

*Вид медицинской помощи:* медицинская помощь в рамках клинической апробации;

*Форма медицинской помощи:* плановая.

*Условия оказания медицинской помощи:* стационарно.

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

Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный

Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный

Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный

Ежедневный осмотр врачом эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара

Общий (клинический) анализ крови развернутый

Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)

Анализ крови биохимический общетерапевтический

Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический

Общий (клинический) анализ мочи

Исследование уровня общего кальция в крови

Исследование уровня неорганического фосфора в крови

Исследование уровня ионизированного кальция в крови

Регистрация электрокардиограммы

Флебография венозных коллекторов (каменистых синусов) головного мозга

Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови

Исследование уровня пролактина в крови

Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием

Макроскопическое исследование удаленного операционного материала

Гистологическое исследование препарата удаленного новообразования желез внутренней секреции

Иммуногистохимическое исследование материала

**Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения:**

Десмопрессин	8 мкг однократно в/в
--------------	----------------------

**наименования специализированных продуктов лечебного питания - нет,**  
**частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет;**  
**перечень используемых биологических материалов - нет;**  
**наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:**

Катетер многоцелевой

Катетер SIM2

Проводник 0,035 стандартный диагностический

Гидрофильный проводник 0,035

Шприцы 10 мл

Контрастный препарат 100 мл

Перчатки стерильные

Набор белья для ангиографии

Перечень лекарственных препаратов для апробации метода оказания медицинской помощи пациентам с АКТГ-зависимым эндогенным гиперкортицизмом с использованием метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов с введением стимуляционного агента и контролем положения катетера по градиенту другого гормона гипофиза с указанием дозы:

Десмопрессин ацетат ФС-000763 или ЛС-000383 в разовой дозе 8 мкг в/в однократно всем.

## **VII. Оценка эффективности метода**

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

Соответствие диагноза (БИК или АКТГ-эктопия) по результатам селективного забора крови из НКС данным гистологического и иммуногистохимического исследования удаленного опухолевого материала.

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

Соответствие латерализации аденомы гипофиза по результатам селективного забора крови из НКС данным, полученным нейрохирургом в ходе операции.

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

Анализ эффективности будет проводиться после получения результатов гистологической верификации диагноза - установления источника гиперсекреции АКТГ.

## **III. Статистика**

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

Поиск точки разделения и расчёт чувствительности и специфичности будет проводиться на основании построения кривой операционных



характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения будет использоваться такой уровень показателя, которому соответствует максимальная сумма чувствительности (пропорция истинно позитивных результатов, подтвержденных тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту) и специфичности метода (пропорция истинно негативных результатов, подтвержденная тестируемым методом, по отношению к золотому стандарту), полученные в ходе ROC-анализа.

Прогностическая ценность положительного результата (количество пациентов истинно положительных по результатам тестирования)/(количество пациентов истинно положительных при тестировании + количество пациентов ложно-положительных при тестировании); прогностическая ценность отрицательного результата (количество пациентов с истинно негативным результатом теста)/ (количество истинно-негативных результатов + количество ложно-негативных результатов); отношение правдоподобия для положительного результата теста (чувствительность)/(1-специфичность) будут рассчитаны как рекомендовано в специализированных изданиях.

Площади под кривыми операционных характеристик (AUC) будут измерены для демонстрации возможностей диагностических тестов верно оценивать истинно положительные и истинно отрицательные результаты. Для сравнения качества диагностических тестов будут сравниваться площади под кривыми операционных характеристик.

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

Ввиду относительной редкости ЭГ планируется включить 50 пациентов за 2 года клинической апробации. В 2015 году планируется включить 10 пациентов, в 2016 – 40 пациентов.

## IX. Объем финансовых затрат

### 24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Затраты на оказание единицы  $i$ -той услуги ( $Z_i$ ) определяются по формуле:

$$Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{ус} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i, \text{ где}$$

$Q_i$  - планируемое количество (объем) единиц оказания  $i$ -той государственной услуги,

$Z_{от}$  - планируемые затраты по оплате труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала

$Z_{рм}$  - планируемые затраты на приобретение расходных материалов, связанных с оказанием услуги на основе расходов: из КОСГУ 340 – сырье, материалы, медикаменты, продукты питания, готовая продукция и т.д.; из КОСГУ 310 - учебные пособия, костюмы и т.д.;

$Z_{ус}$  - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222, из КОСГУ 226 - реклама, подписка и др. по решению органа исполнительной власти;

$Z_{си}$  - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой коммунальных услуг, и иные затраты, связанные с использованием имущества на основе затрат:

- на потребление тепловой энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на водоснабжение и водоотведение в размере не менее 80% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление электрической энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление газа в размере не менее 50% в случае газового отопления или 100% в иных случаях от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на содержание особо ценного движимого имущества из КОСГУ 225 – не менее 70% затрат: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые затраты, связанные с оказанием услуги.

**25. Предварительный расчет объемов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения);**

Название услуги	Частота	Кратность предоставления услуги одному пациенту
Ежедневный осмотр врачом эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	3
Первичный осмотр больного в приемном отделении	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-сердечно-сосудистого хирурга повторный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	1	1
Исследование уровня общего кальция в крови	1	1
Исследование уровня неорганического	1	1

фосфора в крови		
Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1	1
Регистрация электрокардиограммы	1	1
Общий (клинический) анализ мочи	1	1
Флебография венных коллекторов (каменистых синусов) головного мозга	1	1
Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови плазмы крови	1	15
Исследование уровня пролактина в крови	1	3
Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	0,9	1
Макроскопическое исследование удаленного операционного материала	1	1
Гистологическое исследование препарата удаленного новообразования желез внутренней секреции	1	2
Иммуногистохимическое исследование материала	0,2	8
Диетическая терапия при заболеваниях желез внутренней секреции (стол 8а, 8б, 9, 9а)	0,3	3
Основной вариант стандартной диеты	0,7	3

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

<b>Препарат (МНН)</b>	<b>ССД</b>	<b>СКД</b>
Десмопрессин	8 мкг	8 мкг

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

<b>Наименование</b>	<b>Кол-во на 1-го пациента</b>
Катетер многоцелевой	2 шт
Катетер SIM2	1 шт
Проводник 0,035 стандартный диагностический	1 шт
Гидрофильный проводник 0,035	1 шт
Шприцы 10 мл	20 шт
Контрастный препарат 100 мл	1 флакон
Перчатки стерильные	3 пары
Набор белья для ангиографии	1 комплект

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 131,84 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 50.

Общая стоимость апробации составит 6 592,00 тыс. руб.,

в том числе в 2015 году - 10 пациентов на сумму 1 318,40 тыс. руб., в

2016 году - 40 пациентов на сумму 5 273,60 тыс. руб.

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

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	31,43
2. Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	42,69
3. Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	-
Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	57,72
<b>Итого:</b>	<b>131,84</b>

Директор ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России,  
Академик РАН

" 11 " августа 2015 г.



И.И. Дедов