

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода гибридной топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей у взрослых пациентов с помощью соматостатин-рецепторной скинтиграфии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	92

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 41 л.

2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 15 л.

3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,

академик М.В.Шестакова

(должность, ф.и.о., подпись)

"18" февраля 2019

г.

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

Я, Шестакова Марина Владимировна, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода гибридной топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей у взрослых пациентов с помощью соматостатин-рецепторной сцинтиграфии» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

и.о. директора
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, академик РАН



М.В.Шестакова

«18» февраля 2019 года

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

**по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)**

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода гибридной топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей у взрослых пациентов с помощью соматостатин – рецепторной скintiграфии»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология; Онкология; Радиология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	92	
6.	Срок проведения клинической апробации	2019 – 2021 гг. 2019 г. – 12 пациентов 2020 г. – 40 пациентов 2021 г. – 40 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	259 500 руб.	
8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Клиническая апробация метода гибридной топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей у взрослых пациентов с помощью соматостатин-рецепторной сцинтиграфии».

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11.

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

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава, академик РАН Шестакова Марина Владимировна,

Директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава, академик РАН. Мельниченко Галина Афанасьевна.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Название: «Клиническая апробация метода гибридной топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей у взрослых пациентов с помощью соматостатин-рецепторной скинтиграфии».

Профиль: эндокринология, онкология.

Цель: оценка клинико-экономической эффективности применения радионуклидной диагностики для визуализации АКТГ (адренокортикотропный гормон) - продуцирующих нейроэндокринных опухолей по сравнению со стандартными методами диагностики.

Общая характеристика пациентов: взрослые пациенты, от 18 до 80 лет, обою пола с НЭО, продуцирующими адренокортикотропный гормон (АКТГ): болезнь Иценко-Кушинга (код по МКБ E24.0) и АКТГ-эктопический синдром (код по МКБ E24.3).

Краткое описание метода: Радионуклидная диагностика – это не инвазивный, высокочувствительный диагностический метод молекулярной визуализации, позволяющий получить ценную функциональную и анатомо-топографическую информацию. Этот вид лучевой диагностики основан на внешней регистрации излучения, исходящего из органов и тканей после введения в организм пациента радиофармацевтических препаратов (РФП). РФП - это разрешенное для введения человеку с диагностической целью соединение, в состав которого входит изотоп (радиоактивная метка) и активное вещество, связывающееся с определенными рецепторами опухоли. Поскольку технологии ядерной медицины в отличие от других методов диагностики позволяют визуализировать функциональные изменения в тканях на ранних стадиях, они незаменимы для диагностического поиска опухолей малых размеров, особенно новообразований, выделяющих гормоны или биологически активные вещества, таких как, НЭО.

НЭО представляют собой гетерогенную группу новообразований с возможной локализацией практически в любом органе. Способность продуцировать биологически активные соединения проявляет себя особыми клиническими симптомами и синдромами. Так НЭО, выделяющие АКТГ, приводят к развитию синдрома эндогенного гиперкортицизма и являются причинами болезни Иценко-Кушинга или АКТГ-эктопического синдрома.

Первоочередной диагностической задачей, определяющей выбор лечебной тактики, являются определение локализации опухоли. Для ее решения широко используется визуализация на основе методов лучевой диагностики, в том числе радионуклидные технологии. Оптимальными методами радионуклидной визуализации при

НЭО являются скintiграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с использованием специфических (для НЭО) РФП. Поскольку НЭО в той или иной степени содержат различные типы соматостатиновых рецепторов, при введении аналогов соматостатина, меченных радиоизотопами, опухоли с достаточной экспрессией этих рецепторов активно накапливают РФП. Динамическая скintiграфия позволяет получить двухмерное изображение во времени, подтверждающее функциональную активность опухоли, в то время как ОФЭКТ/КТ уточняет пространственное расположение новообразования путем трехмерной реконструкции.

Метод сравнения: магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ).

Форма: плановая.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

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

АКТГ-продуцирующие НЭО – это редкий и один из наиболее тяжелых видов НЭО. Чаще всего (80-90%) АКТГ-продуцирующие НЭО локализуются в гипофизе, реже (в 10-20%) в любых других органах (легкие, органы средостения, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа и др.) Распространенность АКТГ-продуцирующих НЭО гипофиза, согласно данным Всероссийского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области на 1 июля 2018 года составляет до 20 случаев на миллион населения Российской Федерации, число новых случаев – 0,04 на 100 000 населения в год. Инвалидность установлена у 47% пациентов с данным заболеванием. При естественном течении АКТГ-продуцирующих НЭО пятилетняя выживаемость составляет не более 50%. Однако при своевременной диагностике и лечении с достижением стойкой ремиссии, выживаемость приближается к общепопуляционной [1].

Диагностика АКТГ-продуцирующих НЭО является крайне сложной задачей, от решения которой зависит выбор метода лечения и его отдаленные результаты. Первый этап диагностики - подтверждение нейроэндокринной природы заболевания АКТГ-продуцирующих НЭО – при наличии соответствующего клинического опыта обычно не вызывает проблем в связи с характерной клинической картиной заболевания (кушингоидный синдром) и доступными гормональными исследованиями. После установления диагноза АКТГ-зависимого эндогенного гиперкортицизма необходим

дифференциальный диагноз двух форм заболевания: болезни Иценко-Кушинга, вызываемой АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза, и АКТГ-эктопированного синдрома, причиной которого является АКТГ-продуцирующая опухоль другой (вне гипофизарной) локализации. Особые трудности вызывают пациенты с отсутствием визуализации аденомы гипофиза при магнитно-резонансной томографии (МРТ) (до 20%) или аденомой гипофиза малых размеров (менее 6 мм), что требует исключения сочетания гормонально неактивной инциденталомы гипофиза и АКТГ-эктопированного синдрома. Высокочувствительным методом для дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома признан метод селективного забора крови из нижних каменистых синусов (НКС) с определением градиента АКТГ центр/периферия [2]. Этот метод позволяет отличить гипофизарную и вне гипофизарную гиперпродукцию АКТГ, однако не дает никакой информации о локализации опухоли в случае АКТГ-эктопированного синдрома.

Третьим и наиболее трудным (из-за малых размеров АКТГ-продуцирующих НЭО) этапом диагностического поиска является топическая диагностика – установление локализации опухоли. У 9- 27% пациентов не удается установить источник гиперпродукции АКТГ при стандартном обследовании даже при длительном наблюдении.

Благодаря способности АКТГ-продуцирующих НЭО выделять и депонировать гормоны, а также наличию соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток этих опухолей, стандартные методы визуализации, такие как МРТ или КТ, значительно уступают в чувствительности функциональным методам диагностики, таким как радионуклидные технологий (сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с применением туморо-трофных РФП), особенно при НЭО малых размеров. Высокая чувствительность (90%) и специфичность (95%) соматостатин-рецепторной сцинтиграфии при визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО подтверждена многими исследованиями.

В качестве стандартных методов визуализации (методы сравнения) при топической диагностике АКТГ-продуцирующих НЭО в клинической практике широко применяют: МРТ головного мозга с контрастированием (в случае поиска АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза) [3] и КТ всех внутренних органов с контрастированием, включающем КТ органов грудной клетки, шеи и средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства (при подозрении на АКТГ-эктопированный синдром) [4]. Эти методы включены в систему обязательного медицинского страхования.

Общее между всеми методами лучевой диагностики (МРТ, КТ, сцинтиграфии и ОФЭКТ) – это применение различных видов излучения. Отличие радионуклидных

технологий от остальных методов лучевой диагностики состоит в том, что для визуализации используется не проходящее через тело пациента (рентгеновские методы) и не отраженное от тканей (ультразвуковые методы), а исходящее изнутри (за счет введенных РФП) излучение.

Основное преимущество радионуклидных технологий заключается в возможности визуализировать функциональные процессы в тканях. В связи с этим создается высокий контраст между патологическим (опухолевым) очагом и нормальной тканью. Поэтому чувствительность и специфичность радионуклидной диагностики при АКТГ-продуцирующих НЭО значительно выше, чем при применении стандартных методов лучевой диагностики.

Недостатками стандартных методов диагностики (КТ и МРТ) являются: низкая чувствительность (так у 20% пациентов с АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза опухоль не визуализируется при МРТ) и низкая специфичность (у 20% пациентов с АКТГ-продуцирующей НЭО вне гипофизарной локализации при МРТ может выявляться гормонально-неактивная аденома гипофиза - инциденталома). В то время, как метод функциональной радионуклидной диагностики позволит исключить ложноположительный диагноз болезни Иценко-Кушинга у пациента с инциденталомой гипофиза. К недостаткам КТ можно также отнести большую лучевую нагрузку (в связи с большим объемом исследований) и риск развития контраст-индуцированной нефропатии.

Недостатком сцинтиграфии считается низкое пространственное разрешение, в связи с чем, обычная сцинтиграфия уступает другим методам визуализации в изображении морфологических деталей. Однако проведение совместно со сцинтиграфией ОФЭКТ/КТ на порядок увеличивает пространственную разрешающую способность радионуклидной диагностики (разрешающая способность повышается до 6-8 мм).

К недостаткам радионуклидной диагностики можно отнести высокую стоимость метода за счет дорогостоящих РФП. Однако экономическая выгода отдаленных результатов точной диагностики не вызывает сомнений.

Актуальность совершенствования топической диагностики АКТГ-продуцирующих НЭО обусловлена также отсутствием высокоэффективной и безопасной консервативной терапии данных опухолей. Хирургическое лечение НЭО успешно при условии точной топической диагностики.

Внедрение радионуклидных диагностических методик в широкую клиническую практику будет способствовать повышению выживаемости и качества жизни пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО, в первую очередь, за счет сокращения времени и повышения точности диагностического поиска. Совершенствование то-

пической диагностики уменьшит количество койко-дней и затраты на консервативное лечение до уточнения диагноза. Кроме того, внедрение предложенного метода клинической апробации предотвратит проведение неоправданного удаления гормонально неактивной аденомы гипофиза у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом и визуализацией инциденталомы при МРТ и снизит необходимость проведения инвалидизирующей двусторонней адреналэктомии, к которой приходится прибегать в случае, когда источник гиперпродукции АКТГ не найден.

Предлагаемый метод клинической апробации при подтверждении клинико-экономической эффективности может быть рекомендован для включения в систему обязательного медицинского страхования.

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

Первое применение радиоактивных изотопов с диагностической целью относят к 1911 году и связывают с именем венгерского химика Дьердя де Хевеши, который впоследствии был награжден за это Нобелевской премией. С 50-х годов XX века в связи развитием атомной промышленности и совершенствованием радиометрических приборов радионуклидная диагностика стала активно развиваться. В 70-80 годы прошлого столетия появилась ОФЭКТ, которая позволила визуализировать распределение РФП, введенного в объект исследования, в виде сечений в различных плоскостях. С этого момента появилась возможность реконструировать сцинтиграфические изображения в трех основных (ортогональных) плоскостях, избегая наложения на исследуемый орган изображений соседних объектов, что на порядок увеличило пространственную разрешающую способность радионуклидной диагностики.

В США в 2007 году проведено более 17 миллионов радионуклидных исследований у более 15 миллионов человек. В Европе в том же году выполнено свыше 12 миллионов исследований. В Российской Федерации число радиоизотопных процедур не достигает 1 миллиона.

Уже более 30 лет соматостатин-рецепторная сцинтиграфия является обязательной при проведении диагностического поиска НЭО в развитых странах мира. Российская Федерация входит в число стран-лидеров по производству сырьевых медицинских изотопов, однако сцинтиграфия и ОФЭКТ при НЭО в нашей стране выполняются крайне редко. Это объясняется отсутствием оснащения большинства отделений лучевой диагностики как современным оборудованием для проведения радионуклидной диагностики, так и РФП, специфичными для НЭО, а также недостаточным практическим опытом в связи с редкостью патологии. В Российской Федерации сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с применением РФП для диагностики АКТГ-продуцирующих

нейроэндокринных опухолей осуществляется в единичных медицинских учреждениях. Нами накоплен опыт применения соматостатин-рецепторной сцинтиграфии для топической диагностики НЭО в трудных случаях у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом [5], [6], [7]. Апробация предполагаемого метода позволит продемонстрировать широкие возможности радионуклидной визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО с применением специфичных РФП (пентетреотид), по сравнению со стандартными методами визуализации (КТ и МРТ), что будет способствовать получению точной и объективной информации о функциональной активности, локализации и распространенности опухолевого процесса. Это, в свою очередь, позволит с большей вероятностью установить правильный диагноз на ранних стадиях заболевания, провести лечение в адекватном объеме и добиться большей продолжительности жизни пациентов.

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

Несмотря на то, что радионуклидные исследования связаны с ионизирующим излучением, применение короткоживущих изотопов делает метод практически безвредным как для пациента, так и для окружающих. В большинстве случаев введение РФП с мечеными аналогами соматостатина удовлетворительно переносится пациентами, нежелательные явления прогнозируемы и поддаются коррекции.

При применении РФП в рамках соматостатин-рецепторной сцинтиграфии нечасто (от 1 до 10 на 1000 пациентов) возможны побочные эффекты аналогичные, как при применении синтетических аналогов соматостатина. Возможно развитие аллергических реакций, таких как кожные высыпания, по типу крапивницы, «приливы», временное покраснение кожи лица и шеи, затруднение дыхания, глотания или говорения, отек рта, лица, губ или гортани. Кроме того, могут возникнуть клинические симптомы гипогликемии: головокружение, головная боль, сонливость, слабость, внутренняя дрожь, учащенное сердцебиение, чувство голода, повышенная потливость. К другим побочным эффектам относят дискомфорт в эпигастральной области, рвота, диарея, боль в месте инъекции РФП. Нежелательные явления будут оцениваться в течение двух суток после проведения процедуры. Обычно осложнения купируются самостоятельно, при необходимости будет проводиться симптоматическая терапия: противоаллергическая терапия, введение глюкозы, спазмолитики.

В качестве серьезных осложнений будут расцениваться смерть; состояния, угрожающие жизни; состояния, требующие продолжения текущей госпитализации и состояния, приводящие к стойкой или значительной утрате трудоспособности.

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. Марова ЕИ, Арапова СД, Белая ЖЕ и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Москва. 2012; стр 64.
2. Belaya Z, Sitkin I, Rozhinskaya L, Dzeranova L, Marova E, Arapova S, Molitvoslovova N, Kolesnikova G, Melnichenko, «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, v. 5, № 3, p. 21, 2012. **Импакт-фактор 6.209**
3. Vitale, G., Tortora, F., Baldelli, R., Cocchiara, F., Paragliola, R., Sbardella, E., Simeoli, C., Caranci, F., Pivonello, R. and Colao, A. (2016). Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine*, 55(3), pp.691-696. **(Impact Factor 3.179)**
4. Fukukura Y. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of lipid-rich neuroendocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2015;21(34):10008. doi:10.3748/wjg.v21.i34.10008. **(Impact Factor 3.387)**
5. Баранова О.Д., Румянцев П.О., Слащук К.Ю., Петров Л.О. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями // *Эндокринная хирургия*. - 2017. - Т. 11. - №4. - С. 178-190. doi: 10.14341/serg9572 **(Impact Factor: 0.835)**
6. Слащук К.Ю., Дегтярев М.В., Бельцевич Д.Г., Румянцев П.О. Радионуклидная визуализация в диагностике, оценке эффективности лечения и выявления рецидива нейроэндокринных опухолей. В книге: Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России. 2017. С. 203а-203.
7. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Селиванова Л.С., Тарабрин Е.А., Слащук К.Ю., Бибик Е.Е. АКТГ-эктопический синдром при нейроэндокринной опухоли легкого// *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* – 2018 -N9- С.46-51 **(Impact Factor: 0.617)**
8. Wong KK, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Incremental value of 111-in pentetreotide SPECT/CT fusion imaging of neuroendocrine tumors. *Acad Radiol*. 2010;17:291–297 (Impact Factor 2.11)
9. Grimes J., Celler A., Birkenfeld B., Shcherbinin S., Listewnik M., Bilka H., *Mikołajczak R., Zorga P.*: Patient-Specific Radiation Dosimetry of 99mTc-HYNIC-Tyr3-Octreotide in Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med*. 2011; 52: 1474-1481. **(Impact Factor: 4.587)**
10. Artiko V., Sobic-Saranovic D., Pavlovic1 S., Petrovic M., Zuvela M., Antic A., Matic S., Odalovic S., Petrovic N., Milovanovic A., Obradovic V.: The clinical value of

scintigraphy of neuroendocrine tumors using ^{99m}Tc -HYNIC-TOC. Journal of BUON 2012, 17: 537-542. (Impact Factor: 0.761)

11. Sainz-Esteban A, Olmos R, González-Sagrado M et al. Contribution of ^{111}In -pentetreotide SPECT/CT imaging to conventional somatostatin receptor scintigraphy in the detection of neuroendocrine tumours. Nucl Med Commun. 2015;36(3):251-259. doi:10.1097/mnm.0000000000000239. (Impact Factor 1.495)

12. Chiaravalloti A, Spanu A, Danieli R, Dore F, Piras B, Falchi A, Tavolozza M, Madeddu G, Schillaci O. ^{111}In -Pentetreotide SPECT/CT in Pulmonary Carcinoid. Anticancer Res. 2015 Jul;35(7):4265-70 (Impact Factor 1.937)

13. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R; ABC Study Group. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Sep;100(9):3231-44 (Impact Factor 6.310).

14. Jamar F, Fiase R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. J Nucl Med. 1995 Apr;36(4):542-9 (Impact Factor: 4.587).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: оценка клинико-экономической эффективности применения радионуклидной диагностики для визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО по сравнению со стандартными методами диагностики.

Задачи:

1. Оценка чувствительности, специфичности и безопасности радионуклидных технологий (сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с применением пентетреотида) у пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО, по отношению к «золотому стандарту».
2. Сравнение чувствительности, специфичности и безопасности радионуклидных технологий (сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с применением пентетреотида) и МРТ головного мозга с контрастированием у пациентов с АКТГ-продуцирующими аденомами гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга, код по МКБ E24.0).
3. Сравнение чувствительности, специфичности и безопасности радионуклидных технологий (сцинтиграфия и ОФЭКТ с применением пентетреотида) и КТ (органов грудной и брюшной полостей и забрюшинного пространства) с контрастированием у пациентов с АКТГ-продуцирующими вне гипофизарными НЭО (АКТГ-эктопический синдром, код по МКБ E24.3).
4. Анализ финансовых затрат на радионуклидные технологии и сравниваемые методы диагностики.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Эффективность и безопасность соматостатин-рецепторной сцинтиграфии с применением пентетреотида у пациентов с нейроэндокринными опухолями различных локализаций доказана рядом клинических исследований [8], [9],[10].

Соматостатин – это белок, состоящий из 28 аминокислот, который выделяют эндокринные клетки диффузной нейроэндокринной системы и нейроны желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Он подавляет экзокринную секрецию, клеточную пролиферацию и вызывает апоптоз. В человеческом организме соматостатиновые рецепторы экспрессируются в различных органах и тканях, включая гипофиз, поджелудочную железу, щитовидную железу, а также в опухолях, например, нейроэндокринных, и на активированных иммунных клетках. Большой интерес к соматостатиновым рецепторам как к мишени для диагностических процедур *in vivo*, возник после создания аналогов соматостатина, поскольку природный соматостатин был не пригоден для применения в клинической практике. Самым важным аналогом

соматостатина является пентетреотид - октапептид с длительностью полужизни несколько часов в отличие от несколько минут для природной молекулы. Его клиническое применение началось с лечения аденом гипофиза. Значительным толчком к широкому внедрению пентетреотида в ядерную медицину стало появление РФП на основе пентетреотида, меченого радиоактивным изотопом.

Как показали исследования на культуре клеток НЭО, после взаимодействия с соматотропными рецепторами радиоактивные аналоги соматостатина интернализируются и обнаруживаются в цитоплазме органелл, в частности в аппарате Гольджи, лизосомах и секреторных гранулах.

Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия в настоящее время остается широко применяемой не инвазивной диагностической процедурой для выявления распределения соматостатиновых рецепторов в опухолях *in vivo*. Чувствительность соматостатин-рецепторной сцинтиграфии при НЭО очень высокая, этот метод позволяет выявить опухоли размером в несколько миллиметров. Поэтому он является методом выбора для диагностического поиска НЭО.

Sainz-Esteban A., и коллеги в исследовании, включившем 107 пациентов с НЭО, показали высокую чувствительность и специфичность радионуклидной визуализации опухоли и с помощью сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с применением ^{111}In -октреотида (пентетреотида): 87,8% и 96,6% соответственно [11]. Chiaravalloti A. с соавторами подтвердили более высокую чувствительность радионуклидных технологий с использованием ^{111}In октреотида (пентетреотида) по сравнению со стандартным КТ в топической диагностике НЭО легкого: 96% против 87,5% соответственно [12].

Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия обязательно входит в стандарты диагностического поиска при НЭО различных локализаций. Однако в связи с редкостью патологии нет отдельных, посвященных только АКТГ-продуцирующим НЭО, рекомендаций. Тем не менее, Isidori M. с коллегами, проведя систематический обзор 231 пациентов с АКТГ-продуцирующими НЭО, показали, что применение различных радионуклидных визуализирующих технологий в 79,1% случаев позволило установить локализацию опухоли, в то время как стандартные методы топической диагностики, такие как КТ, выявили опухоль только в 64% случаев. Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия оказалась самым лучшим подтверждающим тестом с минимальным числом ложноположительных результатов [13].

Безопасность и хорошая переносимость сцинтиграфии с применением РФП была доказана более 20 лет назад. Так Jamar F. с соавторами не выявили никаких нежелательных явлений или клинически значимых отклонений в лабораторных исследованиях при использовании сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом (пентетреотидом) у пациентов с НЭО [14].

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

В ходе клинической апробации будут оцениваться следующие параметры:

- Визуализация АКТГ-продуцирующей НЭО с помощью соматостатин-рецепторной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ;
- Лабораторные исследования: уровень АКТГ крови, уровень свободного кортизола в суточной моче и в вечерней слюне, общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, скорость клубочковой фильтрации, общий анализ мочи;
- Электрокардиограмма;
- Консультация кардиолога;
- Градиент АКТГ и пролактина при проведении селективного забора крови из нижних каменистых синусов;
- Наступление послеоперационной ремиссии гиперкортицизма;
- Гистологическое исследование удаленной АКТГ-продуцирующей опухоли;
- Иммуногистохимическое исследование удаленной АКТГ-продуцирующей опухоли;
- Нежелательные явления.

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

Сроки проведения протокола 2019-2021 гг.

Протокол проведения клинической апробации включает 1 этап (госпитальный).

Схема проведения клинической апробации представлена на рис.1 (блок-схема).

Процедуры протокола приведены в Табл.1.

На *прескрининговом этапе* оказания медицинской помощи будут отобраны пациенты с подозрением на АКТГ-продуцирующую НЭО. В рамках обязательного медицинского страхования будут проведены начальные процедуры диагностического поиска: гормональное подтверждение АКТГ-зависимого гиперкортицизма (согласно действующим клиническим рекомендациям) и первый этап топической диагностики (МРТ головного мозга с контрастированием) для исключения пациентов, локализация опухоли у которых не вызывает сомнений.

На *этапе скрининга* будет сформирована исследуемая группа. В нее войдут пациенты, которые добровольно подписали информированное согласие, с лабораторно

подтвержденной АКТГ-продуцирующей НЭО, имеющие трудности в топической диагностике опухоли (согласно критериям включения) и не имеющие противопоказаний к процедурам клинической апробации (согласно критериям не включения). Противопоказания будут выявляться по данным анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), электрокардиограмма (ЭКГ) и при осмотре кардиологом.

На этом же этапе будет выполнен селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС) для дифференциальной диагностики гипофизарной и вне гипофизарной АКТГ-продуцирующей НЭО. При проведении забора крови из НКС будет использована стандартная методика, включающая двусторонний трансфеморальный доступ под местной анестезией раствором прокаина 5 мг/мл, селективную катетеризацию внутренних яремных вен с обеих сторон из соответствующего венозного доступа, с последующей установкой катетеров в проекциях нижних каменистых синусов. Позиционирование катетеров будет осуществляться под контролем рентгеновского излучения, во время которого будет выполнено контрастирование с применением изоосмолярного неионного контрастного вещества (йопамидола). Непосредственный забор венозной крови из правого, левого нижних каменистых синусов и нижней полой вены будет проводиться одновременно, кровь будет исследована на АКТГ и пролактин. Во время процедуры пациентам будет проводиться инфузия раствора натрия хлорида 0,9%, выполняться мониторинг артериального давления, пульсоксиметрия, контроль ЭКГ анестезиологом. Подготовка больного перед вмешательством будет включать бритье операционного поля (паховая область), голод накануне операции, премедикацию (диазепам 10 мг/ 2 мл в/м за 20 минут до вмешательства). После окончания процедуры инструменты будут удалены из сосудистого русла, будет наложена давящая повязка на одни сутки. Образцы крови будут взяты в пробирки с ЭДТА для исследования АКТГ, которое должно быть проведено в тот же день. Результаты забора крови будут оценены по общепринятому правилу: градиент АКТГ более 2 свидетельствует в пользу болезни Иценко-Кушинга, более низкие значения градиента расцениваются как АКТГ-эктопированный синдром. Градиент пролактина будет рассчитан для обеспечения достоверности полученных результатов - при правильной локализации катетеров он должен составить более 1,5. Через 48-72 часа после проведения процедуры будет проведен повторный контроль СКФ.

Согласно полученным в ходе селективного забора крови результатам, все пациенты будут разделены на две группы: пациенты с болезнью Иценко-Кушинга (группа 1) и пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом (группа 2). Это деление необхо-

димо для выбора метода сравнения: МРТ головного мозга и КТ всего организма соответственно. Все пациенты из группы 2 будут направлены на проведение КТ после завершения госпитального этапа. Кроме того, это деление позволит выбрать оптимальный метод лечения.

На следующем этапе (*визит 1*), который является основным, всем пациентам в обеих группах будет проведена соматостатин-рецепторная сцинтиграфия, совмещенная с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с применением РФП. Подробное описание метода представлено в разделе 12.3.

Далее запланирована оценка методов сравнения, то есть получение результатов стандартных методов визуализации для проведения в дальнейшем сравнительного анализа. У пациентов из группы 1 будут оцениваться данные МРТ головного мозга, выполненного на прескрининговом этапе. Условиями адекватной оценки метода сравнения являются обязательное проведение МРТ с контрастированием на МР-томографе с напряженностью поля не менее 1,5 Тесла. У пациентов из группы 2 будут оцениваться результаты КТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства. Условиями адекватной оценки метода сравнения является обязательное проведение КТ с контрастированием.

После завершения топической диагностики всем пациентам в зависимости от локализации опухоли будет рекомендовано хирургическое лечение – трансфеноидальная аденомэктомия в случае болезни Иценко-Кушинга (группа 1) или хирургическое удаление карциноида в случае АКТГ-эктопированного синдрома (группа 2). При отсутствии визуализации опухоли у пациентов из группы 1 также будет рекомендовано нейрохирургическое лечение. При отсутствии визуализации опухоли у пациентов из группы 2 будет рекомендован динамический контроль (повторная стандартная топическая диагностика) через 3-6 месяцев и медикаментозная терапия.

После проведения хирургического лечения будут получены данные, которые позволят морфологически верифицировать диагноз, что в последующем будет использовано как «золотой стандарт» для оценки чувствительности и специфичности сравниваемых методов.

Удаленная опухолевая ткань будет подвержена морфологическому анализу. Гистологическое исследование (или пересмотр гистологических препаратов) позволит заподозрить нейроэндокринную природу опухоли в соответствии с классификациями ВОЗ. Окончательно подтвердить АКТГ-продуцирующую НЭО планируется с помощью иммуногистохимического исследования экспрессии АКТГ, кортиколиберин-релизинг гормона (КРГ). С целью обеспечения оказания медицинской помощи в полном объеме (оценки опухолевого прогноза для определения рекомендаций по наблюдению

нию) дополнительно будет исследованы следующие иммуногистохимические маркеры: индекс пролиферативной активности Ki-67, рецепторы к соматостатину 1-5 типов, рецепторы к дофамину 2 подтипа, мембранный гликопротеид нейрорадгезии CD 56.

В исключительных случаях при отсутствии или недостаточном количестве морфологического материала косвенным признаком подтверждения диагноза можно будет считать наступление послеоперационной ремиссии. Наличие ремиссии будет установлено на основании клинических данных, уровня АКТГ, кортизола в крови или кортизола в суточной моче.

После получения результатов все данные будут обработаны и проанализированы с помощью статистического программного обеспечения.

12.3. Описание метода, инструкции по его применению:

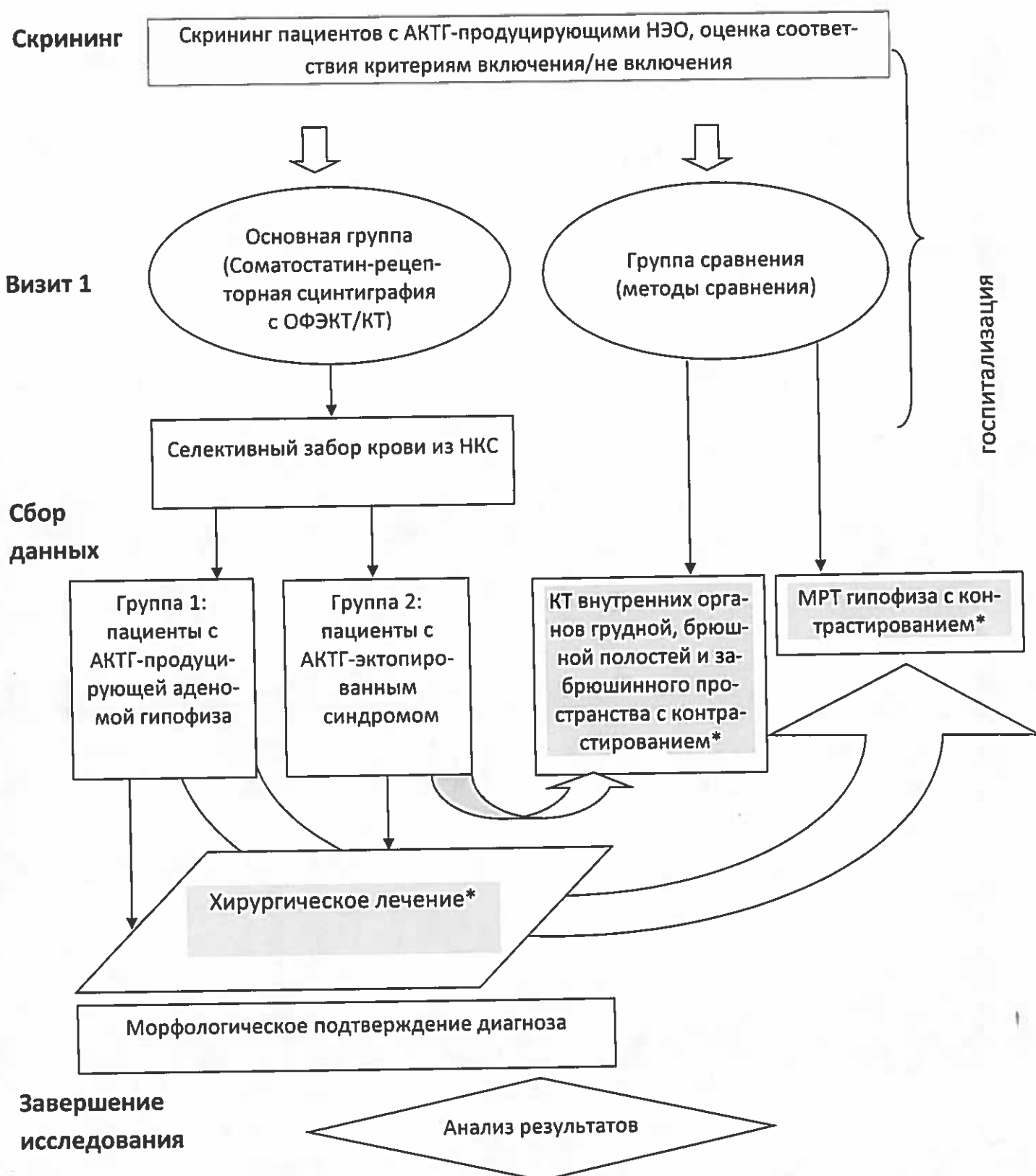
Перед проведением исследования с препаратом пентетреотид необходимо за один день отменить терапию аналогами соматостатина короткого действия, либо за 3–4 недели отменить терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия. Однако существует достаточное количество публикаций, показывающих получение изображений с более высоким соотношением фон/опухоль именно на фоне терапии данными препаратами.

Методика радионуклидного исследования заключается во внутривенном введении РФП (пентетреотид) активностью от 200 до 400 МБк. Эффективная доза составляет 0,054 мЗв/МБк. Радионуклидные исследования выполняются через 4-6 и 24/48 часов после введения РФП на двухдетекторном эмиссионном томографе, с использованием коллиматоров для средних энергий на энергетическом пике 171 кэВ и 247 кэВ, ширина окна дискриминатора – 20%. Обработка результатов исследований осуществляется на специализированной станции. Оптимальное время проведения исследования - 24 часа. К этому сроку достаточно четко визуализируются все патологические очаги, при этом в организме пациента остается активность, позволяющая при необходимости производить ОФЭКТ. Сцинтиграфию на первом этапе выполняют в режиме сканирования «всего тела» для оценки распределения РФП во всех отделах организма пациента. Затем для более детального изучения выявленных патологических очагов повышенного накопления РФП выполняют ОФЭКТ/КТ интересующей области. Детекторы устанавливают параллельно друг другу. Аппарат настраивают на энергетический пик 159,0 КэВ, ширина окна дискриминатора – 20%. При сцинтиграфии «всего тела» (длина сканирования соответствует росту пациента), скорость сканирования – 5-10 см/мин, сканирование производится с применением опции опреде-

ления контуров тела. Информация собирается на матрицу 256x1024. Обработка результатов сканирования «всего тела» осуществляется стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса и т.п. ОФЭКТ выполняется по нециркулярной орбите, ротация - 180° по часовой стрелке на каждый детектор, сбор информации с 32 последовательных проекций на каждый детектор, экспозиция – 40 сек на каждую проекцию. Размер матрицы – 128x128. Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов производится с использованием алгоритма итераций.

Интерпретация результатов направлена на поиск очагов патологического повышенного накопления РФП вне зон его физиологической аккумуляции. Такие очаги свидетельствуют о наличии активной опухолевой ткани соответственно их локализации. Физиологическое распределение РФП подразумевает интенсивное накопление в печени, селезенке, почках, мочевом пузыре и кишечнике. Интерпретация данных томографии производится с помощью динамического трехпроекционного анализа томографических срезов.

Рис.1 Блок-схема протокола клинической апробации



*- оказание медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования или высокотехнологичной медицинской помощи

Табл.1 Расписание процедур протокола

Исследования		Скрининг пациентов	Визит 1 (радионуклидная диагностика)	Получение данных проведенного лечения и морфологического исследования
		госпитальный		
Информированное согласие		X		
Критерии включения/не включения		X		
Анамнез, сопутствующая патология		X		
Физикальное обследование		X	X	
Лабораторное обследование	Общий анализ крови	X		
	Биохимический анализ крови	X		
	Коагулограмма	X		
	Общий анализ мочи	X		
	Креатинин крови с расчетом СКФ	X	X	
Электрокардиография		X		
Консультация кардиолога		X		
Селективный забор крови из НКС		X		
Консультация радиолога			X	
Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с РФП			X	
Гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленной опухоли				X
Оценка послеоперационной ремиссии				X
Нежелательные явления		X	X	
Сопутствующая терапия		X	X	

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

Срок проведения протокола клинической апробации 2019-2021 гг.

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации – 7 дней. Скрининг пациентов и радионуклидная диагностика проводятся в рамках госпитализации.

Для завершения клинической апробации потребуется получение данных методов сравнения и морфологическое подтверждение диагноза. Поэтому анализ данных будет проводиться через 2 месяца после завершения участия в протоколе последнего пациента.

Продолжительность периодов клинической апробации обозначена в Табл.2.

Табл.2 Продолжительность периодов клинической апробации.

Период	Продолжительность
Скрининг пациентов	4 дня
Радионуклидная диагностика НЭО	3 дня
Сбор данных по визуализации методов сравнения, эффективности проведенного хирургического лечения и морфологической верификации диагноза	2 месяца после завершения участия пациента в апробации
Анализ полученных данных, составление отчета	2 недели после окончания сбора данных

Из окончательного анализа будут исключены пациенты, у которых на момент 15.12.2021г будет отсутствовать морфологическое подтверждение локализации удаленной в ходе хирургического лечения АКТГ-продуцирующей опухоли. Последний пациент может быть включен в скрининг не позднее 15.10.2021 г.

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

Все демографические, клинические данные, данные анамнеза, данные физического осмотра, результаты лабораторных, инструментальных и морфологиче-

ских исследований, протокол и результаты селективного забора крови из НКС, результаты сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ будут фиксироваться в медицинской документации пациента (история болезни, амбулаторная карта), а также в индивидуальной регистрационной карте (Приложение).

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

12. Критерии включения пациентов.

В предлагаемый протокол клинической апробации будут включены пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом АКТГ-продуцирующей НЭО (код по МКБ E24.0, E24.3). Первый этап диагностического поиска широко внедрен в клиническую практику и будет проводиться в рамках обязательного медицинского страхования. В протокол будут включаться только те пациенты, у которых топическая диагностика представляет трудности в связи с отсутствием визуализации опухоли с помощью стандартных методов исследования, малыми размерами аденомы гипофиза, не позволяющими исключить инциденталому, или ошибкой диагностического поиска в анамнезе.

Критерии включения:

- 1) подписанное добровольное информированное согласие на участие в протоколе клинической апробации в двух экземплярах;
- 2) способность участвовать в процедурах протокола;
- 3) лица мужского или женского пола в возрасте от 18 до 80 лет;
- 4) лабораторно подтвержденный АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм: АКТГ > 10 нг/мл в сочетании с повышенным уровнем кортизола в суточной моче и другими тестами, подтверждающими наличие эндогенного гиперкортицизма (повышение кортизола в вечерней слюне и/или отрицательная малая дексаметазоновая проба и/или повышение уровня кортизола в крови в вечернее время) – код по МКБ E24.0 или E24.3;
- 5) отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ;
- 6) или размеры аденомы гипофиза менее 6 мм;
- 7) или отрицательная большая дексаметазоновая проба;
- 8) или неэффективное предыдущее нейрохирургическое лечение;

13. Критерии не включения пациентов.

В предлагаемый протокол клинической апробации не будут включены пациенты, которым запрещено проведение клинической апробации, согласно

Федеральному закону №323-ФЗ; пациенты с противопоказаниями или повышенным риском развития нежелательных явлений при проведении запланированных по протоколу процедур; пациенты, получившие лечение по поводу основного заболевания, которое препятствует правильной интерпретации полученных в ходе протокола диагностических данных.

Критерии не включения:

- 1) двухсторонняя адреналэктомия в анамнезе;
- 2) прием препаратов для консервативного лечения гиперкортицизма менее чем за 2 недели до участия в клинической апробации (каберголин, пасиреотид, октреотид короткого действия, кетоконазол); терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия – менее чем за 4 недели;
- 3) хроническая почечная недостаточность (СКФ<30мл/мин);
- 4) симптоматическая желчекаменная болезнь;
- 5) известная повышенная чувствительность к контрастным препаратам;
- 6) известная повышенная чувствительность к любому компоненту РФП;
- 7) тяжелые нарушения гомеостаза.

Согласно Федеральному закону №323-ФЗ, в протокол клинической апробации не будут включены:

- 1) дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания;
- 2) военнослужащие;
- 3) лица, страдающие психическими расстройствами.

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

Пациенты могут быть исключены из клинической апробации на любом этапе. При исключении из клинической апробации пациенту будут предложены альтернативные методы диагностики (согласно стандартам и персонализированному подходу) и рекомендован (или проведен) оптимальный метод лечения.

Критерии исключения:

- 1) отзыв информированного согласия;
- 2) невозможность связи с пациентом;
- 3) необходимость прерывания процедуры в связи с ее плохой переносимостью.

Из окончательного анализа будут исключены пациенты, у которых на момент окончания апробации будет отсутствовать морфологическое подтверждение локализации удаленной в ходе хирургического лечения АКТГ-продуцирующей опухоли.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Название услуги	Кратность предоставления услуги одному пациенту
Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный (B01.047.007)	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный (B01.058.001)	1
Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара (B01.058.006)	6
Общий (клинический) анализ крови развернутый (B03.016.002)	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (B03.005.006)	1
Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (A09.05.041)	1
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (A09.05.042)	1
Исследование уровня глюкозы в крови (A09.05.023)	1
Исследование уровня общего билирубина в крови (A09.05.021)	1
Исследование уровня общего кальция в крови (A09.05.032)	1

Исследование уровня общего белка в крови (A09.05.010)	1
Определение активности щелочной фосфатазы в крови (A09.05.046)	1
Исследование уровня креатинина в крови (A09.05.020)	2
Исследование уровня мочевины в крови (A09.05.017)	1
Исследование уровня натрия в крови (A09.05.030)	1
Исследование уровня калия в крови (A09.05.031)	1
Исследование уровня хлоридов в крови (A09.05.034)	1
Общий (клинический) анализ мочи (B03.016.006)	1
Исследование уровня свободного кортизола в моче (A09.28.035)	1
Исследование уровня кортизола в слюне (A09.28.035)	1
Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови (A09.05.067)	4
Регистрация электрокардиограммы (A05.10.006)	1
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный (B01.015.001)	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный (B01.003.001)	1
Анестезиологическое пособие (B01.003.004)	1
Флебография венозных коллекторов (каменистых синусов) головного мозга (A06.12.032)	1
Исследование уровня пролактина в крови (A09.05.087)	3
Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный (B01.038.001)	1
Сцинтиграфия с туморотропным РФП в режиме «все тела» (A07.30.039.001)	1
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией с туморотропными РФП с контрастированием. (A07.30.041.001)	1
Просмотр гистологического препарата (A08.30.006)	1
Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей удаленного новообразования желез внутренней секреции с применением иммуногистохимических методов (АКТГ, КРГ,	10

ki-67, соматостатиновые рецепторы 1-5 типов, дофаминовые рецепторы 2 подтипа, CD56) (A08.22.002.002)	
---	--

18. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
1	Диазепам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/2 мл (N05BA01)	в/м	10	однократно	однократно	10	мг	Премедикация
2	Натрия хлорид, 0,9% раствор для инфузий (B05CB01)	в/в капельно	Доза подбирается индивидуально, учитывая состояние, возраст и массу тела	однократно	однократно	Доза подбирается индивидуально, учитывая состояние, возраст и массу тела	мл	Плазмозитотическое замещение жидкости
3	Прокаин, раствор для инъекций 5 мг/мл	местно	30	однократно	однократно	30	мг	Инфиль-

	(N01BA02)							традиционная анестезия
4	Йопамидол, раствор для инъекций, 300 мг/мл (V08AB04)	в/в струйно	5-10	6-7	одни сутки	30-70	мл	Рентгенконтрастное средство для проведения ангиографии
5	Пентетреотид, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (V09IB01)	в/в струйно	222	однократно	однократно	222	МБк	Радионуклидная диагностика опухоли
6	Дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл (S01BA01)	в/м	4	1-2 раза в сутки	1-2 суток	16	мг/мл	Тяжелые аллергические реакции, анафилактический шок.
7	Клемастин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 1 мг/мл (R06AA04)	в/м	2	2 раза в сутки	3 суток	12	мг	Профилактика или лечение аллергических и псевдоал-

								алергических реакций
8	Мебеверин (А03АА04)	внутри	200	2 раза в сутки	3 суток	1200	мг	Симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника
9	Декстроза, раствор для инъекций 10% (В05ВА03)	в/в струйно	40	однократно	однократно	40	мл	Для профилактики и лечения гипогликемии

Перечень медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

№	Наименование в соответствии с Номенклатурой классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
1	Катетер многоцелевой для чрескожного дренирования (260100)	2	Проведение селективного забора крови из НКС
2	Катетер ангиографический, одноразового использования (238780)	1	Проведение селективного забора крови из НКС
3	Проводник для доступа к коронарным/периферическим сосудам, одноразового использования (177900)	1	Проведение селективного забора крови из НКС

4	Катетер внутрисосудистый проводниковый, одноразового использования (131670)	1	Проведение селективного забора крови из НКС
5	Интродьюсер для ввода медицинских инструментов при сердечно-сосудистых заболеваниях, управляемый (192130)	2	Проведение селективного забора крови из НКС
7	Микрокатетер для периферических/коронарных сосудов (131460)	1	Проведение селективного забора крови из НКС
8	Шприц общего назначения, одноразового использования (260600)	6	Введение контрастного вещества, забор крови при проведении селективного забора крови из НКС; введение РФП

Наименования специализированный продуктов питания, частота приема, объем используемого продукта питания: не требуется.

Перечень используемых биологических материалов: не применяются.

Названия медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека (с указанием номера регистрационных удостоверений): не применяются.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

В предлагаемом протоколе клинической апробации у пациентов применяются оба диагностических метода (апробируемый метод и метод сравнения), поэтому первичная конечная точка (например, наступление ремиссии заболевания) здесь не применима. В качестве суррогатной конечной точки предлагается информативность диагностического метода (чувствительность и специфичность), которые, согласно накопленному опыту, определяют проведение адекватного лечения и коррелируют с достижением ремиссии заболевания. Поскольку АКТГ-продуцирующие НЭО очень трудно выявить в связи с малыми размерами, основным критерием эффективности выбрана чувствительность метода.

Таким образом, основной показатель эффективности:

- чувствительность радионуклидной диагностики (соматостатин рецепторная сцинтиграфия с ОФЭКТ/КТ) в визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО.

Планируемый целевой результат: 94%.

20. Перечень критериев дополнительной ценности:

В качестве критериев дополнительной ценности при отсутствии статистически достоверного различия между апробируемым методом и методом сравнения выбраны длительность диагностического поиска, другие показатели эффективности, а также безопасность предлагаемого метода.

Таким образом, критерии дополнительной ценности:

- время от установки диагноза до завершения топической диагностики (планируемый целевой результат 7 дней);
- специфичность радионуклидной диагностики (соматостатин рецепторная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ) в визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО (планируемый целевой результат 90%);
- положительная предсказательная ценность радионуклидной диагностики (соматостатин рецепторная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ) в визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО (планируемый целевой результат 90%);
- отрицательная предсказательная ценность радионуклидной диагностики (соматостатин рецепторная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ) в визуализации АКТГ-продуцирующих НЭО (планируемый целевой результат 90%);
- частота нежелательных явлений при проведении радионуклидной диагностики (планируемый целевой результат 5%).

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

Точность диагностического метода будет рассчитываться по следующей схеме. Все полученные результаты в зависимости от их совпадения с «золотым стандартом» (морфологически верифицированным диагнозом) будут подразделяться на четыре вида: истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные. Что касается конкретно метода скintiграфии опухолей (соматостатин-рецепторная скintiграфия с ОФЭКТ/КТ), то истинно положительный результат означает скintiграфическую визуализацию действительно существующей АКТГ-продуцирующей НЭО. Истинно отрицательный результат подразумевает отсутствие очагов гиперфиксации РФП в соответствующем органе (например, гипофизе) при реальном отсутствии активной опухолевой ткани в этом органе. Ложноположительный результат констатируют в случае обнаружения патологических очагов гиперфиксации РФП при действительном отсутствии

активной опухолевой ткани в соответствующем органе. И ложноотрицательный результат выявляется при невозможности радионуклидной визуализации реально существующих опухолевых очагов. Затем по специальным формулам производится вычисление основных показателей эффективности диагностического метода: чувствительности, специфичности, положительной предсказательной ценности и отрицательной предсказательной ценности. Положительная предсказательная ценность – это вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста. Отрицательная предсказательная ценность – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста. Чем чувствительнее тест, тем выше предсказательная ценность его отрицательного результата (т.е. возрастает вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше предсказательная ценность его положительного результата (т.е. возрастает вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). Аналогично будут оцениваться критерии эффективности для методов сравнения – КТ и МРТ.

Данные критерии эффективности будут оцениваться однократно после получения морфологического подтверждения диагноза.

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию, будет заведена индивидуальная регистрационная карта. Анализ параметров эффективности будет производиться с помощью соответствующих математических и статистических методов.

VIII. Статистика

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

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

Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и средне-квадратическими отклонениями (в формате $M(SD)$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка.

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони).

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

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

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

Расчет минимально необходимых объемов групп выполнен на основании следующих параметров. Основной критерий оценки эффекта – чувствительность метода радионуклидной диагностики АКТГ-продуцируемых НЭО. Проверяется гипотеза превосходства метода радионуклидной диагностики АКТГ-продуцирующих НЭО над методами сравнения (МРТ и КТ в двух группах пациентов) по критерию оценки эффекта. Статистическая мощность – 80%. Уровень статистической значимости – 5%. Известная величина чувствительности стандартных методов визуализации – 72%. Ожидаемая клинически значимая величина чувствительности предлагаемого метода – 94%. Предельная доля выбывания пациентов – 10%.

Исходя из указанных параметров, число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации – 92.

Итого, планируется включить 92 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2019 году планируется включить 12 пациентов, в 2020 году – 40 пациентов, в 2012 году – 40 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апроба-

ции. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$ - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$ - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$ - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА.

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

Расчетная стоимость медицинских услуг

№	Наименование	Цена	Кратность	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
Скрининг					
1.	Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения первичный (В01.047.007)	500	1	500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

2.	Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара (В01.058.006)	500	6	3000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
3.	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный (В01.058.001)	2500	1	2500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
4.	Общий (клинический) анализ крови развернутый (В03.016.002)	900	1	900	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
5.	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (В03.005.006)	1780	1	1780	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
6.	Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (А09.05.041)	300	1	300	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
7.	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (А09.05.042)	300	1	300	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
8.	Исследование уровня глюкозы в крови (А09.05.023)	270	1	270	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
9.	Исследование уровня общего билирубина в крови (А09.05.021)	300	1	300	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
10.	Исследование уровня общего кальция в крови (А09.05.032)	300	1	300	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
11.	Исследование уровня общего белка в крови (А09.05.010)	350	1	350	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

					МЗ РФ
12.	Определение активности щелочной фосфатазы в крови (А09.05.046)	300	1	300	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
13.	Исследование уровня креатинина в крови (А09.05.020)	300	2	600	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
14.	Исследование уровня мочевины в крови (А09.05.017)	300	1	300	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
15.	Исследование уровня натрия в крови (А09.05.030)	150	1	150	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
16.	Исследование уровня хлоридов в крови (А09.05.034)	100	1	100	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
17.	Исследование уровня калия в крови (А09.05.031)	100	1	100	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
18.	Общий (клинический) анализ мочи (В03.016.006)	350	1	350	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
19.	Исследование уровня свободного кортизола в моче (А09.28.035)	1000	1	1000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
20.	Исследование уровня кортизола в слюне вечером (А09.28.035)	800	1	800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
21.	Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови (А09.05.067)	800	4	3200	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

22.	Регистрация электрокардиограммы (А05.10.006)	1000	1	1000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
23.	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный (В01.015.001)	2500	1	2500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
24.	Анестезиологическое пособие (В01.003.004)	6000	1	6000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
25.	Флебография венозных коллекторов (каменистых синусов) головного мозга (А06.12.032)	50000	1	50000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
26.	Исследование уровня пролактина в крови (А09.05.087)	650	3	1950	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
27.	Осмотр (консультация) врачом-радиологом первичный (В01.038.001)	3000	1	3000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
28.	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный (В01.003.001)	2000	1	2000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
Радионуклидная диагностика					
29.	Сцинтиграфия в режиме «все тело» без стоимости РФП (А07.30.039.001)	10 000	1	10 000	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
30.	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией без стоимости РФП (А07.30.041.001)	4500	1	4500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Морфологическое исследование опухоли					
31.	Просмотр гистологического препарата (A08.30.006)	800	1	800	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ
32.	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей удаленного новообразования желез внутренней секреции с применением иммуногистохимических методов (АКТГ, КРГ, ki-67, соматостатиновые рецепторы 1-5 типов, дофаминовые рецепторы 2 подтипа, CD56) (A08.22.002.002)	9500	1	9500	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Расчетная стоимость лекарственных препаратов

Международное непатентованное название	Цена 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом	Количество пациентов, получающих препарат	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
Диазепам, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/2 мл (N05BA01)	12,39	1	12,39	92	1139,88	Государственный реестр лекарственных средств
Натрия хлорид, 0,9% раствор для инфузий	28,73	1	28,73	92	2643,16	Государственный

(B05CB01)						реестр лекарственных средств
Прокаин, раствор для инъекций 5 мг/мл (N01BA02)	2,2	1	2,2	92	202,4	Государственный реестр лекарственных средств
Йопамидол, раствор для инъекций, 300 мг/мл (V08AB04)	223,2	6-7	1562,4	92	143740,8	Интернет-каталог
Пентетреотид, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (V09IB01)	50 000	1	50 000	92	4 600 000	Интернет-каталог
Дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл (S01BA01)	4,48	4	17,92	1	17,92	Регистр лекарственных средств России
Клемастин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 1 мг/мл (R06AA04)	40,8	6	40,8	1	244,8	Регистр лекарственных средств России
Мебеверин (A03AA04)	10,45	6	62,7	1	62,7	Государственный реестр ле-

						карственных средств
Декстроза, раствор для инъекций 10% (B05BA03)	10,27	1	10,27	1	10,27	Регистр лекарственных средств России

Расчетная стоимость медицинских изделий

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Цена 1 единицы	Количество	Стоимость, руб.	Количество пациентов	Общая стоимость, руб	Источник сведений о стоимости
1	Катетер многоцелевой для чрескожного дренирования (260100)	3750	2	7500	92	690 000	интернет-каталог
2	Катетер ангиографический, одноразового использования (238780)	2500	1	2500	92	230000	интернет-каталог

3	Проводник диагностиче- ский (131680)	7640	1	7640	92	702880	интер- нет-ката- лог
4	Катетер внут- рисосуди- стый провод- никовый, од- норазового использова- ния (131670)	1850	1	1850	92	170200	интер- нет-ката- лог
5	Интродьюсер для ввода ме- дицинских инструментов при сер- дечно-сосу- дистых забо- леваниях, управляемый (192130)	2500	2	5000	92	460000	интер- нет-ката- лог
6	Микрокате- тер для пери- фериче- ских/коро- нарных сосу- дов (131460)	3000 0	1	30000	92	2760000	интер- нет-ката- лог

7	Шприц общего назначения, одноразового использования (260600)	3,20	4	12,8	92	1177,6	интернет-каталог
8	Пробирка для сбора образцов крови не вакуумная ИВД, с EDTA (167430)	8,23	3	24,69	92	2271,48	интернет-каталог
9	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с активатором свертывания (293570)	35,00	3	105	92	9660	интернет-каталог

Основная стоимость метода клинической апробации складывается из стоимости РФП и расходных материалов.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 259,50 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 92 пациента.

Общая стоимость апробации составит 23 874,0 тыс. руб., в том числе

в 2019 году – 12 пациентов на сумму 3 114,0 тыс. руб.,

в 2020 году – 40 пациентов на сумму 10 380,0 тыс. руб.,

в 2021 году – 40 пациентов на сумму 10 380,0 тыс. руб.,

Таким образом, исходя из количества участников клинической апробации (92 пациента) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость финансовых затрат составит – 23 874,0 тыс. руб.

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации метода осуществлялся в соответствии с Методическими рекомендациями по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации методов, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 августа 2015г №556.

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

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	118,9
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	129,3
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации.	11,3
4.1 из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	5,6
Итого стоимость 1 пациента:	259,50

И.о.директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России

Академик М.В. Шестакова.

"18" февраля 2019 г.

