

## 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 «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7(812)702-37-33 <a href="mailto:konradi@almazovcentre.ru">konradi@almazovcentre.ru</a> +7(812)702-37-07 <a href="mailto:karpenko@almazovcentre.ru">karpenko@almazovcentre.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	61 (2018г. - 10, 2019г. - 26, 2020г. - 25)

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 16 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 11 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор Центра,  
академик РАН

“26” февраля 2019г.



Е.В. Шляхто

В Департамент организации  
медицинской помощи и санаторно-  
курортного дела

## СОГЛАСИЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации выражает согласие на опубликование протокола клинической апробации метода «Клиническая апробация метода двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Генеральный директор Центра,  
академик РАН



Е.В. Шляхто

**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 двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

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

Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор Карпенко М.А.

Заместитель генерального директора по научной работе, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН Конради А.О.

**II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

**4. Аннотация метода**

Эндогенный гиперкортицизм (синдром Кушинга) – это тяжелое эндокринное заболевание. Заболеваемость для этой патологии составляет 1,2-2,4 новых случая на 1 млн населения в год. При отсутствии своевременного и адекватного лечения 5-летняя смертность пациентов может достигать 50%. Избыточная секреция глюкокортикостероидов корой надпочечников осуществляется под действием АКТГ (АКТГ-зависимый гиперкортицизм) или автономно (АКТГ-независимый гиперкортицизм). Большинство случаев эндогенного гиперкортицизма представлено АКТГ-зависимой формой. Ведущее место в структуре этого заболевания занимает болезнь Кушинга (около 60-70%), когда источником автономной продукции АКТГ является аденома гипофиза - кортикотропинома. Эктопическая продукция АКТГ, источником которой является нейроэндокринная опухоль, встречается реже. Проблема дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома Кушинга одна из наиболее сложных в эндокринологии [1]. В настоящее время не существует одного метода, который обладал бы оптимальной специфичностью и чувствительностью в дифференциальной диагностике болезни АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Так, классическая большая дексаметазоновая проба (2-дневная супрессивная проба с 8 мг дексаметазона) обладает невысокой чувствительностью и специфичностью, которые составляют, по данным различных авторов, 81-82% и 67-79% соответственно. В связи с этим применение этого теста сегодня ограничено. Пробы с КРГ и вазопрессином также не дают дополнительных преимуществ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастированием не всегда обладает достаточной информативностью. С одной стороны, учитывая то, что кортикотропиномы в подавляющем большинстве (до 90%) являются микроаденомами, в 30-50% случаев они могут быть не обнаружены по результатам МРТ. С другой стороны, данные МРТ могут быть и ложноположительными у пациентов с эктопическим АКТГ-зависимым синдромом – так, было установлено, что у 20% населения по данным МРТ может быть выявлена инциденталомы гипофиза.

Сегодня катетеризация нижних каменных синусов со стимуляцией КТРГ является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого синдрома Кушинга [2,4,5,6]. Однако, согласно результатам различных исследований, чувствительность и специфичность метода не всегда достигают 100%, и составляют 85%-100% и 90%-100% соответственно [2,4,5,6]. По данным F.S. Bonelli и соавторов [13], неудачи при катетеризации нижних каменных синусов могут быть обусловлены аномалиями строения каменных синусов, техническими причинами и особенностями секреции АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза [13]. Для улучшения результатов катетеризации нижних каменных

синусов предложено использование стимуляции кортикотропин-релизинг гормоном (КТРГ) или десмопрессином [2,5]. Однако по результатам исследований, ложноотрицательные результаты при применении КТРГ составляют около 5-13%. Катетеризация с использованием десмопрессина также не всегда обладает достаточной информативностью [6]. Кроме того, применение КТРГ, так же как и десмопрессина (парентеральной формы), у нас ограничено, так как эти препараты дорогостоящие и не зарегистрированы в России.

С целью преодоления трудностей, возникающих при катетеризации нижних каменистых синусов, предложена методика катетеризации пещеристых синусов, в связи с их анатомическим расположением в непосредственной близости от гипофиза. По данным некоторых авторов [7,8], забор крови из пещеристых синусов обладает более высокой информативностью по сравнению с катетеризацией нижних каменистых синусов. Даже в случаях выполнения катетеризации со стимулирующими агентами, чувствительность и специфичность метода редко достигает 100%. В связи с этим до сих пор ведется поиск способов, которые могли бы улучшить результаты исследования.

В литературе описано два способа оценки результатов селективного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов. Наиболее часто используют градиент АКТГ центр/периферия. В условиях отсутствия стимуляции значение этого отношения 2 и выше указывает на гипофизарное происхождение заболевания (болезнь Кушинга). Если градиент АКТГ центр/периферия ниже 2-х, то это свидетельствует в пользу АКТГ-эктопического синдрома. Также ряд авторов [9,12] предлагают для оценки результатов катетеризации нижних каменистых использовать АКТГ/пролактин нормализованное соотношение (это отношение значения АКТГсинус/ПРОЛАКТИН ипсилатеральный синус к значению АКТГпериферия/ПРОЛАКТИН периферия). Это соотношение рассчитывают базально и на фоне стимуляции КТРГ или десмопрессином. В литературе отсутствует единое мнение о пороговых значениях данного показателя в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого синдрома Кушинга. Так, Sharma и соавторы [9] в исследовании, опубликованном в 2013 году, предложили следующие пороги: градиент  $\leq 0.7$  свидетельствовал в пользу эктопического АКТГ-зависимого синдрома, тогда как градиент  $\geq 1.3$  – в пользу болезни Кушинга. Значения между этими двумя показателями по мнению авторов являются «серой зоной» и требуют дальнейшего исследования. В исследовании Grant и соавторов от 2012 года [12], включавшем 83 пациента, которым была выполнена катетеризация нижних каменистых синусов с целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого синдрома были предложены другие пороги: АКТГ/пролактин нормализованное соотношение более 0,8 свидетельствовало в пользу БК, а значение данного показателя менее 0,6 свидетельствовало в пользу эктопической гиперпродукции АКТГ. Авторы в своей работе указали на то, что применение АКТГ/пролактин нормализованного соотношения помогает в оценке результатов катетеризации нижних каменистых синусов и повышает точность метода. Так, в этой работе у 6 пациентов при оценке данных с использованием градиента АКТГ центр/периферия, полученные результаты свидетельствовали в пользу АКТГ-эктопии, однако, АКТГ/пролактин нормализованное соотношение у этих больных было выше 0,8, что указывало на наличие болезни Кушинга, которая и была подтверждена впоследствии [12].

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

Синдром Кушинга, в том числе АКТГ-зависимый относится к тяжелым инвалидизирующим заболеваниям. Чаще этой патологией страдают лица молодого, трудоспособного возраста. Хроническая избыточная продукция кортизола увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в десятки раз. Причинами высокой инвалидизации и смертности при гиперкортицизме являются тяжелые сердечно-сосудистые события, нарушения углеводного обмена, геморрагические и инфекционные осложнения, остеопороз, поражения желудочно-кишечного тракта, психические расстройства. Однако, при своевременной диагностике и правильном лечении удается значительно снизить риск развития неблагоприятных последствий заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов. Проблема состоит в трудности выявления источника гиперкортицизма, поэтому большинство современных исследований в этой области направлены на поиск наиболее точных методов, позволяющих найти причину эндогенного гиперкортицизма.

Катетеризация нижних каменистых синусов, которая в настоящее время признана «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма, также не обладает 100% специфичностью и чувствительностью. Одномоментная катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов даже при отсутствии стимуляции позволяет улучшить эти показатели. Также совместное применение градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для оценки результатов исследования приводит к достижению максимального результата при дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Применение стимуляции КТРГ или десмопрессином ограничено в Российской Федерации из-за отсутствия на рынке

зарегистрированных форм. Внедрение метода одномоментной катетеризации кавернозных и нижних петрозных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для оценки результатов исследования позволит сократить расходы на обследование на 15%, уменьшить количество повторных операций на 18%, снизить затраты на консервативное лечение на 22%, сократить длительность пребывания пациента в стационаре на 24%.

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

Катетеризация нижних каменных синусов (со стимуляцией десмопрессином или кортикотропин-релизинг гормоном) является золотым стандартом в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого синдрома Кушинга, однако при использовании этого метода частота ложноотрицательных результатов составляет 1-10%. Катетеризация пещеристых синусов, в связи с их анатомическим расположением в непосредственной близости от гипофиза, по данным некоторых авторов, обладает более высокой информативностью по сравнению с катетеризацией нижних каменных синусов, и вероятно не требует дополнительной стимуляции КТРГ. Однако эти данные противоречивы. Следует отметить, что большинство авторов предлагают использовать для оценки результатов катетеризации только один способ, а именно, градиент АКТГ центр/периферия или АКТГ/пролактин нормализованное соотношение.

В НИИЦ впервые в РФ внедрен метод совместной катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов. Получены данные о том, что в некоторых случаях катетеризация нижних каменных синусов может приводить к неправильной диагностике источника гиперпродукции АКТГ, и только результаты катетеризации пещеристых синусов позволяют установить точный диагноз. Однако по мере расширения группы пациентов, которым была выполнена данная процедура, нами были получены данные о том, что в некоторых случаях, напротив, только данные катетеризации нижних каменных синусов позволили установить правильный диагноз. Это, вероятно, связано с анатомическими особенностями строения пещеристых синусов. В ряде случаев градиент АКТГ в пещеристых и в нижних каменных синусах к периферии был менее 2, однако, АКТГ/пролактин нормализованное соотношение соответствовало диагнозу болезни Кушинга, который и был впоследствии подтвержден данными иммуногистохимического исследования. При анализе результатов катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов с использованием только АКТГ/пролактин нормализованного соотношения оказалось, что в ряде случаев при применении только этого показателя, правильный диагноз болезни Кушинга не был бы установлен, тогда как градиент АКТГ центр/периферия у этих пациентов указывал на центральный генез заболевания, что и было впоследствии подтверждено данными иммуногистохимического исследования. Такой подход помог нам добиться 100% специфичности и чувствительности метода без применения стимуляции десмопрессином и КТРГ, которые не зарегистрированы в России и применение их ограничено, кроме этого, они не гарантируют получение 100% точности в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого синдрома.

Полученные нами предварительные данные указывают на необходимость комплексного подхода в интерпретации результатов катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов. Однако, следует отметить, что объем нашей выборки пациентов небольшой. Необходимо увеличение количества наблюдений для получения более достоверных данных о чувствительности и специфичности предлагаемой методики катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов.

Методом сравнения будет - метод катетеризации нижних каменных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

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

Потенциальные риски минимальны и составляют 0,5%. Возможные осложнения связаны с пункцией сосудов и устраняются проведением стандартных процедур по гемостазу и профилактике кровотечений, чрезвычайно редко развиваются тромбоз или разрыв сосуда. Случаев серьезного травмирования структур мозга не описано.

Для предотвращения развития осложнений необходимо применение специального инструмента, а также выполнение процедуры катетеризации высококвалифицированным специалистом эндоваскулярных методов диагностики и лечения, обладающим опытом работы в исследуемой анатомической области.

#### **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) Newell-Price J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's state // *Endocrine Review*. – 1998. – P.19647-672. Импакт-фактор 19,36
- 2) Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome // *N Engl J Med*. – 1991. – Vol. 325. – P. 897–905. Импакт-фактор 54,42
- 3) Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, et al. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome // *J. Clin.Endocrinol.Metab*. – 1991. – Vol. 73. – P. 408–413. Импакт-фактор 6,31
- 4) Corrigan DF, Schaaf M, Whaley RA, et al. Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome // *New England Journal of Medicine*. – 1977.- Vol. 296. – P. 861–862. Импакт-фактор 6,31
- 5) Wiggam MI, Heaney AP, McIlrath EM et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests // *J. Clin.Endocrinol.Metab*. – 2000. – Vol. 85(4). – P. 1525-32. Импакт-фактор 6,31
- 6) Swearingen B, Katznelson L, Miller K, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling // *J. Clin.Endocrinol.Metab*. - 2004. – Vol. 89(8). – P. 3752-3763. Импакт-фактор 6,31
- 7) Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, et al. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome // *J. Clin.Endocrinol.Metab*. – 1993. – Vol. 76. - P. 637-641. Импакт-фактор 6,31
- 8) Graham KE, Samuels MH, Nesbit GM, Cook DM et al. Cavernous sinus sampling is highly accurate indistinguishing Cushing's disease from the ectopic adrenocorticotropin syndrome and in predicting intrapituitary tumor location // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1999. – Vol. 84. – P. 1602-1610. Импакт-фактор 6,31
- 9) Sharma T, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in Patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome // *J. Clin.Endocrinol.Metab*. – 2011. – Vol. 96(12). - 3687–3694. Импакт-фактор 6,31
- 10) . Radvany MG, Quinones-Hinojosa A, Gallia GL, Wand GS, Salvatori R. Venous sampling for cushing disease: comparison of internal jugular vein and inferior petrosal sinus sampling. *Endocr Pract*. 2016 Sep;22(9):1057-61. doi: 10.4158/EP161266.OR. Epub 2016 May 23. Импакт-фактор 1,02
- 11) Гуссаова Н.В., Савелло А.В., Цой У.А., Черebilло В.Ю., Рязанов П.А., Митрофанова Л.Б., Гринёва Е.Н. Опыт применения катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. - *Трансляционная медицина*. - 2015. - №2-3 (31-32). - С. 39-47. Импакт-фактор — 0,240
- 12) Grant P, Dworakowska D, Carroll P Maximizing the accuracy of Inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of Prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):555-9. Импакт-фактор 4,06
- 13) Bonelli FS, Huston J, Carpenter PC, et al. Adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:690–96 Импакт-фактор 1,75

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

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

### III. Цели и задачи клинической апробации

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

**Цель:** Оценить клинико-экономическую эффективность применения метода двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

#### Задачи

1. Сравнить экономическую и клиническую эффективность метода одномоментной катетеризации пещеристых и нижних каменных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма (метод А) и метода катетеризации нижних каменных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого

гиперкортицизма (метод Б)

2. Оценить безопасность методов А и Б;
3. Провести анализ затрат на метод А и метод Б;
4. Оценить возможность применения метода двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых нижних каменных синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма в медицинской организации.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого синдрома Кушинга является одной из сложных задач эндокринологии, которая до сих пор не решена. Ни один из неинвазивных методов, широко применяющихся в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма, не обладает оптимальной специфичностью и чувствительностью.

В литературе есть данные [7,8] о повышении числа осложнений при выполнении катетеризации пещеристых синусов по сравнению с катетеризацией нижних каменных синусов, однако авторы связывают их с применением катетеров неподходящего диаметра. В нашем Центре для катетеризации пещеристых синусов используют специальные микрокатетеры и микропроводники. За время применения метода, осложнений ни у одного пациента зафиксировано не было [11].

Таким образом, при использовании предложенной нами методики, из 34 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение и выполнено иммуногистохимическое исследование диагноз, установленный по результатам катетеризации синусов головного мозга, был подтвержден в 100% случаев (31 – АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза, 3- эктопический-АКТГ синдром).

#### **12. Описание дизайна клинической апробации.**

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

**Основные исследуемые параметры:**

- частота подтверждения источника гиперпродукции АКТГ.

**Дополнительные исследуемые параметры:**

- частота подтверждения источника гиперпродукции АКТГ при использовании следующих порогов оценки АКТГ/пролактин нормализованного соотношения:

АКТГ/пролактин нормализованное соотношение более 0,8 свидетельствует в пользу БК, а значение данного показателя менее 0,6 свидетельствует в пользу эктопической гиперпродукции АКТГ.

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

**Дизайн исследования:** Открытое проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности определения уровня гормонов крови в дренируемых пораженных орган сосудах с целью топической диагностики патологического процесса.

**Описание дизайна клинической апробации**

**Этап 1. Скрининг. Визит 1** – оценка исходных данных, подтверждение диагноза АКТГ-зависимого гиперкортицизма, определение показаний к проведению катетеризации нижних каменных и пещеристых синусов. Пациент приходит с результатами исследований, подтверждающих диагноз (критерии включения).

**Этап 2. Стационарный этап. Визит 2** – процедура катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменных синусов с последующим определением в полученных образцах концентрации АКТГ и пролактина

Предполагаемая длительность госпитализации 4 койко-дня. В течение первого дня будет осуществлена подготовка к процедуре катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменных синусов (выполнение лабораторных и инструментальных исследований, осмотр эндокринолога, анестезиолога, смотри таблицу 1)

На второй день будет осуществлена процедура катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменных синусов. Также будет выполнен забор крови из периферической вены. Пробирки с образцами крови будут отправлены в лабораторию для определения концентрации АКТГ и пролактина. После процедуры будет осуществляться наблюдение лечащего и дежурного врачей, оценка общего статуса, при необходимости регистрация и лечение нежелательных явлений

На третий день будут получены результаты анализов крови на АКТГ и пролактин, рассчитаны градиент АКТГ и АКТГ/пролактин нормализованное соотношение. Будет сделан вывод об эутопическом/эктопическом источнике гиперпродукции АКТГ. Также будет оценено общее состояние пациента, выполнены лабораторные исследования с целью контроля безопасности, при необходимости будут выполнены регистрация и лечение нежелательных явлений

На четвертый день пациент будет выписан

### Визит 3 (АМБУЛАТОРНЫЙ)

Оценка результатов апробируемого метода (при получении данных за эутопическую продукцию АКТГ (болезнь Кушинга) после трансфеноидальной аденомэктомии; при подтверждении эктопической продукции АКТГ после операции удаления нейроэндокринной опухоли – источника гиперпродукции АКТГ)

Критерии положительного результата апробируемого метода

- подтверждение экспрессии АКТГ по результатам иммуногистохимического исследования послеоперационного материала
- развитие клиники надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде
- подтверждение ремиссии гиперкортицизма в послеоперационном периоде

Таблица 1. Расписание визитов и оценка

Параметры	Этап 1 Визит 1 (скрининг)	Этап 2 Визит 2 (госпитализация для выполнения клинической апробации)				Этап 3 Визит 4  Оценка информативности изучаемого метода (двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов)
		Д1	Д2	Д3	Д4	
Жалобы	+	+	+	+	+	
Анамнез	+	+				
Общий осмотр	+	+	+	+	+	
Кортизол в суточной моче	+					+++
Кортизол в крови утром						+++
Кортизол в крови в 24.00	+					+++
АКТГ в крови утром	+					+++
Проба с 1-2 мг дексаметазона						++++
Проба с 8 мг дексаметазона	+					
МРТ гипофиза с контрастированием	+					
Имуногистохимическое исследование послеоперационного материала на экспрессию АКТГ						++
Клиника надпочечниковой недостаточности,						+



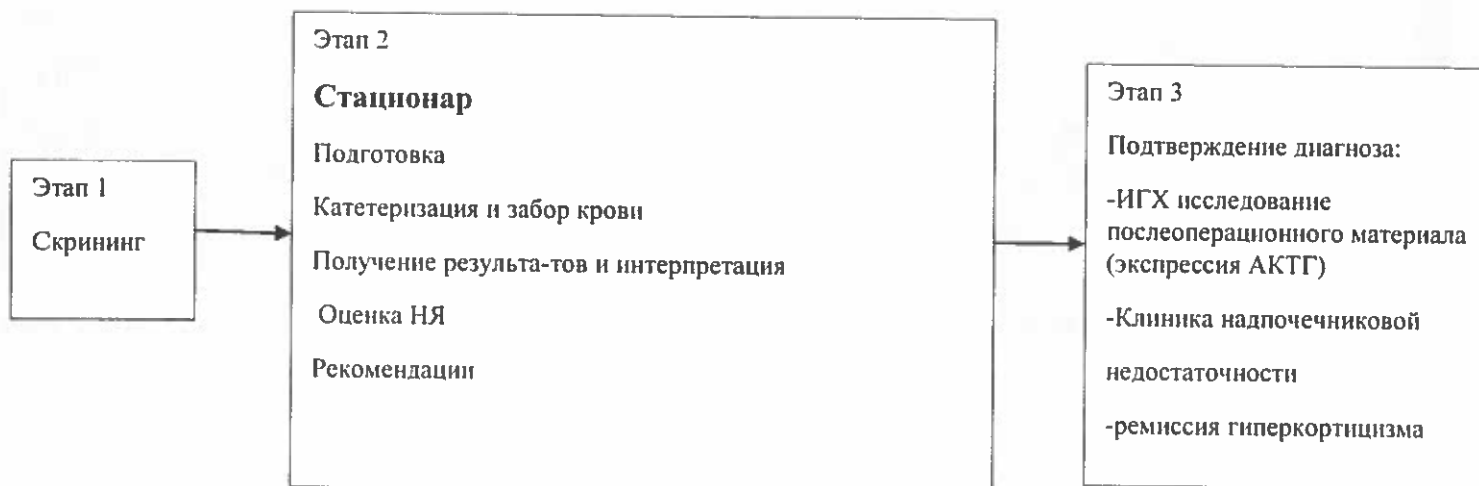
потребность в ЗГТ ГКС						
Пролактин, АКТГ			+			
Биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, креатинин, глюкоза, мочевины, билирубин, общий белок, калий, натрий		+				
Биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, креатинин,				+		
Клинический анализ крови		+		+		
Коагулограмма		+				
Группа крови, резус- фактор		+				
Вирусная серология (гепатиты В, С, ВИЧ- 1)		+				
Молекулярно- биологическое исследование крови на <i>Treponema pallidum</i>		+				
ЭКГ		+	+			
Катетеризация нижних каменистых и пещеристых синусов			+			
Нежелательные явления		+	+	+	+	

\*Подтверждение экспрессии АКТГ клетками удаленной опухоли по результатам иммуногистохимического исследования

\*\* в случае проведения заместительной терапии глюкокортикостероидами – на фоне их 24-часовой отмены

\*\*\* проведение теста с 1 мг дексаметазона у пациентов с эуортицизмом для исключения персистенции

### Графическая схема



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

Процедура катетеризации нижних петрозных и кавернозных синусов.

Под местной анестезией выполняется пункция и катетеризация обеих общих бедренных вен. Направляющие катетеры проводятся во внутренние яремные вены. Направляющий катетер проводится в левую внутреннюю яремную вену, микрокатетер с помощью микропроводника проводится в левый пещеристый синус. Аналогично проводится катетеризация правого пещеристого синуса. Выполняется синусография, одномоментный забор крови (2 забора с интервалом 3 минуты). Кончики микрокатетеров извлекаются в левый и правый нижние кавернозные синусы, откуда также выполняется забор крови. Образцы крови берутся из внутренних яремных вен с обеих сторон, далее — из периферической вены. Инструмент удаляется из сосудистого русла, осуществляется гемостаз прижатием, наложением давящей повязки.

Гепаринизация по весу пациента. Снятие повязки на следующий день.

Полученные образцы крови транспортируются в лабораторию охлажденными для исследования на АКТГ и пролактин. Кровь на АКТГ забирается в пробирку с ЭДТА.

Трактовка результатов: для оценки результатов используют градиент АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованное соотношение. Градиент АКТГ центр/периферия 2 и выше указывает на гипофизарное происхождение заболевания (болезнь Кушинга). Если градиент АКТГ центр/периферия ниже 2-х, то это свидетельствует в пользу АКТГ-эктопического синдрома. АКТГ/пролактин нормализованное соотношение рассчитывают следующим образом: это отношение значения АКТГсинус/ПРОЛАКТИН к значению АКТГпериферия/ПРОЛАКТИН. АКТГ/пролактин нормализованное соотношение более 0,8 свидетельствует в пользу БК, а значение данного показателя менее 0,6 свидетельствует в пользу эктопической гиперпродукции АКТГ. Диагноз болезни Кушинга устанавливается, если хотя бы одно из указанных отношений свидетельствует в пользу центральной продукции АКТГ.

На основании полученных результатов катетеризации определяется дальнейшая тактика ведения пациента.

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

Ожидаемая длительность: до 12 месяцев (обусловлена тем, что хирургическое лечение не всегда возможно в ближайшие сроки после выполнения исследуемого метода)

**Периоды клинической апробации:**

**Этап 1 (скрининг) 2-3 недели**

Обследование с целью определения показаний к проведению катетеризации нижних кавернозных и пещеристых синусов

**Этап 2 (стационарный - выполнение апробируемого метода) 4 койко-дня**

Процедура катетеризации и наблюдения после её выполнения -4 койко-дня

**Этап 3 (дальнейшее наблюдение, оценка результатов апробируемого метода) до 12 месяцев**

По результатам апробируемого метода пациенту рекомендуется оперативное лечение. При получении данных за эутопическую продукцию АКТГ (болезнь Кушинга) – трансфеноидальная аденомэктомия. При получении данных за эктопическую продукцию АКТГ – поиск эктопического очага гиперсекреции АКТГ и хирургическое лечение.

В случае проведения оперативного лечения — оценка результатов апробации

В случае невозможности проведения операции — исключение из апробации

При подтверждении экспрессии АКТГ по результатам иммуногистохимического исследования послеоперационного материала – завершение исследования.

При развитии в послеоперационном периоде надпочечниковой недостаточности – завершение исследования

При отрицательном результате иммуногистохимического исследования контрольное обследование для оценки ремиссии через 3 месяца и завершение исследования

Финансирование хирургического лечения, послеоперационного обследования осуществляется из других источников.

При минимальном опасении в отношении безопасности процедуры, пациенты будут исключаться из исследования на любом этапе.

**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 п.12.1 настоящего протокола клинической апробации.**

- Код, соответствующий пациенту, включенному в исследование.
- Демографические данные.
- Результаты инструментальных исследований, предусмотренных в протоколе исследования.

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

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

- 1) Код диагноза в соответствии с МКБ 10 - E 24 Синдром Иценко-Кушинга.
- 2) возраст от 18 до 80 лет.
- 3) согласие на участие в исследовании.
- 4) подтвержденный по результатам лабораторного обследования (экскреция кортизола с суточной мочой, определение кортизола крови/слюны в 24.00, определение АКТГ крови) и данных динамических тестов ( проба с 1 или 2мг дексаметазона) АКТГ-зависимый гиперкортицизм
- 5) отсутствие визуализации по результатам МРТ аденомы у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга
- 6) или аденома гипофиза меньше 8 мм по данным МРТ
- 7) или расхождение лабораторных данных (проба с 8 мг дексаметазона) и данных МРТ гипофиза с контрастированием.

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

- 1) Возраст старше 80 лет.
- 2) Тяжелая сопутствующая патология.
- 2) Двусторонняя адреналэктомия в анамнезе.
- 3) Лица, проходящие военную службу.
- 4) Лица, страдающие психическими расстройствами.
- 5) Лица, задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
- 6) Женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания.

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

Пациент исключается из исследования, если невозможно проведение хирургического лечения и получение окончательного диагноза.

Все данные исключенного пациента отражаются в ИРК пациента, но исключаются из окончательного анализа результатов апробации.

#### VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

##### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации; условия – стационарно, форма — плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств): Перечень услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 13.10.2017 N 804-н (ред. от 12.07.2018) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Койко-дни: 4 койко-дня\_. Нахождение в отделении реанимации: не предусмотрено протоколом КА.

Стоимость, руб.	Кратность	Цена, руб.	Наименование
10 000,00	1	10 000,00	Статистическая обработка данных
20 000,00	1	20 000,00	Ведение индивидуальной регистрационной карты
<b>Стационарный этап</b>			
<i>1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста</i>			
1 300,00	1	1 300,00	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный

Стоимость, руб.	Кратность	Цена, руб.	Наименование
1 300,00	1	1 300,00	Прием (осмотр, консультация) врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению первичный
1 300,00	1	1 300,00	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный
<i>1.2. Лабораторные методы исследования</i>			
540,00	2	270,00	Общий (клинический) анализ крови
120,00	1	120,00	Исследование оседания эритроцитов (СОЭ)
900,00	1	900,00	Коагулологические исследования((протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, АЧТВ, антитромбин III)
180,00	2	90,00	Определение уровня креатинина в крови
100,00	1	100,00	Исследование уровня мочевины в крови
130,00	1	130,00	Определение уровня калия в крови
130,00	1	130,00	Определение уровня натрия в крови
200,00	2	100,00	Определение уровня аланин-трансаминазы в крови
200,00	2	100,00	Определение уровня аспартат-трансаминазы в крови
90,00	1	90,00	Определение уровня общего белка в крови
120,00	1	120,00	Определение уровня общего и прямого билирубина в крови
90,00	1	90,00	Определение уровня глюкозы в крови
600,00	1	600,00	Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови из локтевой вены
3 600,00	6	600,00	Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови нижнего петрозного и кавернозного синусов
1 200,00	2	600,00	Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови внутренних яремных вен

Стоимость, руб.	Кратность	Цена, руб.	Наименование
2 000,00	4	500,00	Исследование уровня пролактина в крови нижнего петрозного и кавернозного синусов
1 000,00	2	500,00	Исследование уровня пролактина в крови внутренних яремных вен
500,00	1	500,00	Исследование уровня пролактина в крови из локтевой вены
315,00	1	315,00	Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус фактора
400,00	1	400,00	Проба Кумбса
330,00	1	330,00	Молекулярно-биологическое исследование крови на <i>Treponema pallidum</i>
600,00	1	600,00	Определение антигена вируса гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови
800,00	1	800,00	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови
500,00	1	500,00	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови
<i>1.3. Инструментальные методы исследования</i>			
300,00	1	300,00	Регистрация электрокардиограммы
350,00	1	350,00	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
<i>1.4. Наблюдение и уход за пациентом медицинским работником со средним и начальным медицинским образованием</i>			
8 400,00	4	2 100,00	Ежедневный осмотр врачом-эндокринологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара
300,00	3	100,00	Взятие крови из периферической вены
900,00	9	100,00	Взятие крови из центральной вены
1 500,00	5	300,00	Внутривенное введение лекарственных средств
<i>1.5. Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</i>			

Стоимость, руб.	Кратность	Цена, руб.	Наименование
40 600,00	1	40 600,00	Флебография венозных коллекторов (синусов) головного мозга
110 500,00	1	110 500,00	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен, периферической вены

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

Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Гепарин натрия	Внутривенно	25000	Однократно	25000	ЕД	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Декстроза	Внутривенно	5% 500мл	Однократно	500	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Декстроза	Внутривенно	40% 10мл	Однократно	10	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Дифенгидрамин	внутримышечно	1% 1мл	Однократно	1	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Лидокаин	Подкожно	10% 2мл	Однократно	2	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов,

						внутренних яремных вен
Натрия хлорид	Внутривенно	0,9% 500	Однократно	500	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Диазепам	Внутримышечно	0,5% 2мл	Однократно	2	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Йопромид	Внутривенно	300мг/мл 100мл	Однократно	100	Мл	Флебография ве- нозных коллек- торов (синусов) головного мозга
Метоклопрамид	Внутримышечно	10мг 2мл	Однократно	2	мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Натрия хлорид	Внутривенно	0,9% 200мл	Однократно	200	Мл	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания – не применимо,  
перечень используемых биологических материалов – не применимо;  
наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Наименование вида медицинского изделия	Количество	Цель применения
Интродьюсер с гемостатическим клапаном	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Проводник диагностический 0,035	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен

Игла ангиографическая для пункции по Сельдингеру	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Адаптер Y-образный коннектор	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Направляющий катетер	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Микрокатетер	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Микропроводник церебральный .014	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен
Диагностический катетер	2	Катетеризация пещеристых, нижних каменистых синусов, внутренних яремных вен

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности

Совпадение диагноза, установленного в результате применения апробируемого метода с диагнозом, установленным после хирургического лечения (если его выполнение будет возможно). В случае подтвержденной болезни Кушинга – трансфеноидальной эндоскопической аденомэктомии, в случае подтверждения эктопической продукции АКТГ – удаление образования, которое расценено как источник гиперпродукции АКТГ. Критерии подтверждения диагноза:

1. Подтверждение экспрессии АКТГ при иммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала.
2. Или клинические данные (окончательная оценка через 3 месяца после операции)
  - клиника надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде, а именно, потребность в заместительной терапии глюкокортикостероидами
  - или данные за ремиссию гиперкортицизма после операции: нормальный уровень экскреции свободного кортизола с суточной мочой; восстановление суточного ритма секреции кортизола;
  - адекватное подавление секреции кортизола в пробе с 1 мг дексаметазона

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

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

Сроки оценки параметров до 12 месяцев. На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических подходов.

## VIII. 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 расчет чувствительности и специфичности будет проводиться на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения будет использован 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, подтвержденных тестируемым методом по отношению к золотому стандарту), полученных в процессе ROC-анализа.

Прогностическая ценность положительного результата (количество истинно положительных



случаев по результатам тестирования/ количество истинно положительных случаев по результатам тестирования + количество ложно-положительных случаев по результатам тестирования); прогностическая ценность отрицательного результата (количество истинно отрицательных случаев по результатам тестирования/ количество истинно отрицательных случаев по результатам тестирования + количество ложно-отрицательных случаев по результатам тестирования); отношение правдоподобия для положительного результата теста (чувствительность/(1-специфичность)) будут рассчитаны согласно существующим с специализированных изданиях рекомендациям.

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

Данные будут считаться статистически достоверным при  $p < 0,05$  (доверительный интервал 0,95). Анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

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

Планируется включить 61 пациентов за 3 года клинической апробации. В 2019 году планируется включить 10 пациентов, в 2020 – 26 пациентов, в 2021 -25 пациентов.

122 пациента (по 61 в каждой группе) необходимо для обеспечения необходимой мощности сравнения (80%) с учетом допустимого уровня альфа-ошибки (5%, статистическая значимость 0,05) и подтверждения гипотезы об увеличении показателя правильной диагностики (первичного исхода) с 80% в контрольной группе (метода катетеризации нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия) до 96% в экспериментальной группе ( метод двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения). Расчет произведен с помощью online калькулятора <https://www.sealedenvelope.com/>.

Процедура учета отсутствующих пациентов, не подлежащих анализу клинической апробации и сомнительных данных анализа клинической апробации:

-пациенты, не подлежащие анализу, будут вноситься в специальный журнал исключенных пациентов.

Процедура информирования о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об апробируемом методе):

все отклонения от первоначального статистического плана будут описаны и обоснованы в протоколе и финальном отчете об апробируемом методе.

## **IX. Нормативы финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.**

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 330000 рублей.

<b>Наименование расходов</b>	<b>Сумма (руб.)</b>
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	91000
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 дви-	210400

жимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	28600
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	19000
<b>ИТОГО:</b>	<b>330000</b>

В протокол будет включен 61 пациент.

2019 г. - 10 пациентов, стоимость 3 300 000 рублей,  
2020 г. - 26 пациентов, стоимость 8 580 000 рублей,  
2021 г. - 25 пациентов, стоимость 8 250 000 рублей

Общая стоимость протокола на 2019-2021 гг. – 20 130 000 руб.:

Генеральный директор,  
академик РАН

26 «февраля» 2019 г.



Шляхто Е.В.

## Индивидуальная регистрационная карта пациента по протоколу клинической апробации

«Клиническая апробация метода двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма»

Пациент №

ФИО (инициалы)

Информированное согласие

Критерии включения/исключения подтверждены

Да

Да

Нет

Нет

Начало участия в исследовании: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Завершение участия в исследовании: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ г.

Комментарии исследователя


Я подтверждаю, что точно зарегистрировал данные пациента, приведенные в данном Протоколе Клинического Исследования.

ФИО исследователя .....

Подпись .....

...../...../.....(Дата)

## ВИЗИТ СКРИНИНГ

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

больного или его представителя на проведение клинического исследования  
«Клиническая апробация метода двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых  
и нижних каменистых синусов с определением градиента АКТГ центр/периферия и  
АКТГ/пролактин нормализованного соотношения для дифференциальной диагностики АКТГ-  
зависимого гиперкортицизма»

№ Протокола КА.....  
ФИО (инициалы):

Пол: Муж/жен

Дата рождения: дд/мм/гггг

Дата подписания информированного согласия:

.../...../.....  
день/месяц/год

ФИО исследователя:

Подпись ..... Дата .....

## ЭТАП 1. СКРИНИНГ

### КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ ПАЦИЕНТА ИССЛЕДОВАНИЮ

#### КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ («X» одна отметка для каждого вопроса)

Критерии	Да	Нет
1) Код диагноза в соответствии с МКБ 10 - E 24 Синдром Иценко-Кушинга.		
2) Возраст от 18 до 80 лет		
3) Согласие участвовать в исследовании		
4) Подтвержденный по результатам лабораторного обследования (экскреция кортизола с суточной мочой, определение кортизола крови/слюны в 24.00, определение АКТГ крови) и данных динамических тестов ( проба с 1 или 2мг дексаметазона) АКТГ-зависимый гиперкортицизм		

5) Отсутствие визуализации аденомы по результатам МРТ гипофиза у пациентов с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга - или аденома гипофиза менее 8 мм по данным МРТ - или расхождение лабораторных данных (проба с 8 мг дексаметазона) и данных МРТ гипофиза с контрастированием		
--	--	--

\* - Если на какой-либо вопрос получен ответ **НЕТ**, то данный пациент **НЕ ДОЛЖЕН** быть включен в исследование

**КРИТЕРИИ НЕ ВКЛЮЧЕНИЯ**  
(«X» одна отметка для каждого вопроса)

Критерии	Да	Нет
1) Возраст старше 80 лет		
2) Тяжелая сопутствующая патология		
3) Двусторонняя адреналэктомия в анамнезе		
4) Лица, проходящие военную службу		
5) Лица, страдающие психическими расстройствами		
6) Лица, задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста		
7) Женщины в период беременности, родов, грудного вскармливания		
8) Несогласие участвовать в исследовании		

- Если на какой-либо вопрос получен ответ **ДА**, то данный пациент **НЕ ДОЛЖЕН** быть включен в исследование

**КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ**

Критерии	Да	Нет
Пациент исключается из исследования, если невозможно проведение хирургического лечения и получение окончательного диагноза Все данные исключенного пациента отражаются в ИРК пациента, но исключаются из окончательного анализа результатов апробации.		

**РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ЭТАПЕ СКРИНИНГА**

**АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

---



---



---



---

Диагностика АКТГ-зависимого гиперкортицизма	
Экскреция кортизола с суточной мочой	
Определение кортизола - крови в 24.00 - слюны в 24.00	
АКТГ плазмы крови	
проба с 1 или 2мг дексаметазона (кортизол крови в 9.00)	
Данные МРТ гипофиза с контрастным усилением (дата и описание)	

Сопутствующая патология/перенесенные хирургические вмешательства:

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

## ЭТАП 2. ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ АПРОБИРУЕМОГО МЕТОДА

### ДЕНЬ 1. ОБЪЕКТИВНЫЙ СТАТУС

ДАТА: (ДД / ММ / ГГГГ)

Температура тела: \_

Вес \_\_\_\_\_ кг; Рост \_\_\_\_\_ см;

индекс массы тела \_\_\_\_\_

Пульс: измерен в положении сидя после 5 минут отдыха на правой/левой руке

Пульс: \_\_\_\_\_ уд./мин,

ЧСС: \_\_\_\_\_ уд. в мин

Артериальное давление: измерено в положение сидя после 5 минут отдыха на правой/левой руке

АД: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт. ст.,

Число дыханий в 1 мин. \_\_\_\_\_

#### Объективный осмотр

Система	Не выполнялось	Без изменений	*Изменения	Если есть изменения, опишите кратко и отметьте клиническую значимость

Общий вид	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Кожа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Глаза, уши, нос и горло	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Голова, шея и щитовидная железа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Сердечно-сосудистая	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Дыхательная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Желудочно-кишечный тракт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мочеполовая система	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Лимфатические узлы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мышечная, скелетная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Неврологический статус	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Другие (просьба уточнить)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ЭКГ в 12 отведениях \_

ДАТА:  
(ДД / ММ / ГГГГ)

ВРЕМЯ:  
ЧАСЫ/МИНУТЫ

Оценка данных ЭКГ

---



---



---

Оценка лабораторных показателей (наличие/отсутствие противопоказаний к выполнению метода клинической апробации):

---



---



---

### ДЕНЬ 2 (ДЕНЬ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ)

ДАТА: (ДД / ММ / ГГГГ)

Объективный статус (осмотр перед исследованием)

Температура тела: \_ С

Вес \_\_\_\_\_ кг; Рост \_\_\_\_\_ см;

индекс массы тела \_\_\_\_\_

Пульс: измерен в положение сидя после 5 минут отдыха на правой/левой руке

Пульс: \_\_\_\_\_ уд./мин,

ЧСС: \_\_\_\_\_ уд. в мин

Артериальное давление: измерено в положение сидя после 5 минут отдыха на правой/левой руке

АД: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт. ст.,

Число дыханий в 1 мин. \_\_\_\_\_

При осмотре противопоказаний к проведению катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов не выявлено:  
ДА/НЕТ

**Процедура проведения катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов**

Дата и время	____ / ____ / ____ : ____ (ДД / ММ / ГГГГ) ЧЧ:ММ
Артериальное давление (лежа) :	_____ / _____ мм.рт.ст.
Пульс:	_____ ударов/минуту
Протокол процедуры: Данные флебограммы: Нежелательные явления: да (какие, лечение, исход)/нет	

**ДЕНЬ 2. Осмотр после проведения катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов**

ДАТА: \_\_\_\_\_  
(ДД / ММ / ГГГГ)

ВРЕМЯ: \_\_\_\_\_  
часы/минуты

Объективный статус:

Температура тела:

Пульс: \_\_\_\_\_ уд./мин,

АД: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт. ст.,

Число дыханий в 1 мин. \_\_\_\_\_

Осмотр места пункции:

Дополнительные комментарии (просьба отразить изменения в объективном статусе при наличии):

Нежелательные явления: да (просьба указать, какие)/нет



**ДЕНЬ 3. Получение результатов катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов**

ДАТА: \_\_\_\_\_  
(ДД / ММ / ГГГГ)

ВРЕМЯ: \_\_\_\_\_  
часы/минуты

Объективный статус:

Температура тела:

Пульс: \_\_\_\_\_ уд./мин,

АД: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт. ст.,

Число дыханий в 1 мин. \_\_\_\_\_

Осмотр места пункции:

**Объективный осмотр**

Система	Не выполнялось	Без изменений	*Изменения	Если есть изменения, опишите кратко и отметьте клиническую значимость
Общий вид	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Кожа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Глаза, уши, нос и горло	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Голова, шея и щитовидная железа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Сердечно-сосудистая	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Дыхательная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Желудочно-кишечный тракт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мочеполовая система	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Лимфатические узлы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Мышечная, скелетная	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Неврологический статус	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Другие	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Нежелательные явления:

Оценка контрольных лабораторных показателей (наличие/отсутствие лабораторных нежелательных явлений):

---

---

---

**Результаты катетеризации и двухстороннего одномоментного забора крови из пещеристых и нижних каменистых синусов**

АКТГ							
	справа	слева	Периферия	Максимальный градиент АКТГ между центром и периферией		АКТГ/пролактин-нормализованное соотношение	
				Справа	Слева	Справа	Слева
Пещеристый синус 1							
Пещеристый синус 2							
Нижний каменистый синус							
Яремная вена							
Периферия							
Пролактин							
Пещеристый синус							
Нижний каменистый синус							
Яремная вена							
Периферия							

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

**ВИЗИТ 2. ДЕНЬ 4.**

ДАТА: (ДД / ММ / ГГГГ)

Объективный статус

Температура тела: \_ С

Пульс: \_\_\_\_\_ уд./мин,

АД: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт. ст.,

Число дыханий в 1 мин. \_\_\_\_\_

Дополнительные комментарии (просьба отразить изменения в объективном статусе при наличии):

Нежелательные явления: да/нет

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПРИ ВЫПИСКЕ:**

**Визит 3 (АМБУЛАТОРНЫЙ). ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ АПРОБИРУЕМОГО МЕТОДА**

Оперативное лечение: ДА/НЕТ(пациент исключается из анализа)

Дата хирургического лечения:

дд/ммм/гггг

Объем хирургического вмешательства:

Подтверждение диагноза:

Параметр	Результат
Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала (экспрессия АКТГ клетками аденомы гипофиза/нейроэндокринной опухоли )	
<b>Надпочечниковая недостаточность</b> - развитие клиники надпочечниковой недостаточности - потребность в заместительной терапии глюкокортикоидами в послеоперационном периоде	
<b>Ремиссия гиперкортицизма</b> -экскреция кортизола с суточной мочой - анализ крови на кортизол в 24.00 - результаты теста с 1 мг дексаметазона	

**СВОДНАЯ ТАБЛИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ**

НЯ	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезное?	Назначено сопутствующую лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследования 0 - не прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствиями 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено
1		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
2		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
3		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
4		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
5		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
6		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				

Нежелательных явлений не было

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

Дата: \_\_\_\_\_

Главный исследователь подпись \_\_\_\_\_

Отметить если последняя страница

**ТАБЛИЦА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Участник использовал сопутствующие препараты? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да, заполните ниже									
№	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	<u>отметить</u> если прием продолжаетс я?	Причина использования	Доза	Путь	Частота	
1.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					
2.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					
4.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					
5.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					
6.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					
7.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					
8.		— / — / —	— / — / —	<input type="checkbox"/>					

Отметить если страница последняя

СТРАНИЦА ПОДПИСИ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Я просмотрел ИРК и подтверждаю что, она точно отражает результаты исследования, полученные для данного участника.

Подпись:

Дата  
подписания

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
(ДД/ММ/ГГГГ)

ФИО исследователя:

**ПОСЛЕ ПОДПИСАНИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ИРК БЕЗ ПОДПИСАННОЙ ФОРМЫ ЗАПРОСА ДАННЫХ**