

**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:

Метод диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии с применением алгоритмов FACT и HARDI-CSD-трактографии для количественного и качественного анализа проводящих путей головного мозга с целью оптимизации нейрохирургических вмешательств и прогнозирования исходов.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

1) Пронин Игорь Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения

2) Захарова Наталья Евгеньевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ МРТ) относительно новый метод прижизненной количественной и качественной оценки направленности диффузии воды в мозге человека, позволяющий изучать микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества, не определяемую другими последовательностями МРТ, а также при помощи рентгеновской компьютерной томографии. ДТ МРТ позволяет реконструировать трехмерные изображения комиссуральных, ассоциативных и проекционных трактов, обеспечивающих нормальную функцию мозга. В настоящее время наиболее широко используется алгоритм магнитно-резонансной трактографии (MP-трактография) FACT (fiber assignment by continuous tracking) – детерминистический или регрессионный метод построения. Он используется для:

- оценки состояния проводящих путей головного и спинного мозга при различных патологических процессах,
- определения соотношения проводящих путей мозга с патологическим очагом при планировании нейрохирургических или радиохирургических операций,
- при проведении нейрохирургических операций с применением нейронавигационных систем.

Алгоритм FАСТ - трактографии получил распространение вследствие высокой информативности, простоты проведения и постобработки. Однако, несмотря на применение его в нейрохирургической практике, FАСТ-трактография имеет ряд недостатков:

- сложность визуализации пересекающихся проводящих путей головного мозга (из-за низких значений параметра фракционной анизотропии);
- сложность визуализации проводящих путей в области отека мозгового вещества и проводящих путей в субкортикальных отделах мозга (из-за низких значений параметра фракционной анизотропии);
- сложность визуализации мелких проводящих путей.

В последние годы появилась возможность реконструкции проводящих путей с помощью алгоритма HARDI-CSD, однако апробации этого метода для планирования и оптимизации нейрохирургических вмешательств и прогнозирования исходов заболеваний до последнего времени не было осуществлено.

HARDI-CSD (high angular resolution diffusion imaging- constrained spherical deconvolution) трактография – вероятностный метод с использованием разложения по сферическим функциям с высоким угловым разрешением позволяет преодолеть перечисленные недостатки FАСТ-алгоритма, визуализировать состояние проводящих путей головного мозга при различных патологических процессах, провести количественную оценку проводящих путей (определение плотности нервных волокон в тракте, площади поперечного сечения тракта).

Внедрение методики HARDI-CSD-трактографии в клиническую практику позволит поднять уровень диагностической МР-трактографии, снижая возможность возникновения послеоперационных осложнений и инвалидизации, улучшая качество их жизни, а также повышая точность прогноза исходов.

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

Внедрение диффузионно-тензорной МРТ (ДТ МРТ) открыло новые возможности в количественной и качественной оценке повреждений проводящих путей головного мозга, получении их трехмерных изображений при опухолевых, сосудистых и травматических повреждениях головного мозга и прогнозировании исходов.

Было выявлено, в частности, что динамическая оценка показателей ДТ МРТ позволяет оценивать последовательность процессов дегенерации

аксонов и миелиновых оболочек проводящих путей, приводящих к их деструкции и атрофии после травматических, сосудистых поражений и оперативных вмешательств.

Определение взаимоотношений патологического процесса и функционально важных проводящих путей головного мозга позволит оптимизировать хирургический доступ и объем вмешательства

Изучение предоперационной анатомии проводящих путей головного мозга на основе использования диффузионно-тензорной МРТ и интраоперационной нейрофизиологии с применением современных методов тестирования позволяет планировать оптимальный подход к удалению внутримозговых опухолей, а также определяет прогноз в отношении радикальности хирургического вмешательства. Так, состояние нижнего лобно-затылочного пучка может быть предиктором тотального удаления опухоли, расположенной вблизи данного тракта, а критической точкой в данном случае считается инфильтрация опухолью волокон тракта в области наружной капсулы [Castellano A. et al, 2012].

В последнее время была разработана новая концепция хирургии внутримозговых опухолей, получившая название «превентивная хирургическая нейроонкология», которая получила широкое распространение в литературе. Сохранение и улучшение качества жизни пациентов в настоящее время является приоритетным направлением в хирургии глиом [Duffau H. et al., 2012]. В этих условиях, целью настоящего апробации является пересмотр технических аспектов диагностических методов, в частности диффузионно-тензорной МРТ аспектов развития хирургии глиом с учетом последних достижений нейронаук о значении проводящих путей головного мозга.

Изучение предоперационной анатомии корковых представительств и проводящих путей головного мозга с применением интраоперационной нейрофизиологии и современных методов тестирования позволяет планировать оптимальный доступ и тактику нейрохирургических вмешательств у пациентов с различной патологией головного мозга

Апробация ДТ МРТ метода при нейрохирургической патологии позволит показать его преимущества по сравнению с рутинными последовательностями МРТ при планировании нейрохирургических вмешательств, улучшении функциональных исходов и качества жизни пациентов, что в свою очередь уменьшит расходы на постоперационные реабилитационные мероприятия. Применение новых методов исследования позволит хирургам повысить радикальность удаления опухолей, тем самым увеличивая продолжительность жизни с сохранением качества жизни, уменьшит количество рецидивов заболеваний, уменьшит объемы постоперационного применения лекарственных препаратов, а также применения дорогостоящей химиотерапии и лучевой терапии.

Проведение исследований позволит определить диагностический алгоритм, понять, в каких случаях необходимо провести трактографию при

помощи метода FACT, а в каких случаях необходима HARDI-CSD-трактография.

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

Со времени первых публикаций было предложено много алгоритмов построения трактов. На апробацию представляется FACT-алгоритм, при котором реконструкция трактов осуществляется в направлении эллипсоидов диффузионного тензора, которые анизотропны в волокнах белого вещества мозга. Большинство крупных трактов белого вещества корректно реконструируются при помощи метода FACT, но наиболее достоверно, с большой степенью воспроизводимости и повторяемости, возможна реконструкция в трехмерное изображение кортикоспинальных трактов, по причине их однонаправленности, а также наиболее крупного комиссурального тракта – мозолистого тела.

Алгоритм FACT – трактографии, по сравнению с другими известными алгоритмами, является достаточно быстрым методом получения первичных данных (3мин 40сек), для него не требуется большого количества направлений диффузионного градиента (можно использовать всего 6 направлений), а также хорошо воспроизводим на доступных в России магнитно-резонансных томографах с напряженностью магнитного поля 1,5Т.

В свою очередь, HARDI-CSD-трактография позволяет расширить возможности FACT-трактографии и дополнить этот метод:

- визуализацией нескольких, пересекающихся нервных волокон в вокселе;
- визуализацией пересекающихся проводящих путей головного мозга;
- визуализацией проводящих путей в области отека мозгового вещества (перитуморального, перифокального, вазогенного или цитотоксического);
- визуализацией проводящих путей в субкортикальных отделах мозга;
- количественным определением плотности нервных волокон в тракте, площади поперечного сечения тракта.

HARDI-CSD-трактография в Российской Федерации еще не внедрена в клиническую практику. Пилотные научно-исследовательские работы с применением HARDI-CSD-трактографии проводятся в НИИ нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко, а также в единичных ведущих зарубежных научных учреждениях.

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

Диффузионно-тензорная МРТ является методом неинвазивной диагностики и не имеет потенциальных рисков и прогнозируемых осложнений. Риски, осложнения и противопоказания диффузионно-тензорной МРТ ограничиваются стандартным списком рисков, осложнений и противопоказаний для магнитно-резонансной томографии. Дополнительные риски, осложнения и противопоказания методики отсутствуют.

Список стандартных абсолютных и относительных противопоказаний к МРТ исследованию.

- установленный кардиостимулятор
- большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки
- ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха
- ферромагнитные аппараты Илизарова
- нестабильность гемодинамики
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- кровоостанавливающие клипсы (кроме разрешенных)
- первый триместр беременности
- клаустрофобия
- неадекватность пациента
- тяжелое/ крайне тяжелое состояние пациента по основному/сопутствующему заболеванию
- наличие татуировок, выполненных с помощью красителей с содержанием металлических соединений

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**).

Zakharova N., Potapov A., Kornienko V., Pronin I., Fadeeva L., Gavrilov A., Oshorov A., Zaitsev O., Takush S.. Serial DT MRI study of corpus callosum and corticospinal tracts in patients with severe diffuse axonal injury// The Neuroradiology journal, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg. –2010. – vol.23. – Suppl.1. – p.374-375.

Меликян З.А., Микадзе Ю.В., Потапов А.А., Зайцев О.С., Захарова Н.Е. Нейровизуализационные и нейропсихологические исследования в клинике черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести// Ж.неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. – 2010.– №12.– с. 100-111. **ИМПАКТ-ФАКТОР 0,708**

Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Гаврилов А.Г., Ошоров А.В., Горшков К.М., Такуш С.В.. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии// Ж. Вопросы нейрохирургии. – 2010.— №2. – с. 3-9. **ИМПАКТ-ФАКТОР 0,358**

Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Фадеева Л.М., Ошоров А.В., Сычев А.А., Такуш С.В.. Динамические исследования структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной МРТ при диффузных аксональных повреждениях// Ж. Вопросы нейрохирургии. – 2010. – №3. – с. 3-10. **ИМПАКТ-ФАКТОР 0,358**

Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Корниенко В.Н., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Филатова М.М. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы// Ж.Анналы клинической и экспериментальной неврологии. –2010. – том 4. – №1.– с.4-12. **ИМПАКТ-ФАКТОР 0,250**

Zakharova N., Potapov A., Kornienko V., Pronin I., Zaytsev O., Gavrilov A., Kravchuk A., Oshorov A., Sychov A., Alexandrova E., Fadeeva L., Takush S., Polupan A.. Perfusion CT study of brain stem blood flow in patients with traumatic brain injuries// Журнал «Neuroradiology». Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg. – 2012. - vol.54. - suppl.1. - p.s136. **ИМПАКТ-ФАКТОР 2,485**

Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушения при травме мозга. Москва, ИП «Т.А.Алексеева», 2013, 156с.

Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. Cham Heidelberg New York Dordrecht London, Springer, 2014, 159p.

Потапов А.А., Горяйнов С.А., Жуков В.Ю., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Тоноян А.С., Огурцова А.А., Буклина С.Б., Меликян З.А.. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук. Журнал «Вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко», 2014, №5, том 78, стр.66-77. **ИМПАКТ-ФАКТОР 0,358**

Коновалов В.Н., Корниенко В.Н., Потапов А.А., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Голанов А.В., Захарова Н.Е., Горяйнов С.А., Жуков В.Ю., Шурхай В.А., Александрова Е.В. Общие принципы диагностики и лечения глиом головного мозга. Глава № 2// В книге: Флюоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. Горяйнов С., Потапов А., Лощенков В., Савельева Т. Москва, Медиа Сфера, 2014, стр. 23-31.

Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Александрова Е.В., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Данилов Г.В.. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии. Журнал «Вестник РАН», 2015 , том 85, №4, с.299 – 309. **ИМПАКТ-ФАКТОР 0,516**

Mormina E, Longo M, Arrigo A, Alafaci C, Tomasello F, Calamuneri A, Marino S, Gaeta M, Vinci SL, Granata F. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in High-Grade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 . **ИМПАКТ- ФАКТОР 3,332**

Bernier M, Chamberland M, Houde J-C, Descoteaux M and Whittingstall K (2014) Using fMRI non-local means denoising to uncover activation in sub-cortical structures at 1.5 T for guided HARDI tractography. Front. Hum. Neurosci. 8:715. doi: 10.3389/fnhum.2014.00715 **ИМПАКТ- ФАКТОР 2,517**

Kumar Abhinav, Fang-Cheng Yeh, Alireza Mansouri, Gelareh Zadeh, and Juan C. Fernandez-Miranda High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery Neuro Oncol first published online June 27, 2015 doi:10.1093/neuonc/nov113

ИМПАКТ- ФАКТОР 5,884

Xie, Sangma; Zuo, Nianming; Shang, Liqing; Song, Ming; Fan, Lingzhong; Jiang, Tianzi How Does B-Value Affect HARDI Reconstruction Using Clinical Diffusion MRI Data? Source: PLoS ONE. 2015, Vol. 10 Issue 3, p1-19. 19p. **ИМПАКТ- ФАКТОР 4,534**

Monica Bucci, Maria Luisa Mandelli, Jeffrey I. Berman, Bagrat Amirbekian, Christopher Nguyen, Mitchel S. Berger, and Roland G. Henry Quantifying diffusion MRI tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. Neuroimage Clin. 2013; 3: 361–368. Published online 2013 Aug 20. doi: 10.1016/j.nicl.2013.08.008 **ИМПАКТ- ФАКТОР 6,608**

Fernandez-Miranda JC, Pathak S, Engh J, Jarbo K, Verstynen T, Yeh FC, Wang Y, Mintz A, Boada F, Schneider W, Friedlander R. High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. Neurosurgery, 2012 Aug;71 (2): 430-53. doi: 10.1227/NEU.0b013e3182592faa. **ИМПАКТ- ФАКТОР 3,882**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

-

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Целью клинической апробации является создание нового протокола диффузионно-тензорного МРТ-исследования для алгоритмов FACT и HARDI-CSD с последующим включением их в общий протокол пред- и послеоперационного обследования пациентов с диффузными и очаговыми поражениями головного мозга для оптимизации нейрохирургических вмешательств и прогнозирования исходов.

Задачи исследования

- 1) Определить показания для проведения FACT-реконструкции кортикоспинальных (проекционных, двигательных трактов) для пациентов с диффузным и очаговым поражением головного мозга.
- 2) Определить показания для проведения HARDI-CSD реконструкции проекционных и ассоциативных проводящих путей головного мозга.
- 3) Разработать алгоритмы исследования, постобработки данных диффузионно-тензорной МРТ для дальнейшего внедрения в клиническую практику.
- 4) Оптимизировать диагностический алгоритм при очаговых и диффузных поражениях головного мозга различной этиологии, с учетом полученных в рамках клинической апробации данных трактографии.

- 5) Сопоставить клинические признаки заболевания, количественные и качественные показатели структурных повреждений мозга, полученных при трактографии, и определить важные в практическом отношении прогностические критерии, что позволит использовать полученные данные для оптимизации тактики лечения пациентов, что в свою очередь позволит улучшить функциональные исходы и достигнуть хороших показателей эффективности.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Диффузионно-тензорная МРТ оценивает диффузионные характеристики исследуемой среды, а также направленность диффузии воды (анизотропии), и, таким образом, дает информацию о степени интегрированности трактов белого вещества. Диффузионная анизотропия неоднородна в разных областях белого вещества и отражает различие в миелинизации волокон, диаметре и их направленности. Патологические процессы, изменяющие микроструктуру белого вещества, такие, как дезорганизация и разобщение волокон или их разрыв, сочетающиеся с повреждением миелина, ретракцией нейронов, увеличением или уменьшением внеклеточного пространства, оказывают существенное влияние на показатели диффузии и анизотропии.

В результате пилотных исследований, проведенных в НИИ нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко, при помощи диффузионно-тензорной МРТ впервые в России и в мире получены новые данные о патогенезе и динамике диффузных и очаговых травматических повреждений мозга, количественных и качественных изменениях проводящих путей головного мозга. Впервые показано, что диффузное аксональное повреждение, являясь пусковым механизмом дегенеративных изменений проводящих путей с их последующей атрофией, может рассматриваться в качестве клинической модели многомерного «расщепления мозга» с нарушением комиссуральных (межполушарных), ассоциативных (внутриполушарных) и проекционных (корково-подкорковых и подкорково-стволовых) трактов белого вещества.

Диффузионно-тензорная МРТ является методом неинвазивной диагностики и не имеет потенциальных рисков и прогнозируемых осложнений.

Риски, осложнения и противопоказания ДТ МРТ ограничиваются списком рисков, осложнений и противопоказаний для стандартной магнитно-резонансной томографии. Дополнительные риски, осложнения и противопоказания методики отсутствуют.

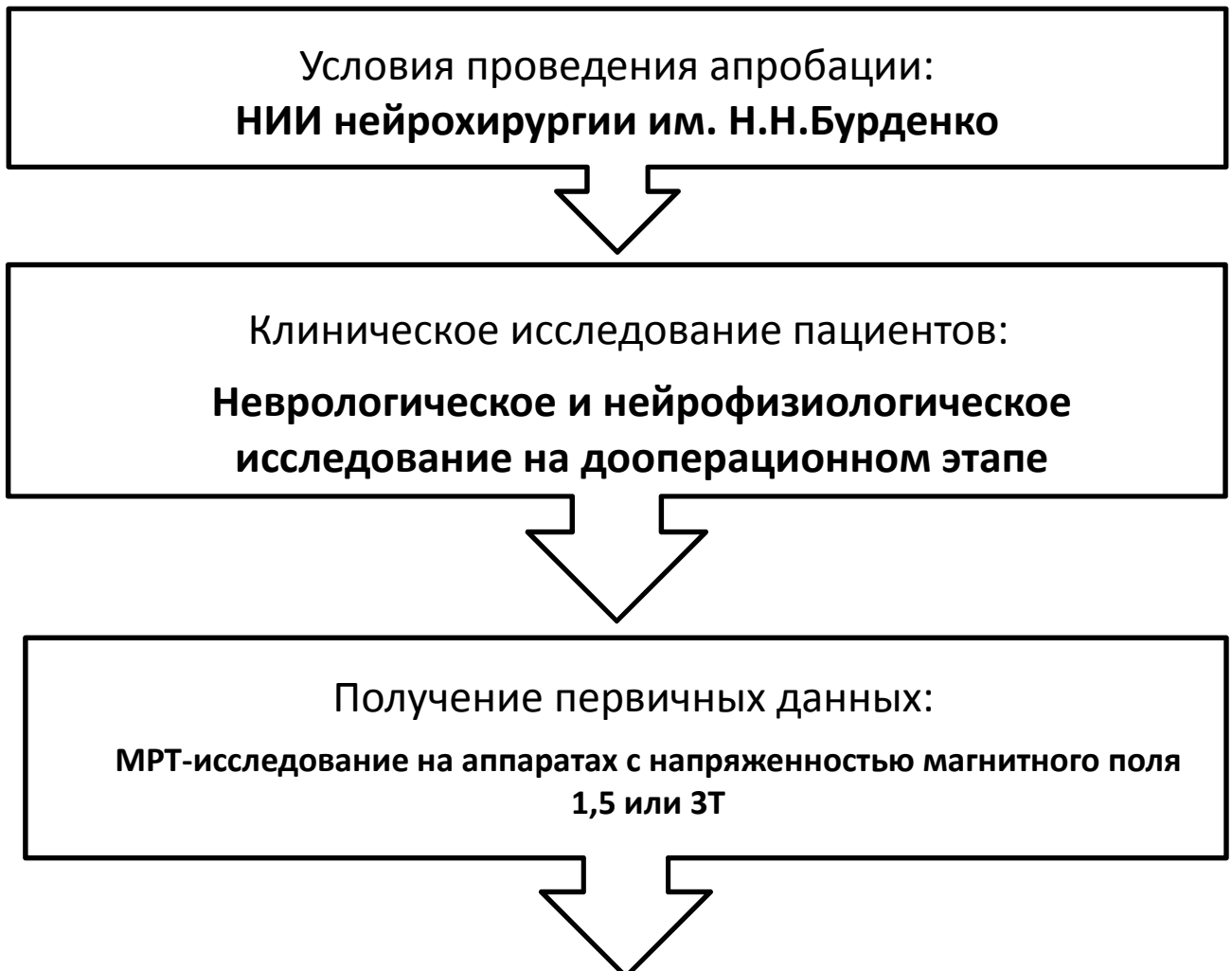
12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

- 1) Определение параметра фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне моста, среднего мозга, заднего бедра внутренней капсулы.
- 2) Визуализация кортикоспинальных трактов при помощи метода FACT.
- 3) Визуализация кортикоспинальных трактов при помощи метода HARDI.
- 4) Визуализация ассоциативных трактов при использовании метода HARDI.
- 5) Определение количества реконструированных волокон в тракте белого вещества методом FACT-трактографии.
- 6) Определение количества реконструированных волокон в тракте белого вещества методом HARDI-трактографии.

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

Дизайн клинической апробации



Постобработка первичных данных

ФАСТ –алгоритм
HARDI- CSD - алгоритм

Получение количественных и качественных параметров

Планирование оперативного вмешательства:
**Обсуждение полученных данных с нейрохирургами,
определение оптимального операционного доступа.**

Постоперационное контрольное МРТ-исследование
на аппаратах с напряженностью магнитного поля
1,5 или 3Т в амбулаторных условиях, в пределах 3-х
месяцев после операции

Обработка полученных данных

Создание протокола диффузионно-тензорного МРТ-исследования для алгоритмов FACT и HARDI-CSD с последующим включением их в общий протокол предоперационного обследования пациентов с диффузными и очаговыми поражениями головного мозга для оптимизации нейрохирургических вмешательств и возможности широкого применения их в лечебных учреждениях

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению, иное;

Алгоритм FACT диффузионно-тензорной МРТ: на магнитно-резонансных томографах 1,5 и 3Т с использованием импульсной последовательности ДВ SE EPI, фактора диффузии $b=0$ и 1000 сек/мм^2 в трех проекциях со следующими параметрами

- для МРТ 1,5Т: TR/TE, мсек – 8000/93,2; направления диффузионного градиента и повторы – 6/4; матрица – 256/256; толщина среза/зазор, мм – 5/0; поле обзора, см /размер вокселя (мм³) – 24/1,9×1,9×5; 27 срезов; всего 189 изображений; продолжительность исследования- 4 мин в одной проекции;
- для МРТ 3,0Т TR/TE, мсек – 8000/96; направления диффузионного градиента и повторы – 33/2; матрица – 256/256; толщина среза/зазор, мм – 4/0; поле обзора, см /размер вокселя (мм³) – 24/1,9×1,9×4; продолжительность исследования – 3 мин. 40сек. в одной проекции.

Данные пересылаются на рабочую станцию, оснащенную специализированным программным обеспечением для обработки ДТИ и трактографии.

Получение показателей фракционной анизотропии (ФА, характеризует пространственную ориентацию волокон, отражая степень однонаправленности, целостности трактов белого вещества) билатерально: в заднем бедре внутренней капсулы (ЗБК), ножках мозга, на уровне моста (по ходу пирамидных, в частности, кортикоспинальных трактов, КСТ). Области интереса устанавливаются вручную в проекции изучаемых анатомических

структур вне зависимости от наличия или отсутствия очагов повреждения, и они включают количество пикселей, соответствующее размерам изучаемой анатомической структуры на данном срезе. Средние показатели ФА со стандартными отклонениями должны быть получены для пациентов в одних и тех же анатомических структурах.

Построение трехмерных изображений кортикоспинальных трактов (КСТ) осуществляется с определения начальной зоны интереса на уровне моста, по ходу КСТ с двух сторон, и конечной зоны интереса на 5-10 мм ниже уровня моторной коры.

Алгоритм HARDI-CSD-трактография: на магнитно-резонансных томографах 1,5 и 3Т с применением импульсной последовательности эхопланарное спиновое эхо (SE-EPI) и использованием значений фактора диффузии $b=0$ и 3000 с/мм^2 и 60 – 120 направлений диффузионных градиентов. Для исследования будут применяться следующие значения приведенных ниже параметров: время TR = 10 000 мсек, время TE = 103,4 мсек, FOV = 240 x 240 мм, матрица изображения = 96 x 96 с последующей интерполяцией до 256 x 256, толщина срезов = 2.5 мм, расстояние между срезами = 0 мм, NEX = 1, плоскость сканирования - аксиальная. HARDI будет проводиться до введения контрастного вещества. Время HARDI-CSD-трактографии составит 20 мин в одной проекции.

Постобработка полученного массива данных и построение трактов головного мозга будет проводиться с использованием ряда программных пакетов: MATLAB (MathWorks, USA, <http://www.mathworks.com/>), FSL (FMRIB Software Library v5.0, Oxford, UK, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>), ExploreDTI (the Netherlands, <http://www.exploredti.com/>), ITK-Snap (USA, <http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php>).

Дополнительно будут получены анатомические изображения в аксиальной плоскости, состоящие из T2 ВИ (время TR = 4300 мсек, время TE = 85 мсек, турбо фактор = 21, FOV = 240 x 240 мм, матрица изображения = 512 x 512, толщина срезов = 3 мм, расстояние между срезами = 0 мм, NEX = 2) и T2-FLAIR ВИ (время TR = 9500 мсек, время TE = 120 мсек, время TI = 2250 мсек, FOV = 240x240 мм, матрица изображения = 352 x 325, толщина срезов = 5 мм, расстояние между срезами = 0 мм, NEX = 1), полученных до в/в контрастирования, и T1 ВИ (время TR = 875 мсек, время TE = 85 мсек, FOV = 240 x 240 мм, матрица изображения = 384 x 384, толщина срезов = 3 мм, расстояние между срезами = 0 м, NEX = 2), полученных до и после в/в введения Gd-содержащего контрастного вещества (в концентрации 0,1 ммоль Gd на 1 кг массы 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;

Этапы апробации	Процедуры апробации	Условия проведения, сроки
1. Клиническое исследование пациентов	Неврологическое и нейрофизиологическое исследование на дооперационном этапе	НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 1) амбулаторные условия, До операции
2. Получение первичных данных	МРТ-исследование на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 или 3Т - Обзорная МРТ головного мозга в режимах T1, T2, T2-FLAIR - Диффузионно-тензорная МРТ на МР-томографах 1,5 и 3Т с использованием импульсной последовательности ДВ SE EPI (эхопланарное спиновое эхо): ФАСТ-алгоритм: в трех проекциях и использованием значений фактора диффузии $b = 0$ и 1000 сек/мм^2 , 6-33 направлений диффузионного градиента HARDI-CSD-алгоритм: в аксиальной и фронтальной проекциях и использованием значений фактора диффузии $b = 0$ и 3000 сек/мм^2 и 60-120 направлений диффузионных градиентов - МРТ в режиме T1 после введения контрастного вещества.	НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
3. Постобработка данных	ФАСТ –алгоритм: рабочая станция, оснащенная специализированным программным обеспечением для обработки ДТ МРТ и трактографии Advantage 4.3, GE; HARDI- CSD - алгоритм: рабочая станция, оснащенная программными пакетами: MATLAB (MathWorks, USA, http://www.mathworks.com/), FSL (FMRIB Software Library v5.0, Oxford, UK,	НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко

	http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/), ExploreDTI (the Netherlands, http://www.exploredti.com/), ITK-Snap (USA, http://www.itksnap.org/pmwiki/pmwiki.php).	
4. Получение количественных и качественных параметров	<ol style="list-style-type: none"> 1) Получение количественных параметров фракционной анизотропии для FАСТ-алгоритма 2) Получение количественных данных для FАСТ-алгоритма: количество реконструированных волокон 3) Получение количественных данных для HARDI- CSD – алгоритма: количество 4) Реконструкция проекционных (кортикоспинальных трактов) при помощи метода FАСТ 5) Реконструкция проекционных (кортикоспинальных трактов) при помощи метода HARDI- CSD 6) Реконструкция ассоциативных (внутриполушарных трактов) при помощи метода HARDI- CSD 	НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
5. Планирование оперативного вмешательства	Обсуждение полученных данных с нейрохирургами, определение оптимального операционного доступа.	НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
6. Постоперационное контрольное МРТ-исследование	<ul style="list-style-type: none"> - Обзорная МРТ головного мозга в режимах T1, T2, T2-FLAIR - Диффузионно-тензорная МРТ на МР-томографах 1,5 и 3Т с использованием импульсной последовательности ДВ SE EPI (эхопланарное спиновое эхо) <p>FАСТ-алгоритм: в трех проекциях и использованием значений фактора диффузии $b=0$ и 1000 сек/мм^2, 6 – 33 направлений диффузионного градиента</p> <p>HARDI-CSD-алгоритм: в аксиальной и фронтальной проекциях и использованием значений фактора диффузии $b=0$ и 3000 сек/мм^2 и 60-120 направлений диффузионных градиентов</p> <ul style="list-style-type: none"> - МРТ в режиме T1 после введения 	НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко В амбулаторных условиях В пределах 3 месяцев после операции

	контрастного вещества.	
--	------------------------	--

Таким образом, пациенты будут **первично амбулаторно** исследоваться на дооперационном этапе, а также **повторно амбулаторно** в пределах 3-х месяцев после операции.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

1	Значения фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне моста (справа, слева)
2	Значения фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне среднего мозга (справа, слева)
3	Значения фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне заднего бедра внутренней капсулы (справа, слева)
4	Состояние кортикоспинальных трактов, построенных при использовании алгоритма FACT (справа, слева)
5	Состояние кортикоспинальных трактов, построенных при использовании алгоритма HARDI (справа, слева)
6	Состояние ассоциативных трактов, построенных при использовании метода HARDI (справа, слева)
7	Количество реконструированных волокон в тракте белого вещества методом FACT- трактографии (справа, слева)
8	Количество реконструированных волокон в тракте белого вещества методом HARDI- трактографии (справа, слева)

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

13. Критерии включения пациентов.

В клиническую апробацию метода исследования диффузионно-тензорной МРТ будут включены:

- пациенты в возрасте 18 – 70 лет;
- с первично выявленными опухолями головного мозга;
- пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

14. Критерии невключения пациентов.

- любое ранее проведенное лечение (нейрохирургическое, лучевое) опухоли головного мозга;
- металлические импланты;
- противопоказания для транспортировки пациента из-за нестабильности артериального и внутричерепного давления, судорожного или психомоторного синдрома;

- отсутствие возможности обеспечения мониторинга и продолжения адекватной интенсивной терапии (включая искусственную вентиляцию легких) в период транспортировки и проведения исследования.

Список стандартных абсолютных и относительных противопоказаний к МРТ исследованию.

- установленный кардиостимулятор
- большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки
- ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха
- ферромагнитные аппараты Илизарова
- нестабильность гемодинамики
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- кровостанавливающие клипсы (кроме разрешенных)
- первый триместр беременности
- клаустрофобия
- неадекватность пациента
- тяжелое/ крайне тяжелое состояние пациента по основному/сопутствующему заболеванию
- наличие татуировок, выполненных с помощью красителей с содержанием металлических соединений

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

- отказ от подписания информированного согласия
- тяжелое/крайне тяжелое состояние пациента на момент контрольного (повторного) МРТ –исследования;
- выявленная непереносимость гадолиний-содержащего контрастного препарата для пациентов с опухолями головного мозга, объемными образованиями воспалительного генеза;
- отказ пациента от дальнейших исследований по личным причинам
- остро развившееся у пациента в послеоперационном периоде психическое расстройство;
- смерть пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи – специализированная медицинская помощь.
 Форма медицинской помощи - плановая медицинская помощь.
 Условия оказания медицинской помощи - амбулаторная медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Вид медицинской услуги	Кратность медицинской услуги	Частота предоставления медицинской услуги
Обзорное МРТ-исследование, до и после введения контрастного вещества	1,0	2
Последовательность T1 SPGR	1,0	2
Последовательность ДТ МРТ от 6 до 15 диффузионных градиентов, аксиальная, фронтальная проекции	1,0	2
Последовательность ДТ МРТ от 60 до 120 диффузионных градиентов, аксиальная, фронтальная проекции	1,0	2
Постобработка данных на станции	1,0	2
Запись данных на CDдиск	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) врача невролога первичный	1,0	2
Консультация врача-рентгенолога	1,0	2

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

Пациентам с объемными образованиями головного мозга будет вводиться контрастное вещество. Список препаратов, применяющихся в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, прилагается.

№ п/п	Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Частота применения	Средне курсовая доза	Ед. измерения
1.	V08CA	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадобутрол	2	30	мл
2.	V08CA	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадоверсетамид	2	30	мл
3.	V08CA08	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадобеновая кислота	2	30	мл

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Эффективность оценивается по способности метода выявить изменения проводящих путей головного мозга при опухолевом поражении в постоперационном периоде по сравнению с дооперационными изменениями. Основные показатели метода:

- достоверного изменения значений фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне моста (справа, слева)
- достоверного изменения значений фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне среднего мозга (справа, слева)
- достоверного изменения значений фракционной анизотропии по ходу кортикоспинальных трактов на уровне заднего бедра внутренней капсулы (справа, слева)
- достоверного изменения количества реконструированных волокон в тракте белого вещества методом FACT-трактографии (справа, слева)
- достоверного изменения количества реконструированных волокон в тракте белого вещества методом HARDI-трактографии (справа, слева)
- оценки изменения состояния кортикоспинальных трактов, построенных при использовании алгоритма FACT (справа, слева)
- оценки изменения состояние ассоциативных трактов, построенных при использовании метода HARDI (справа, слева)

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

-

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

Методы анализа показателей эффективности – достоверные статистические изменения по полученным показателям.

Анализ данных будет проводиться на последнем этапе клинической апробации.

Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в Индивидуальной регистрационной карте и электронной базе.

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

Данные обследования и результатов лечения всех пациентов будут занесены в электронную базу данных. Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования будут выполнены с использованием программы Excel и прикладных статистических пакетов STATISTICA 6.0, 8.0 for Windows, «R». Расчет будет проведен для относительных, абсолютных и ранговых величин. Данные статистического анализа: минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних, медианы, стандартные отклонения, 10% и 90% перцентили, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, уровни статистической значимости будут занесены в таблицы. Для выявления статистической достоверности различий между измерениями в зонах интереса справа и слева у пациентов и контрольных объектов будет применяться t-критерий Стьюдента, различия в группах будут определены при помощи критерия однородности χ^2 , а также критерия однородности Wilcoxon (различия будут признаваться существенными при $p < 0,05$). Для исследования зависимости между показателями будет произведен расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

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.

Для получения высокой статистической значимости получаемых результатов при апробации планируется создание однородных, репрезентативных групп пациентов.

Число пациентов – 230 (см.табл.). Данное количество необходимо для проведения исследования средней точности с вероятностью прогноза 95% и с вероятностью ошибки 5%.

Нозологии	2015год Количество пациентов	2016год Количество пациентов	2017год Количество пациентов	Всего Количество пациентов
Объемные образования	30	100	100	230

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в т.ч. Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

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

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения);
Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения ;
Иное.

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 112,60 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 230. Общая стоимость апробации составит 25898,00 тыс. руб.

В том числе в 2015 году – 30 пациентов на сумму 3378,00 тыс. руб., в 2016 году – 100 пациентов на сумму 11260,00 тыс. руб., в 2017 году – 100 пациентов на сумму 11260,00 тыс. руб.

Расчет метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии с применением алгоритмов FACT и HARDI-CSD-трактографии для количественного и качественного анализа проводящих путей головного мозга с целью оптимизации нейрохирургических вмешательств и прогнозирования исходов.

Наименование затрат	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	56,30
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, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	22,52
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	нет
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)	33,78
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	нет

Итого:	112,60
---------------	---------------

Директор ФГБУ «НИИ НХ» имени
академика Н.Н. Бурденко М.В. Здрава, РФ
академик РАН, профессор



А.А.Потапов

14.08.15г.