

## Протокол клинической апробации

Идентификационный №: \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть.

1. **Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).**

Метод интраоперационного ультразвукового доплерографического контроля местоположения кавернозного сегмента внутренней сонной артерии при удалении опухолей основания черепа, инвазирующих кавернозный синус или располагающихся в его проекции (аденомы гипофиза, невриномы, хордомы).

2. **Наименование и адрес федеральной медицинской организации - разработчика метода.**

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

Адрес: 125047, Москва, ул. 4-я Тверская - Ямская, д. 16.

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

*Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Калинин Павел Львович;*

*кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Фомичев Дмитрий Владиславович;*

*кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Кутин Максим Александрович;*

*врач-нейрохирург 8 отделения Шарипов Олег Ильдарович.*

### II. Обоснование клинической апробации метода.

4. **Аннотация метода.**

Удаление опухоли из полости кавернозного синуса (КС) является сложной задачей для хирурга. Это связано с тем, что КС – сравнительно небольшое и труднодоступное анатомическое образование, включающее важные нейроваскулярные структуры: кавернозный сегмент внутренней сонной артерии (ВСА), черепно-мозговые нервы [Kassam A., 2005].

Латеральный расширенный трансфеноидальный доступ позволяет осуществить подход ко всем отделам кавернозного синуса, а также

меккелевой полости, медиальным отделам средней черепной ямки, медиальным отделам орбиты. Однако, опухоли с латероселлярным ростом, такие как аденомы гипофиза, невриномы, хордомы, могут обрастать или смещать кавернозный сегмент внутренней сонной артерии, затрудняя манипуляции в проекции кавернозного синуса и повышая риск повреждения ВСА. Повреждение ВСА – потенциально смертельно опасное интраоперационное осложнение, приводящее к формированию ложных аневризм, стеноза или окклюзии ВСА.

Частота ранения внутренней сонной артерии наблюдается по сообщениям разных авторов от 0 до 3,8% случаев [J.R. Dusick, 2007].

По данным Р. Саррабианса (2002 г.) повреждение во время операции внутренней сонной артерии наблюдалось у 1 пациента из 146 оперированных трансфеноидально (0,68%).

Табае А. (2009), проводя обзор англоязычной литературы (9 статей разных авторов и включающих 821 эндоскопическую трансфеноидальную операцию), сообщает о 2 смертельных случаях, которые связаны с повреждением ВСА, что составляет 0,24%. При этом автор не сообщает о тех случаях повреждения ВСА, которые не привели к летальному исходу.

По данным П.Л. Калинина и соавт. (2013 г.) повреждение ВСА у пациентов после трансфеноидального удаления аденом гипофиза из 3000 больных наблюдался у 4 пациентов, что составило 0,13%. При этом летальность достигла 50%.

С целью предупреждения повреждения ВСА возможно использовать различные методы интраоперационной навигации, в частности ультразвуковую доплерографию.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) в настоящее время широко применяется в нейрохирургической практике и является безопасным, неинвазивным методом диагностики цереброваскулярных заболеваний [Элиава Ш.Ш., 2006; В. В. Крылов, 2011].

В мировой литературе существуют единичные публикации, посвященные использованию доплерографии в трансфеноидальной хирургии [Yamasaki T., 2002; J.R. Dusick, 2007; Solheim O., 2010].

Данная методика позволяет визуализировать ВСА в строме опухоли, определить доступные границы разреза твердой мозговой оболочки в проекции кавернозного синуса, безопасно удалить латероселлярную часть опухоли.

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

Разработка и применение метода интраоперационной УЗДГ позволит улучшить результаты лечения пациентов с опухолями основания черепа, инвазирующих кавернозный синус или располагающихся в его проекции (аденомы гипофиза, невриномы, хордомы) за счет повышения показателей радикальности удаления опухоли, снижения частоты интра- и послеоперационных осложнений, а так же финансовых затрат, связанных с лечением пациентов.

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

Метод ультразвуковой доплерографии осуществляется за счет использования в практике инновационного комбинированного устройства для интраоперационной доплерографии, на основе кюретки и доплеровского датчика. В «Федеральный институт промышленной собственности» подана заявка на изобретение № 2015110867 от 27.03.2015.

Недостатком ранее описанных методик УЗДГ является ригидность УЗ датчиков, что имеет важное значение при работе в узкой и глубокой ране.

Заявленное комбинированное устройство отличается тем, что его дистальный конец подвижен, способен сгибаться и разгибаться в вертикальной и горизонтальной плоскостях под углом от 0° до 90°, посредством чего обеспечивается проведение обзорного лоцирования всей поверхности операционного поля с целью обнаружения местоположения внутренней сонной артерии в условиях узкой и глубокой раны.

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

Адекватное и правильное использование метода интраоперационной доплерографии с целью обнаружения местоположения кавернозного сегмента внутренней сонной артерии при удалении опухолей основания черепа, инвазирующих кавернозный синус или располагающихся в его проекции, не имеет известных и потенциальных рисков.

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор)**

1) Калинин П.Л., Шарипов О.И., Шкарубо А.Н., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Алексеев С.Н., Кадашев Б.А., Яковлев С.Б., Дорохов П.С., Бухарин Е.Ю., Курносков А.Б., Попугаев К.А. Повреждение кавернозного отдела внутренней сонной артерии при трансфеноидальном эндоскопическом удалении аденом гипофиза (4 случая из собственной практики). Журнал вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко, 2013; 77(6): 28 – 38. (ИФ 0,358).

2) Коновалов А.Н., Калинин П.Л., Шиманский В.Н., Шарипов О.И., Кутин М.А., Фомичев Д.В., Кадашев Б.А., Туркин А.М., Курносков А.Б. Опыт хирургического лечения невринома тройничного нерва с одновременным распространением в среднюю и заднюю черепномозговые ямки. Журнал вопросы нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко. 2014. № 5: 23-32. (ИФ 0,358).

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

В «Федеральный институт промышленной собственности» подана заявка на изобретение «Способ профилактики повреждения внутренней сонной артерии в трансфеноидальной хирургии» № 2015110867 от 27.03.2015, заявка на полезную модель «Устройство для интраоперационной обзорной доплерографии» № 2015110871 от 27.03.2015.

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

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

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения пациентов с опухолями основания черепа латероселлярной локализации.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность использования комбинированного устройства для интраоперационного лоцирования внутренней сонной артерии

2. Определить четкие показания для применения интраоперационной доплерографии в хирургии опухолей основания черепа, инвазирующих кавернозный синус.

3. Определить основные критерии оценки местоположения и глубины залегания внутренней сонной артерии в толще опухоли при осуществлении интраоперационной доплерографии.

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

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

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основными параметрами, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации, являются радикальность удаления опухолей, развитие ремиссии заболевания после удаления гормонально-активных опухолей гипофиза, динамику основных клинических синдромов (зрительные и глазодвигательные нарушения, неврологический статус), характер послеоперационных осложнений.

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

	Лечение в стационаре			Контрольный осмотр через 4 месяца после операции	Контрольный осмотр через 8 месяцев после операции	Контрольный осмотр через 12 месяцев после операции
	Предоперационный период	Интраоперационно	Послеоперационный период			
Исходная информация о пациенте (анамнез, демографические данные)	x					
Получение письменного информированного согласия	x					
Оценка критериев включения /исключения	x					
Оценка зрительных нарушений	x		x	x	x	x
Оценка глазодвигательных нарушений	x		x	x	x	x
Лабораторная диагностика гормонов крови	x		x	x	x	x
Оценка выраженности других неврологических симптомов	x		x	x	x	x
Профилактика назальной ликвореи		x	x	x		
Трансфеноидальное удаление опухоли		x				
Ультразвуковой мониторинг местоположения ВСА		x				
КТ головного мозга			x			
Контроль радикальности удаления опухоли (МРТ головного мозга с контрастным усилением)				x	x	x

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

Для обследования операционного поля используется комбинированное устройство, основу которого представляет кюретка и доплеровский датчик. В процессе исследования искомый сосуд определяется в виде полосы (спектра) красного либо синего цвета и появление характерного звукового сигнала от УЗ-датчика; красный спектр указывает на направление кровотока к датчику, синий – от датчика. Наличие одновременно красного и синего спектров характерно для кровотока в колене кавернозного сегмента ВСА.

Наличие артерии, глубина ее залегания относительно поверхности опухоли или ТМО, оценивается по монитору в окне М-режима (пунктирная линия и фиолетовая стрелка справа на экране М-Mode окна указывают на глубину залегания спектра). При этом граница между черным цветом и красным/синим спектром, которая расположена ближе к датчику, указывает на глубину залегания сосуда (его стенки) относительно дистального конца датчика.

**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 продолжительность участия пациента в клинической апробации составляет 12 месяцев, что включают в себя предоперационную подготовку, проведение хирургического лечения, консервативная терапия в послеоперационном периоде и катамнестическое наблюдение.

Срок катамнестического наблюдения составит за каждым пациентом 12 месяцев (1-й контрольный осмотр будет проводиться через 4 месяца после операции; 2-ой контрольный осмотр планируется проводить через 8 месяцев после операции; 3-ий контрольный осмотр планируется проводить через 12 месяцев после операции). При контрольном осмотре будут оцениваться радикальность удаления по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, динамика неврологических нарушений, исследование гормонов крови (при необходимости), решение вопроса о дальнейшей тактике лечения (продолжение наблюдения, повторные хирургические вмешательства, проведение лучевых методов лечения).

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

Оценка радикальности удаления опухолей, развитие ремиссии заболевания после удаления гормонально-активных опухолей гипофиза, динамика основных клинических синдромов (зрительные и глазодвигательные нарушения, неврологический статус), характер послеоперационных осложнений.

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

**13. Критерии включения и пациентов.**

- возраст 18-65 лет

- наличие опухолей основания черепа, которые инвазируют кавернозный синус или располагаются в его проекции (аденомы гипофиза, невриномы тройничного нерва, хордомы);

- выполнение удаления опухолей из латерального расширенного и стандартного трансфеноидального доступа.

#### **14. Критерии невключения пациентов**

- несоответствие критериям включения.

- наличие воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах

- повторное хирургическое лечение пациентов, которые соответствуют критериям включения, но уже были ранее оперированы в рамках проводимой клинической апробации

- наличие острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, инфекционных заболеваний.

- наличие декомпенсации хронических заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета).

- наличие грубых психических расстройств.

- уровень активности по шкале Karnofsky менее 70 баллов.

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

- отказ от подписания информированного согласия

- тяжелое состояние пациента в послеоперационном периоде, обусловленное развитием тяжелых дисэнцефальных нарушений, требующее нахождение в условиях ОРИТ более 2 дней.

- нерегулярное посещение клиники для проведения контрольных исследований вследствие как объективных, так и необъективных причин

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

**16. Вид медицинской помощи – специализированная медицинская помощь.**

Форма медицинской помощи - плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи - стационарная или амбулаторная медицинская помощь.

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

Перечень медицинских услуг:

Вид медицинской услуги	Кратность медицинской услуги	Частота предоставления медицинской услуги
Хирургическое лечение по 4 категории сложности	1	1
Ультразвуковое исследование интраоперационное	1	1
МРТ головного мозга с контрастным усилением	1	3
КТ головного мозга	1	2

Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторная	1	4
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1	4
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1	4
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичная	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторная	1	4
Прием (осмотр, консультация) врача-отоневролога первичная	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-отоневролога повторная	1	5

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

## **VII. Оценка эффективности метода.**

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

Эффективность метода будет оцениваться по динамике основных клинических симптомов, частоте возникновения послеоперационных осложнений, степени радикальности удаления опухоли:

- динамика зрительных нарушений (методика оценки, предложенная Кадашевым Б.А.)
- динамика глазодвигательных нарушений (методика оценки, предложенная Кадашевым Б.А.)
- динамика эндокринных нарушений, в том числе развитие ремиссии заболевания при гормонально активных опухолях гипофиза
- определение степени радикальности удаления опухоли по данным послеоперационных МРТ головного мозга с контрастным усилением (методика Allyen и Carrabianca).

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

-



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

Сроки оценки – через 4, 8, 12 месяцев после проведения хирургического лечения.

Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в ИКР и компьютерной базе.

### **VIII. Статистика.**

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

Непрерывные количественные переменные будут представлены в виде среднего значения ( $M$ ), стандартного отклонения ( $\pm SD$ ) и стандартной ошибки среднего значения ( $m$ ) в случае нормального распределения данных. При отклонении распределения данных от нормального количественные переменные будут представлены в виде медианы ( $Me$ ), значений верхнего (75%) и нижнего (25%) квартиля, а также в виде перцентилей (процентилей). Нормальность распределения будет оцениваться по критерию Колмогорова–Смирнова.

Для количественных данных, распределение которых соответствует нормальному, аналитическая статистика будет выполняться с использованием  $t$ -теста Стьюдента. Для множественных сравнений будут применены критерии суммы рангов/знаков Уилкоксона, Ньюмана–Кейлса. Сравнение двух независимых непараметрических выборок будет проводиться с применением критерия Манна–Уитни, для сравнения более двух независимых выборок – критерий Краскелла–Уоллиса. Сравнение двух зависимых выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, будет проводиться с использованием критерия Уилкоксона, для сравнения более двух зависимых непараметрических выборок – критерия Фридмана. Сравнение качественных переменных будет проводиться по методу  $\chi^2$  (хи-квадрат, анализ таблиц сопряженности) и знакового критерия Уилкоксона. Статистически значимыми принимаются различия при двустороннем уровне ошибки менее 0,05.

**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.**

Число пациентов – 100. 2016 год – 50 пациентов, 2017 год – 50 пациентов. Данное количество необходимо для проведения исследования средней точности, с вероятностью прогноза 95% и с вероятностью ошибки 5%.

Объем исследования для выборочного наблюдения определен на основе методики, предложенной К. А. Отдельновой, согласно которой вариабельность (G) и доверительный интервал (ДИ) заранее не определяются. Исследователь определяет ориентировочный показатель точности (коэффициент K), уровень которого колеблется в пределах от 0,1 до 0,5.

## **IX. Объем финансовых затрат.**

### **24. Расчет прямых и косвенных 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:**

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 355800 руб. Планируемое количество случаев апробации – 100. Общая стоимость апробации составит 35580000 руб.

В том числе в 2016 году – 50 пациентов на сумму 17790000 тыс. руб., в 2017 году – 50 пациентов на сумму 17790000 руб.

Вид затрат	Сумма (руб)
Консультация специалистов	91000
Стоимость хирургического лечения по 4 категории сложности	205000
МРТ головного мозга с контрастным усилением	42000
КТ головного мозга с контрастным усилением	13000
Интраоперационный ультразвуковой	4800

мониторинг местоположения внутренней сонной артерии	
Итого	355800

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



А.А.Потапов

