

### 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. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7(812)702-37-33 konradi@almazovcentre.ru +7(812)702-37-07 karpenko@almazovcentre.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода лечения синдрома «малой» задней черепной ямки с применением краниальной дистракции
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	15 (2018г. - 5, 2019г. - 10)

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 9 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор Центра,  
академик РАН

“ 27 ” февраля 2018г.



Е.В. Шляхто

В Департамент медицинской помощи  
детям и службы родовспоможения

## 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 лечения синдрома «малой» задней черепной ямки с применением краниальной дистракции»** на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Заместитель генерального директора  
по научно-лечебной работе



М.А. Карпенко

# 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 лечения синдрома «малой» задней черепной ямки с применением краниальной дистракции».

**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., член-корр. РАН, профессор Конради А.О.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

Одной из частых причин формирования мальформации Киари является ограничение объема задней черепной ямки (синдром «малой» задней черепной ямки). В ряде случаев мальформация Киари сочетается с краниосиностозом. Формирующаяся при этом краниоцеребральная диспропорция вызывает дислокацию мозжечка, ствола мозга и 4 желудочка, вызывая грубую неврологическую симптоматику и нарушения дыхания.

По разным данным, частота встречаемости синдрома «малой» задней черепной ямки при синдромальных, комплексных краниосиностозах достигает 70%. При изолированном краниосиностозе лямбдовидного шва синдром «малой» черепной ямки выявляется в 55% случаев. (Strahle J. et all 2011, Fearon J.A. et all 2016, Заббарова А.Т. 2011, Furtado S.V. 2009)

Классические реконструктивные оперативные вмешательства, направленные на устранение краниоцеребральной диспропорции, выполняются различными методами. Наибольшей эффективностью (показатели увеличения интракраниального объема, наибольшее увеличение линейных размеров черепа, наименьшая частота рецидивов и формирования краниостенозов) обладают методики дистракционного остеогенеза, в том числе задняя краниальная дистракция. Классический способ коррекции синдрома «малой» задней черепной ямки направлен на декомпрессию мозговых структур путем резекции чешуи затылочной кости, что является травматичным методом, так как у ребенка сохраняется костный дефект. Это вызывает грубый спаечный процесс и не исключает, в ряде случаев, повторные операции по этой причине. Так же, костная декомпрессия не устраняет саму причину формирования синдрома «малой» задней черепной ямки и может вызывать дальнейшее каудальное смещение миндалик мозжечка в образованный дефект. (Kerangal Q. et all 2017, Salokorpi N. 2017, Fearon J.A. Et all 2016, McMillan K. 2017, Sano M. 2018, Scott W.W. 2013)

Существующий метод задней краниальной дистракции подразумевает лишь выдвижение супратенториальных отделов свода черепа. При модификации методики (вовлечении в костный лоскут чешуи затылочной кости ниже протуберанта), будет достигнута декомпрессия структур задней черепной ямки. Предложенная модификация позволяет обеспечить максимально возможное увеличение интракраниального объема и объема задней черепной ямки у детей с синдромом «малой» задней черепной ямки, что позволит значительно снизить необходимость реопераций, декомпрессии задней черепной ямки и относится к органосохраняющим операциям. Для профилактики повреждения венозных коллекторов возможно формирование двух костных комплексов.

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

По данным эпидемиологии заболевания, около 10% от всего числа пациентов с краниосиностозами имеют синдром «малой» задней черепной ямки. Всем им выполняются те или иные методики коррекции краниосиностоза и краниocereбральной диспропорции, в том числе и с использованием дистракционных методик. Ежегодно в РФ оперируется порядка 500 детей с краниосиностозами (данные отчетов детских нейрохирургов, представленные на Поленовских чтениях 2017, Всероссийском съезде нейрохирургов в 2016). Таким образом около 50 пациентов в год нуждается в выполнении оперативного лечения, направленного на коррекцию краниocereбральной диспропорции и сопутствующей мальформации Киари. Предложенный метод позволит осуществить коррекцию в 1 этап хирургического лечения, без выполнения субокципитальной декомпрессии, что значительно снижает затраты на лечение данной категории больных.

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

Предложенная методика основана на выполняемой ранее задней краниальной дистракции, использует то же оборудование и те же принципы выполнения манипуляции. Отличительной чертой является выполнение остеотомии ниже тенториальной линии, вплоть до заднего края большого затылочного отверстия. В некоторых случаях предпочтительно формирование 2х костных лоскутов, соединенных между собой пластинами.

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

Средняя частота осложнений при данной методике не превышает 5%, что включает потенциальные осложнения хирургической манипуляции и анестезиологического пособия. Наиболее частыми осложнениями самой манипуляции является ликворея (до 3%), ранение венозных коллекторов, инфекционные осложнения. Частота осложнений, непосредственно влияющих на исход заболевания и инвалидизирующих пациента — около 2%. По данным анализа литературы, такими осложнениями являются инфекционные поражения (менингиты) на фоне персистирующей ликвореи.

**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):**

- Juling Ong., Raymond J., Patrick K. Posterior Cranial Vault Distraction Osteogenesis: Evolution of Technique. Semin Plast Surg 2014. Impact factor 0.845
- McMillan K., Lloyd M., Evans M. et al. Experiences in Performing Posterior Cranial Distraction. J Craniofac Surg 2017. Impact factor 0.788
- Scott W.W., Fearon J.A., Swift D.M., Sacco D.J/ Suboccipital decompression during posterior cranial vault remodeling for selected cases of Chiari malformations associated with craniosynostosis. J Neurosurg Pediatrics 2013. Impact factor 2.170

- Taylor J.A., Derderian C.A., Bartlett S.P., Fiadjoe J.E., Sussman E.M., Stricker P.A. Perioperative Morbidity in Posterior Cranial Vault Expansion: Distraction Osteogenesis versus Conventional Osteotomy. Plastic and Reconstructive Surgery 2012. Impact factor 3.784
- Steinbacher D.M. et al. Expansion of the Posterior Cranial Vault Using Distraction Osteogenesis. Plastic and Reconstructive Surgery 2011. Impact factor 3.784
- Fearon J.A., Dimas V., Dithakasem K. Lambdoid Craniosynostosis: The Relationship with Chiari Deformation and an Analysis of Surgical Outcomes. Plastic and Reconstructive Surgery 2016. Impact factor 3.784
- Kerangal Q. et al. Posterior Cranial Vault Distraction Osteogenesis in Craniofacial Surgery: Technical note. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2017. Impact factor 1.916

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

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

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

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

**Цель.** Оценка клинической и экономической эффективности модифицированного метода задней краниальной дистракции в лечении пациентов с синдромом «малой» задней черепной ямки.

#### **Задачи.**

1. Обеспечение безопасности и минимальной травматичности при выполнении задней краниальной дистракции.
2. Сопоставить морфометрические данные размеров черепа и задней черепной ямки в частности до и после выполнения хирургической коррекции
3. Провести морфометрический анализ интракраниальных пространств в сравнении с другими методиками коррекции данного синдрома (ретроспективный анализ).
4. Разработать алгоритм обследования и создать методические рекомендации для лечения пациентов с применением дистракционных методик.
5. Разработать алгоритм и клинические рекомендации по лечению больных с краниосиностозами.

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

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

Задняя краниальная дистракция была разработана и внедрена в клиническую практику в 1990х годах. В РНХИ им.А.Л.Поленова и ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» стандартная методика применяется с 2014 года, выполнена 10 пациентам. За все время выполнения подобных операций осложнений не выявлено. Модифицированная методика единично встречается в анализируемой литературе, где показана эффективность и безопасность применяемого метода (Juling Ong., Raymond J., Patrick K.).

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

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

1. Оценка морфометрических данных по данным СКТ и МРТ до и после выполнения коррекции;



2. Адекватность проведения оперативного вмешательства по данным интраскопических методов исследования (компьютерная томография);
3. Оценка динамики клинических проявлений компрессии стволовых структур до и после операции.

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

**Дизайн клинического исследования.**

**1 - 3 этапы**

	1 этап При первичном обращении	2 этап Стационарное лечение	3 этап Через 6 месяцев после операции
СКТ головного мозга	-	+	+
МРТ головного мозга	-	+	+
Электроэнцефалография	+	+	+
Электрокардиограмма	-	+	-
ТКДГ головного мозга	-	+	+
Заполнение опросного листа (приложение)	+	+	+
Лечение методом краниальной дистракции		+	

**4 этап**

**через 1 год после операции**

СКТ головного мозга	+
ТКДГ головного мозга	+
Заполнение опросного листа (приложение)	+
МРТ головного мозга	+
Электроэнцефалография	+

Отдаленные результаты будут исследоваться при помощи контрольных клинических и амбулаторных обследований на протяжении 1 года.

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

При этой операции, как и при классической задней краниальной дистракции выполняется остеотомия через средние отделы теменных костей перпендикулярно сагиттальному синусу до уровня чешуйчатого шва. Нижний край остеотомии проводится ниже уровня поперечных синусов (конкретный уровень определяется по данным морфометрического анализа). При выявлении признаков повышенного ВЧД, признаках сформированного краниостеноза, целесообразно выполнение дополнительной остеотомии вдоль тенториума с последующим соединением и фиксацией костных лоскутов биодegradуемыми пластинами. Костный лоскут подымается, осуществляется гемостаз, проверяется целостность ТМО, синусов мозга. Костный лоскут устанавливается в прежнем положении. В районе чешуйчатого шва с 2х сторон устанавливаются краниальные дистракторы перпендикулярно линии остеотомии. Дополнительно 1 дистрактор устанавливается парасагиттально. Проверяются оси дистракторов: при пробном выдвигении все 3 дистрактора должны двигаться в одной плоскости. Активаторы выводятся через контраптергуры. Послойное ушивание раны. Через неделю после установки дистракторов (период первичной консолидации) выполняется дистракция со скоростью 1 мм в день. Объем дистракции определяется по данным морфометрического анализа. Целевое значение цефалического индекса — ниже 81%.

После окончания distraction выполняется удаление активаторов distraction в условиях перевязочного кабинета.

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

Период клинической апробации включает в себя период госпитализации 18 дней и 1 год последующего наблюдения.

**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.**

- номер при рандомизации
- имя пациента
- дата операции
- тип операции
- дата рождения
- пол
- рост
- вес
- периоперационные данные: СКТ, МРТ, АД, ЧДД, ЧСС, данные осмотра смежных специалистов.

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

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

—пациенты в возрасте до 18 лет, которым будет выполняться задняя краниальная distraction.

—пациенты с краниосиностозами, врожденной брахицефалией, мальформацией Киари, синдромом «малой» задней черепной ямкой.

—пациенты, подписавшие информированное согласие.

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

-пациенты с наличием общих противопоказаний к выполнению оперативного вмешательства.

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

Пациент исключается из исследования, если при более детальном анализе его демографических и/или клинических показателей выясняется, что он не соответствует критериям включения.

Последующее наблюдение за пациентами, исключенными из исследования не проводится.

## **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 27.12.2011 N 1664н (ред. от 10.12.2014) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Количество койко-дней - 18

Код	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
	Стационарное лечение в общей палате (1 койко-день)	18
	Статистическая обработка данных	1
	Ведение индивидуальной регистрационной карты	1
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
B01.024.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	1
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1
B01.031.001	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	1
B01.023.003	Ежедневный осмотр врачом-нейрохирургом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	18
B01.024.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	2
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1
B01.031.002	Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра повторный	2
<b>Лабораторные методы исследования</b>		
B03.016.99	Клинический анализ крови	3
B03.016.06	Анализ мочи общий	3
A09.05.042	Определение уровня аланин-трансаминазы крови	1
A09.05.041	Определение уровня аспартат-трансаминазы крови	1
A09.05.046	Определение уровня щелочной фосфатазы в крови	1
A09.05.010	Определение уровня общего белка	1
A09.05.021	Определение уровня билирубина	1
A09.05.009.001	Определение уровня С-реактивного белка	3
A09.05.023	Определение уровня глюкозы в крови	1
A09.05.020	Определение уровня креатинина в крови	1
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время	1
B03.016.34	Протромбиновый индекс, МНО	1
<b>Инструментальные методы исследования</b>		
A04.23.001	Нейросонография	2
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1
A05.23.001	Электроэнцефалография	2
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	2
A06.03.002	Компьютерная томография головы	2
A04.12.011003	Дуплексное сканирование магистральных артерий головы на интракраниальном уровне	2
B01.073.03	Прием медицинского психолога	1
	Анестезиологическое пособие	1
A16.31.126	Коррекция краниосиностоза с использованием краниальных дистракторов	1

**Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения**



A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	3
A11.12.003.001	Непрерывное внутривенное введение лекарственных средств	3
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	3

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

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания — нет.

перечень используемых биологических материалов — нет.

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Наименование	Количество
Дистрактор краниальный	3
Винт самосверлящий, д 1,5 мм, длина 4 мм	16
Резорбируемая пластина-лестница, 2x18 отверстий, толщина 1.2 мм, стерильная	2
Резорбируемый винт диам. 2.0 мм, длина 4.0 мм, стерильный	16

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности

Эффективность метода оценивается совокупностью клинических данных, полученных путем динамического наблюдения пациента профильными специалистами (нейрохирург, невролог, окулист), а так же на данных интраскопических методов исследования (МРТ), с учетом ЭЭГ данных. Определение вышеперечисленных показателей проводится при госпитализации пациента и через 6 месяцев после задней краниальной дистракции. Отдаленные результаты лечения (по данным опросников больного, КТ, МРТ и ЭЭГ) оцениваются через 1 год после краниальной дистракции).

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности:

Безопасность:

В настоящем исследовании безопасность будет определяться:

- по анализу клинически-значимых изменений показателей лабораторных и инструментальных исследований пациентов;

- по анализу клинически-значимых жизненных показателей пациентов;

- по анализу частоты развития и характеру нежелательных явлений у пациентов.

нет

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

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических подходов. Срок обработки данных – не более 2-х месяцев после включения последнего пациента.

## VIII. Статистика

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

Статистический метод: сравнительный анализ результатов исследования

количественных параметров с использованием критерия «t» Стьюдента.

**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.**

Планируемое количество субъектов – 15 больных. Продолжительность периода исследования — 2018-2020 гг. План исследования по годам: 2018г. - 5 пациентов, 2019 г. - 10 пациентов, 2020г. - год наблюдения.

## IX. Объем 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 нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.**

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента — 486 800 рублей.

	Наименование расходов	Сумма 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	104 800,00
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	310 200,00
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)	71 800,00
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	30 800,00
	<b>ИТОГО</b>	<b>486 800,00</b>

В протокол будет включено 15 пациентов.  
2018г. - 5 пациентов, стоимость – 2 434 000 рублей,  
2019г. - 10 пациентов, стоимость — 4 868 000 рублей.

Общая стоимость протокола за 2018-2020 гг. – 7 302 000 рублей.

Заместитель генерального директора  
по научно-лечебной работе



Карпенко М.А.

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации («Клиническая апробация метода лечения синдрома «малой» задней черепной ямки с применением краниальной дистракции».)

## Карта исследования

### I. Паспортная часть

1. ФИО
2. Дата рождения
3. Возраст
4. Пол
5. Адрес регистрации
6. Адрес фактического проживания
7. Контактные данные (телефон, адрес электронной почты)
8. Номер истории болезни

### II. Клиническая часть

9. Клинический диагноз
10. Жалобы
11. Анамнез заболевания
12. Анамнез жизни
13. Состояние по шкале Karnofsky и Lansky при поступлении: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
14. Описание соматического статуса
15. Описание неврологического статуса
16. Нейроофтальмологическое обследование
17. Нейропсихологическое обследование
18. Клинико-лабораторное обследование, в том числе определение уровня АЛТ и АСТ в крови
19. Данные СКТ головного мозга до операции
20. Описание операции.
21. СКТ головного мозга после операции с оценкой морфометрических показателей.
22. Осложнения.
23. Состояние по шкале Karnofsky и Lansky при выписке: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
24. Исход: выписан с улучшением-1, выписан без перемен-2, выписан с ухудшением-3

### III. Обсервационная часть

Наблюдение через 3 мес, 6 мес, 1 год

25. Состояние по шкале Karnofsky и Lansky : 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
26. СКТ головного мозга.
27. Исход: