



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)

ОГРН:1027739375080; ИНН/КПП:7710103758/771001001

№ _____

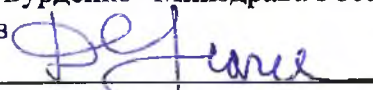
" ____ " _____ 202__ г.

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	Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2.	Адрес места нахождения организации	125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8-499-250-01-00, 8-967-042-47-05, stanyashin@nsi.ru, nlasunin@nsi.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод микрохирургического удаления менингиом (D32.0) основания черепа с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации в сравнении со стандартной микрохирургической методикой.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего: 100 2020 год – 10 2021 год – 45 2022 год – 45 2022 год – 0 (катамнестическое наблюдение)

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на _16_ л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на _6_ л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на _1_ л.

И.о. директора ФГАУ "НМИЦ Нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко" Минздрава России
Д.Ю. Усачев



(должность, ф.и.о., подпись)

Руководитель организации

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16
Факс: (499) 250-0100
E-mail: info@nsi.ru
www.nsi.ru

Дирекция (499) 250-0100
Главный врач (499) 251-3555
Стол справок (499) 972-8668
Канцелярия (499) 972-8520

Протокол клинической апробации

Идентификационный №: _____

Дата _____

I. Паспортная часть.

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

Метод микрохирургического удаления менингиом (D32.0) основания черепа с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации в сравнении со стандартной микрохирургической методикой.

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика 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, заведующий 6 нейрохирургическим отделением Черехаев Василий Алексеевич;

– Кандидат медицинских наук, нейрохирург 6 нейрохирургического отделения Ласунин Николай Владимирович;

II. Обоснование клинической апробации метода.

4. Аннотация метода.

Стандартная микрохирургическая методика удаления менингиом (D32.0) основания черепа является междисциплинарным процессом, объединяющим результаты комплексного предоперационного обследования, интраоперационного анестезиологического пособия, собственно хирургического вмешательства и послеоперационного ведения пациента.

При этом микрохирургическое вмешательство включает в себя:

- Подготовку кожного покрова в области предполагаемого разреза
- Хирургический доступ
 - разрез мягких тканей
 - трепанация черепа (резекционная или костнопластическая краниотомия)
- Этап удаления опухоли
- Закрытие трепанационного окна или реконструкция костного дефекта
- Ушивание мягких тканей
- Асептическая повязка

В ходе вмешательства применяется следующее специализированное медицинское оборудование и инструментарий:

- Операционный микроскоп для нейрохирургических вмешательств
- Краниотом (силовое оборудование для выполнения трепанаций)
- Коагулятор
- Ультразвуковой сканер (опционально, с целью визуализации опухоли при ее глубинном расположении)
- Ультразвуковой деструктор (устройство для одномоментного разрушения и аспирации опухоли в процессе ее удаления)

- Набор нейрохирургических микрохирургических инструментов.

Метод микрохирургического удаления менингиом (D32.0) основания черепа с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации существенно отличается от стандартной микрохирургической методики, дополняя её.

За 2-3 часа до начала операции пациент перорально принимает аминолевулиновую кислоту.

В ходе хирургического удаления опухоли хирург периодически переключает источник света в операционном микроскопе с белого на синий. Патологическая ткань опухоли в синем свете флуоресцирует ярким розовым цветом, что позволяет хирургу четко определять границы опухоли обеспечивая большую радикальность и безопасность хирургического вмешательства.

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

Менингиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) неглиального происхождения и составляют приблизительно треть всех интракраниальных новообразований. Оптимальной лечебной тактикой при симптоматических и увеличивающихся менингиомах является радикальное удаление. При этом полнота резекции и гистологические характеристики опухоли являются основными факторами, определяющими показатель безрецидивной выживаемости [4].

В Российской Федерации ежегодно выполняется более 7 000 подобных вмешательств. Так в 2018 году было выполнено 7 206 операций по поводу интракраниальных менингиом.

Выполнение тотального удаления не всегда представляется возможным, и вероятность продолженного роста опухоли достигает 20% среди пациентов с менингиомами WHO grade I. Уровень безрецидивной выживаемости в группе более агрессивных менингиом (WHO grade II и III) еще ниже [4].

В случае рецидива опухоли необходимо повторное хирургическое вмешательство или проведение курса стереотаксической лучевой терапии с целью контроля роста. Оба варианта сопряжены с дополнительными крупными расходами и рисками для здоровья пациента.

Около 15% всех менингиом локализуется в области основания черепа. Удаление этих опухолей является технически более сложной задачей, так как сопряжено с высокими рисками повреждения жизненно важных сосудистых и нервных структур. Кроме того, инфильтративный характер роста данной группы опухолей приводит к разрастанию прилежащих костных структур и делает невозможным определение четких границ между опухолью и нормальной костной тканью.

За период с 2015 по 2019 гг. в НМИЦ нейрохирургии прошло хирургическое лечение 1455 пациентов с менингиомами различной локализации. Из них 451 – с менингиомами основания черепа.

Для определения границ между опухолью и здоровыми тканями и соответственно, более радикального удаления опухоли, может быть использована интраоперационная флуоресцентная навигация (ИФН) с аминолевулиновой кислотой (5-АЛК). Улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными глиомами при использовании интраоперационной флуоресцентной навигации с помощью 5-АЛК является доказанным [3] и данный метод включен в стандарты оказания медицинской помощи данным пациентам.

В последние годы проведен ряд научных исследований [8, 9] которые убедительно подтверждают эффективность ИФН в хирургическом лечении менингиом различной локализации. Исследований, посвященных применению ИФН с 5-АЛК отдельно в группе пациентов с менингиомами основания черепа, на данный момент не проведено.

Хирургическое лечение является оптимальным и, в большинстве случаев, единственно возможным методом лечения менингиом, локализующихся в области основания черепа. В виду склонности опухоли к продолженному росту при частичном удалении, необходимо стремиться к максимально полной резекции данных опухолей. В случае продолженного роста опухоли требуется повторное хирургическое вмешательство или проведение курса стереотаксической лучевой терапии, что сопряжено с дополнительными крупными расходами и рисками для здоровья пациента.

ИФН – метод, потенциально позволяющий повысить радикальность удаления менингиом основания черепа, таким образом снижая риски продолженного роста опухоли.

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

В настоящий момент стандартом хирургического лечения менингиом, локализующихся в области основания черепа (в том числе менингиом основания черепа) является применение операционного микроскопа, что позволяет хирургу осуществлять манипуляции в хирургической ране под значительным (до х50) увеличением. Однако инфильтративный (без четких границ) характер роста менингиом на основании черепа во многих случаях не позволяет определить край опухоли даже при максимально возможном увеличении.

ИФН с 5-АЛК – метод, не заменяющий, но дополняющий существующую микрохирургическую технику. Метод позволяет «подсветить» ткань опухоли за счет специфического накопления препарата в быстро делящихся клетках опухоли.

Методика хорошо показала себя в хирургии менингиом различной локализации [5]. В ходе работы планируется оценить информативность ИФН в выявлении границы между опухолью и тканью мозга и его оболочками, костными структурами основания черепа в группе пациентов с менингиомами основания черепа.

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

Риски для пациента связаны с побочными эффектами применяемых в ходе лечения препаратов, а также несет общие потенциальные риски, связанные с выполнением хирургической операции (внутривенная анестезия с искусственной вентиляцией легких и ее осложнения, хирургические осложнения в виде интра- и послеоперационного кровотечения, ликворреи, нарушение мозгового кровообращения в области оперативного вмешательства, нарастания неврологического дефицита и др.).

В отношении аминолевулиновой кислоты производителем заявлены следующие противопоказания и побочные эффекты:

- противопоказание – повышенная чувствительность к препарату;
- побочные эффекты - возможны аллергические реакции; в первые часы после местного применения мази с аминолевулиновой кислотой при пребывании на ярком солнечном свете возможны локальные фототоксические реакции кожи в зоне аппликации мази.

Препарат 5-АЛК обладает низкой токсичностью, в ходе экспериментальных и клинических исследований не получено ни одного случая летального исхода или нарушения функции внутренних органов. Изредка отмечается кратковременная фотосенсибилизация (в виде солитарной эритемы), редко – транзиторное кратковременное повышение уровня печеночных ферментов. В течение 24 часов после перорального приема препарат полностью выводится с мочой, не накапливаясь в тканях организма [1, 2].

Препарат не совместим с потенциальными фототоксичными веществами, в частности, тетрациклином, сульфонамидом), противопоказан пациентам с порфирией и беременным женщинам. Применение метотрексата может нивелировать действие 5-АЛК *in vitro* [12].

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. Stummer W, Goetz C, Stepp H, Stocker S, Reulen H. Intraoperative detection of malignant glioma by 5-ALA induced protoporphyrin IX fluorescence. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997;99:S93. doi:10.1016/s0303-8467(97)81684-8.

2. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000 Dec;93(6):1003-13.

3. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler O, Zanella F, Reulen H. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(5):392-401. doi:10.1016/s1470-2045(06)70665-9.

4. Coluccia D, Fandino J, Fujioka M, Cordovi S, Muroi C, Landolt H. Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Oct;152(10):1711-9. Epub 2010 Jun 10.

5. Kajimoto Y, Kuroiwa T, Miyatake S, Ichioka T, Miyashita M, Tanaka H, Tsuji M Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence. Case report. *J Neurosurg*. 2007 Jun;106(6):1070-4.

6. Использование флуоресцентной диагностики и лазерного спектрального анализа в хирургии внутричерепных менингиом. Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Шипкина Л.В., Горяйнов С.А., Шурхай В.А., Зеленков П.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Грачев П.В., Холодцова М.Н., Кузьмин С.Г., Гольбин Д.А. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012. Т. 76. № 4. С. 12-18. (ИФ 0,498).

7. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors. Potapov A.A., Usachev D.J., Loshakov V.A., Cherekaev V.A., Kornienko V.N., Pronin I.N., Kobiakov G.L., Kalinin P.L., Gavrilov A.G., Golbin D.A., Zelenkov P.V., Stummer W. *Medical Laser Application*. 2008. Т. 23. № 4. С. 202-208. (ИФ 0.68)

8. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Охлопков В.А., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Жуков В.Ю., Гольбин Д.А., Свистов Д.В., Мартынов Б.В., Кривошапкин А.Л., Гайтан А.С., Анохина Ю.Е., Варюхина М.Д., Гольдберг М.Ф., Кондрашов А.В., Чумакова А.П. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015. Т. 79. № 5. С. 91-101 (ИФ 0,498).

9. Biospectroscopy laser and 5-ALA fluorescence navigation as a helpful tool in the meningioma resection. Potapov AA, Goryaynov SA, Okhlopkov VA, Shishkina LV, Loschenov VB, Savelieva TA, Golbin DA, Chumakova AP, Goldberg MF, Varyukhina MD, Spallone A. *Neurosurg Rev*. 2016. Jul; 39(3):437-47. (ИФ 2.06).

10. Marbacher S, Klinger E, Schwyzer L et al. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases. *Neurosurgical Focus*. 2014;36(2):E10. doi:10.3171/2013.12.focus13464.

11. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol*. – 2007. – No7. – P. 392-401.

12. Roberts DW, Valdés PA, Harris BT, Fontaine KM, Hartov A, Fan X, Ji S, Lollis SS, Pogue BW, Leblond F, Tosteson TD, Wilson BC, Paulsen KD. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: relationships between δ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):595-603. Epub 2010 Apr 9

13. Potapov, A. A., Goryaynov, S. A., Danilov, G. V., Chelushkin, D. M., Okhlopkov, V. A., Shimanskiy, V. N., ... Loshchenov, V. B. (2018). [Intraoperative fluorescence diagnostics in surgery of intracranial meningiomas: analysis of 101 cases]. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 82(2), 17–29. <https://doi.org/10.17116/ofalma201882217-29> (ИФ 0,498).

14. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22–39, 1957

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

В Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с 2008 г. выполнено более 500 оперативных вмешательств при опухолях головного и спинного мозга различной гистологической природы с применением флуоресцентной диагностики и накоплен уникальный по мировым масштабам опыт применения данной технологии. По результатам проведенных исследований за 10 лет опубликовано более 20 работ в иностранной и отечественной литературе, в том числе 1 монография, 1

диссертация. Изданы практические рекомендации для врачей по применению ИФН в нейрохирургии [6, 7, 8, 13].

По теме флуоресценции в хирургии злокачественных глиом с 2013 по 2015 г. выполнялся грант РФФИ «Прижизненная молекулярная диагностика злокачественных глиом головного мозга человека с использованием современных модальностей магнитно-резонансной томографии, интраоперационной флуоресцентной диагностики, комбинированной спектроскопии и гистогенетических исследований».

За период с 2014 по 2018 гг. в НМИЦ нейрохирургии прошло хирургическое лечение 1455 пациентов с менингиомами различной локализации. Из них 451 – с менингиомами основания черепа.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Подтвердить клинико-экономическую эффективность применения интраоперационной флуоресцентной навигации с аминоклевулиновой кислотой в лечении пациентов с менингиомами основания черепа.

Задачи:

1. Оценить безопасность микрохирургического удаления менингиом основания черепа с применением интраоперационной флуоресцентной навигации с аминоклевулиновой кислотой в сравнении с результатами стандартной микрохирургической операции.

2. Оценить клиническую эффективность метода микрохирургического удаления менингиом основания черепа с применением интраоперационной флуоресцентной навигации с аминоклевулиновой кислотой в сравнении с результатами стандартной микрохирургической операции.

3. Оценить клинико-экономическую эффективность метода микрохирургического удаления менингиом основания черепа с применением интраоперационной флуоресцентной навигации с аминоклевулиновой кислотой в сравнении с результатами стандартной микрохирургической операции.

4. Оценить влияние применения интраоперационной флуоресцентной навигации в хирургии менингиом основания черепа на радикальность удаления опухоли.

5. Выявить взаимосвязь между внешними предоперационными факторами и интенсивностью интраоперационной флуоресценции.

6. Оценить эффективность применения метода в зависимости от локализации и распространенности опухоли.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Эффективность применения ИФН с 5-АЛА у пациентов с первичными опухолями головного мозга доказана в ряде международных научных исследований. Метод утвержден в перечне высокотехнологичной медицинской помощи Российской Федерации, включен в клинические рекомендации.

Эффективность метода ИФН с 5-АЛА в хирургии менингиом подтверждена научными исследованиями. Т.к. в процессе лечения производится удаление внемозговой опухоли, при соблюдении техники выполнения метод безопасен для пациента и не повышает риски интра- или послеоперационных осложнений.

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.

Основные исследуемые параметры:

1. Характеристики флуоресценции опухолевой ткани.

Отдельно будет оцениваться гомогенность (гомогенная/негомогенная) и интенсивность (по формализованной шкале от 0 до 3 баллов где 0 – отсутствие флуоресценции, 1 – слабая, 2 – умеренно-выраженная, 3 – интенсивная флуоресценция) флуоресценции мягкотканного и внутрикостного компонентов опухоли.

2. Радикальность удаления опухоли

Интраоперационная оценка радикальности будет производиться согласно Simpson grading scale [14] где:

- Grade I – полное удаление с резекцией прилежащей твердой мозговой оболочки и костной ткани

- Grade II – полное удаление с коагуляцией прилежащей твердой мозговой оболочки

- Grade III – полное удаление без коагуляции прилежащей твердой мозговой оболочки

- Grade IV – почти полное удаление

- Grade V – частичное удаление или декомпрессивная трепанация черепа без биопсии.

В послеоперационном периоде оценка радикальности будет производиться на основании данных контрольных МРТ через 3 и 9 мес. после хирургического лечения путем расчета отношения объема остаточной опухоли к исходному объему:

- Тотальное удаление – удаление более 95% опухоли

- Субтотальное удаление – удаление 75-95% опухоли

- Частичное удаление – удаление менее 75% опухоли

Дополнительные исследуемые параметры:

1. Локализация опухоли

Будут выделены следующие анатомические структуры, вовлекаемые в опухолевый процесс с последующей их группировкой:

- большое крыло основной кости,
- малое крыло основной кости
- передний наклоненный отросток
- чешуя лобной кости
- чешуя височной кости
- глазничная часть лобной кости
- крыловидный отросток основной кости
- кавернозный синус

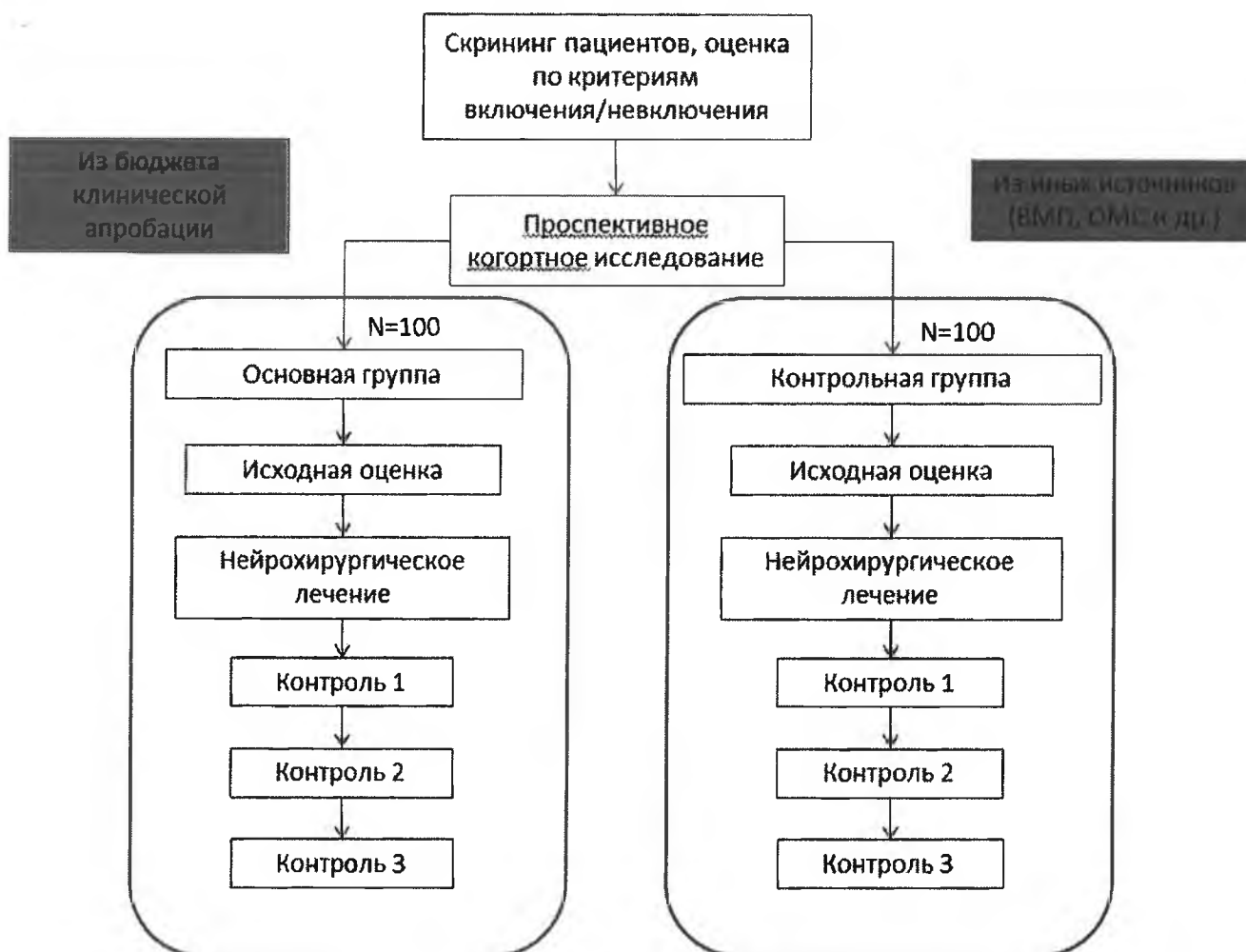
2. Распространенность опухоли

- минимальное распространение (1 анатомическая структура черепа)
- локализованная (2 анатомических структуры черепа)
- распространенная (3 и более анатомических структуры черепа)

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

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Блок-схема клинической апробации



	Скрининг	Исходная оценка	Интраоперационный период	Контроль 1	Контроль 2	Контроль 3
Исходная информация о пациенте (анамнез, демографические данные)	х					
Получение письменного информированного согласия	х					
Оценка критериев включения /исключения		х				
Оценка локализации и распространенности опухоли		х	х	х	х	х
Удаление опухоли			х			
Флуоресцентная диагностика			х			
МРТ головного мозга до и после введения контраста		х			х	х
КТ головного мозга до и после введения контраста				х		

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

За 2-3 часа до начала операции флуоресцентный препарат 5-АЛК вводится перорально в дозировке 20 мг/кг в 50 – 100 мл питьевой воды. После приема препарата ограничивается инсоляции в течение 48 часов после операции.

В ходе хирургического вмешательства флуоресцентная диагностика проводится с использованием операционного микроскопа, оснащенного флуоресцентным модулем. После удаления видимой части опухоли в синем свете определяются наличие и интенсивность видимой флуоресценции, проводится визуальная оценка инфильтративного роста опухоли в костные структуры основания черепа и прилежащие мозговые оболочки.

Видимая флуоресценция оценивается хирургом по 4-балльной шкале (0- отсутствие, 1- слабая, 2 – умеренная, 3 - яркая). Характер флуоресценции оценивается как «гомогенная» или «негомогенная».

Под контролем флуоресцентной диагностики проводится максимально полное и допустимое с позиции клинической целесообразности удаление опухоли.

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 10 месяцев, что включает в себя предоперационную подготовку, проведение хирургического лечения, консервативную терапию в послеоперационном периоде и катамнестическое наблюдение.

Срок катамнестического наблюдения составит 9 месяцев (1-й контрольный осмотр будет проводиться на 1-е сутки после операции; 2-ой контрольный осмотр будет проводиться через 3 мес. после операции; 3-ий контрольный осмотр планируется проводить через 9 месяцев после операции). При первом контрольном осмотре радикальность удаления будет оцениваться на основании данных компьютерной томографии, выполняемой до и после введения контраста с толщиной среза не более 2 мм. При 2 и 3 контрольном осмотре будут оцениваться радикальность удаления и продолженный рост/рецидив опухоли по данным МРТ головного мозга до и после введения контраста в режимах

T1 до и после введения контраста (толщина срезов не более 2 мм), T1 с подавлением сигнала от жировой ткани до и после введения контраста (толщина срезов не более 2 мм), T2, FLAIR, DWI.

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.

Локализация опухоли, распространенность опухоли, интенсивность и характер интраоперационной флуоресценции опухоли, радикальность удаления опухоли, наличие/отсутствие рецидива или продолженного роста опухоли.

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

13. Критерии включения и пациентов.

- согласие пациента на участие в исследовании;
- в исследование могут быть включены пациенты мужского и женского пола;
- возраст пациентов от 18 до 80 лет;
- менингиомы, по данным нейровизуализационного обследования контактирующие с большим или малым крылом основной кости;

14. Критерии невключения пациентов.

- несоответствие критериям включения
- категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (приказ №433н):
 - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
 - б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
 - в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
 - г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы, либо административного ареста.
- наличие противопоказаний к проведению магниторезонансной томографии (MP-несовместимые импланты, стенты, металло-конструкции)
 - порфирия;
 - значимое повышение уровней креатинина и мочевины в плазме крови (более чем в 4 раза);
 - повышение ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТП) в плазме крови в 2 и более раз выше нормы;
 - наличие в анамнезе заболеваний печени (гепатиты, циррозы);
 - нефрэктомия в анамнезе;
 - беременность и кормление грудью;
 - повторное хирургическое лечение пациентов, которые соответствуют критериям включения, но уже были ранее оперированы;
 - 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 Performance Scale 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, требующее нахождения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии более 1 суток;
- расхождение клинического и гистологического диагноза (любая гистологическая природа опухоли кроме менингиомы grade I-III);
- неявка на контрольные обследования через 3 и 9 мес. после хирургического лечения;
- имплантация магнитных имплантов, препятствующих выполнению контрольных МРТ.

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 - стационарная или амбулаторная медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень медицинских услуг:

Наименование услуги	Частота	Кратность
Пребывание пациента в двухместной палате	1	9
Оперативное вмешательство и анестезиологическое пособие в стационаре 4 категории сложности	1	1
Спинальная пункция	0,05	3
Клинический анализ спинномозговой жидкости	0,05	3
Клинический анализ крови, включая ретикулоциты с индексами, тромбоциты с индексами, СОЭ	1	2
Клинический анализ мочи, включая проводимость, альбумин, креатинин, индексы	1	1
Общий биохимический профиль	1	3
Биохимический анализ крови на электролиты	1	1
Биохимический анализ спинномозговой жидкости	0,05	3
Посев ликвора	1	1
Забор крови из периферической вены	1	6

МРТ головного мозга с в/в контрастированием	1	3
Биопсия микроскопическая световая	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный, к.м.н.	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторная, к.м.н.	1	2
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный, к.м.н.	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный, к.м.н.	1	2
Прием (осмотр, консультация) врача-отоневролога первичная, к.м.н.	1	1

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.

Лекарственные препараты:

Наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Цефазолин	внутривенно	2	1	2	г	Антибиотикопрофилактика
Местные гемостатики в комбинациях (фибриноген, тромбин)	местно	1	1	1	см	* губка 4,8x4,8см. Послеоперационный гемостаз
Транексамовая кислота	внутривенно	1200	1	1200	мг	Профилактика кровотечений после хирургического вмешательства
Дексаметазон	внутривенно	8	1	40	мг	Борьба с отеком головного мозга
Ондансетрон	внутривенно	8	1	8	мг	Профилактика тошноты и рвоты
Атропин	внутримышечно	0,6	1	0,6	мг	Премедикация перед хирургическим вмешательством
Клемастин	внутривенно	2	1	2	мл	Профилактика аллергических и псевдоаллергических реакций
Фентанил	внутривенно	100	4	400	мкг	Дополнительное обезболивающее средство при хирургических операциях
Лорноксикам	внутривенно	8	1	40	мг	Купирование болевого синдрома
Мидазолам	внутривенно	5	1	5	мг	Вводный наркоз

Пропофол	внутривенно	500	1	500	мг	Введение в общую анестезию и ее поддержание в течение операции
Рокурония бромид	внутривенно	50	1	50	мг	Облегчение интубации во время общей анестезии, миорелаксация во время операции
Этамзилат	внутривенно	250	2	500	мг	Профилактика кровотечений во время и после операции
Азаметония бромид	внутривенно	50	1	50	мг	Для управляемой артериальной гипотензии
Желатин	внутривенно	1	1	1	мл	Профилактика гиповолемии
Аминолевулиновая кислота	перорально	1,5	1	1,5	г	Флюоресцентная диагностика опухолей головного мозга

Медицинское оборудование:

Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
Микроскоп операционный с флуоресцентным модулем для проведения интраоперационной флуоресцентной диагностики в синем свете	1	Удаление опухоли с ИФД

VII. Оценка эффективности метода.

19. Перечень параметров эффективности

Повышение степени радикальности удаления менингиом основания черепа при применении апробируемого метода не менее чем в 10% случаев в сравнении с результатами, полученными в контрольной группе по данным интраоперационной визуальной оценки, данным контрольной СКТ в первые сутки после удаления опухоли и данным контрольный МРТ через 3 и 9 мес. после удаления опухоли.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Снижение частоты рецидивов и случаев продолженного роста опухоли за период катamnестического наблюдения

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

Сроки оценки – 1 сутки, 3 месяца и 9 месяцев после хирургического вмешательства.

Регистрация и учет показателей эффективности будет проводиться в ИРК.

VIII. Статистика.

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

Рандомизация пациентов включаемых в исследование будет проводиться методом блочной рандомизации.

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 качественных переменных будут проводиться по методу χ^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.

Минимальная необходимая численность выборки при мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05, составляет 186 пациента (по 93 человек в каждой группе).

Таким образом, с учетом необходимой рандомизации число пациентов в группе исследования – 100, число пациентов в контрольной группе - 100.

Распределение пациентов по годам исследования:

- 2020 год – 10 пациентов
- 2021 год – 45 пациентов
- 2022 год – 45 пациентов
- 2023 год – катаристическое наблюдение, обобщение и анализ данных, подготовка отчета.

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:

Наименование	Цена, руб.	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Частота применения	Кратность процедуры	Стоимость, руб.
Цефазолин	32	2	1	2	г	1	х	64

Местные гемостатики в комбинациях (фибриноген, тромбин)	6593,8	1	1	1	шт.	1	x	6593,8
Транексамовая кислота	60,15	1200	1	1200	мг	1	x	300,75
Дексаметазон	5,25	8	1	40	мг	1	x	52,5
Ондансетрон	63,25	8	1	8	мг	1	x	126,5
Атропин	2,16	0,6	1	0,6	мг	1	x	12,96
Клемастин	41,76	2	1	2	мл	1	x	41,76
Фентанил	38,8	100 мкг	4	400	мкг	1	x	155,2
Лорноксикам	115,9	8 мг	1	40	мг	1	x	1159
Мидазолам	29,68	5	1	5	мг	1	x	29,68
Пропофол	105,25	500	1	500	мг	1	x	526,25
Рокурония бромид	116,23	50	1	50	мг	1	x	116,23
Этамзилат	10,6	250	2	500	мг	1	x	21,2
Азаметония бромид	171,12	50 мг	1	50	мг	1	x	171,12
Желатин	212,22	1	1	1	мл	1	x	212,22
Аминолевулиновая кислота	20037,21	1,5	1	1,5	г	1	x	20037,21
Ванкомицин	5900	2	2	40	г	0,05	x	1180
Пребывание пациента в двухместной палате	6500	x	x	x	x	1	9	58500
Пребывание пациента в палате реанимации	12500	x	x	x	x	0,4	10	50000
Оперативное вмешательство и анестезиологическое пособие в стационаре 4 категории сложности	200000	x	x	x	x	1	1	200000
Спинномозговая пункция	16000	x	x	x	x	0,05	3	2400
Клинический анализ спинномозговой жидкости	1400	x	x	x	x	0,05	3	210
Клинический анализ крови, включая ретикулоциты с индексами, тромбоциты с индексами, СОЭ	1040	x	x	x	x	1	2	2080
Клинический анализ мочи, включая проводимость, альбумин, креатинин, индексы	1200	x	x	x	x	1	1	1200
Общий биохимический профиль	2600	x	x	x	x	1	3	7800
Биохимический анализ крови на электролиты	350	x	x	x	x	1	1	350
Биохимический анализ спинномозговой жидкости	520	x	x	x	x	0,05	3	78
Посев ликвора	1200	x	x	x	x	1	1	1200
Забор крови из периферической вены	150	x	x	x	x	1	6	900
МРТ головного мозга с в/в контрастированием (тонкие срезы до и после введения контраста в режиме	18000	x	x	x	x	1	3	54000

подавления сигнала от жировой ткани)								
СКТ головного мозга с в/в контрастирование (тонкие срезы до и после введения контраста)	14000	x	x	x	x	1	1	14000
Биопсия микроскопическая световая	6000	x	x	x	x	1	1	6000
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный, к.м.н.	3000	x	x	x	x	1	1	3000
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторная, к.м.н.	2500	x	x	x	x	1	2	5000
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный, к.м.н.	3000	x	x	x	x	1	1	3000
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный, к.м.н.	3000	x	x	x	x	1	2	6000
Прием (осмотр, консультация) врача-отоневролога первичная, к.м.н.	3000	x	x	x	x	1	1	3000
Итого:								449 518,4

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 390087,2 руб. Планируемое количество случаев апробации – 100. Общая стоимость апробации составит 39 008 720 руб.

В том числе в 2020 году – 10 пациентов на сумму 3 900 872 руб., в 2021 году – 45 пациентов на сумму 17 553 924 руб., в 2022 году – 45 пациентов на сумму 17 553 924 руб.

Расчет стоимости лечения 1 пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации:

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, 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	219,2052
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	101,352
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
4	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	69,53
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	59,4312
ИТОГО		390,0872

Директор

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
чл.-корр. РАН, профессор



Д.Ю. Усачев

М.П.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ
КАРТА

Номер пациента: _____

Клиническая апробация метода микрохирургического удаления менингиом (D32.0) основания черепа с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации в сравнении со стандартной микрохирургической методикой.

ГРАФИК ИССЛЕДОВАНИЯ

	Скрининг	Исходная предоперационная оценка	Интраоперационный период	Контроль 1 (1 сутки после операции)	Контроль 2 (3 мес. после операции)	Контроль 3 (9 мес. после операции)
Исходная информация о пациенте (анамнез, демографические данные)	x					
Получение письменного информированного согласия	x					
Оценка критериев включения /исключения		x				
Оценка локализации и распространенности опухоли		x	x	x	x	x
Удаление опухоли			x			
Флуоресцентная диагностика			x			
МРТ головного мозга до и после введения контраста		x			x	x
КТ головного мозга до и после введения контраста				x		

Индивидуальная регистрационная карта

Анкета «Критерии включения/невключения»

1. Возраст пациентов от 18 до 80 лет:
 - a. Да
 - b. Нет (пациент исключается из исследования)
2. Менингиома, по данным нейровизуализационного обследования контактирует с большим или малым крылом основной кости:
 - a. Да
 - b. Нет (пациент исключается из исследования)
3. Наличие противопоказаний к проведению магниторезонансной томографии (МР-несовместимые импланты, стенты, металло-конструкции):
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
4. Порфирия в анамнезе:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
5. Значимое повышение уровней креатинина и мочевины в плазме крови (более чем в 4 раза):
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
6. Повышение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТП) в плазме крови в 2 и более раз выше нормы:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
7. Наличие в анамнезе заболеваний печени (гепатиты, циррозы):
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
8. Нефрэктомия в анамнезе:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
9. Беременность и кормление грудью на момент заполнения анкеты:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
10. Является ли данное хирургическое вмешательство повторным:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
11. Наличие острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, инфекционных заболеваний:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
12. Наличие декомпенсации хронических заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета):
 - a. Да (пациент исключается из исследования)

- b. Нет
- 13. Наличие грубых психических расстройств:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет
- 14. Уровень активности по шкале Karnofsky Performance Scale менее 70 баллов:
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет

Анкета «Данные до операции»

1. ФИО
2. Номер истории болезни
3. ID испытуемого (в результате рандомизации)
4. Пол
 - a. Мужской
 - b. Женский
5. Возраст, полных лет
6. Объем опухоли по данным МР-волюметрии, см³
7. Локализация опухоли
 - большое крыло основной кости,
 - a. малое крыло основной кости
 - b. передний наклоненный отросток
 - c. чешуя лобной кости
 - d. чешуя височной кости
 - e. глазничная часть лобной кости
 - f. крыловидный отросток основной кости
 - g. кавернозный синус
8. Распространенность опухоли:
 - a. минимальное распространение (1 анатомическая структура черепа)
 - b. локализованная (2 анатомических структуры черепа)
 - c. распространенная (3 и более анатомических структуры черепа)
9. Оценка показателя индекса Карновского
 - a. 70
 - b. 80
 - c. 90
 - d. 100

Анкета «Нейроофтальмологический осмотр»

1. Острота зрения OU
2. Глазодвигательные функции
3. Экзофтальмометрия

4. Описание полей зрения (прикладываются данные периметрии):
 - a. Отсутствие нарушений
 - b. Верхнеквадрантная гемианопсия
 - c. Нижнеквадрантная гемианопсия
 - d. Гомонимная гемианопсия
 - e. Битемпоральная гемианопсия
 - f. Другое

Анкета «Данные операции»

1. Дата операции
2. Время основного этапа операции, мин.
3. Радикальность удаления по данным Simpson Grading Scale
4. Перевод в ОРИТ
 - a. Да
 - b. Нет
5. Пребывание в ОРИТ более 24 часов
 - a. Да (пациент исключается из исследования)
 - b. Нет

Анкета «Данные МР-волюметрии»

1. МР-волюметрия проведена
 - a. Да
 - b. Нет (пациент исключается из исследования)
2. Объём резекции опухоли по данным МР-волюметрии, %

Анкета «Оценка клинических исходов»

1. Динамика нейроофтальмологического статуса
 - a. Улучшение
 - b. Ухудшение
 - c. Без динамики
2. Острота зрения
 - a. Улучшение
 - b. Ухудшение
 - c. Без динамики
3. Глазодвигательные функции
 - a. Улучшение
 - b. Ухудшение
 - c. Без динамики

4. Поля зрения

- а. Улучшение
- б. Ухудшение
- с. Без динамики

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

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

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____ подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	Метод микрохирургического удаления менингиом (D32.0) основания черепа с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации в сравнении со стандартной микрохирургической методикой.	
4.	Профиль медицинской помощи	Нейрохирургия	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	100	
6.	Срок проведения клинической апробации	4 года – 2020-2023 гг.	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	449 518,4 руб.	
8.	Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>		
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)

ОГРН:1027739375080; ИНН/КПП:7710103758/771001001

№ _____

" ____ " _____ 202__ г.

Согласие на опубликование
протокола клинической апробации
на официальном сайте Министерства

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лице исполняющего обязанности директора Д.Ю. Усачева, действующего на основании Устава и Приказа Министерства здравоохранения РФ №277 пк от 18.11.2019, дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации «Метод микрохирургического удаления менингиом (D32.0) основания черепа с использованием интраоперационной флуоресцентной навигации в сравнении со стандартной микрохирургической методикой» на официальном сайте Министерства здравоохранения в сети «Интернет».

И.о. директора

Д.Ю. Усачев