



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

№ \_\_\_\_\_

"28" февраля 2022 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	8-926-066-20-50, 8-910-443-89-25, abatalov@nsi.ru, nzakharova@nsi.ru
4. Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Исследование опухолевого кровотока у пациентов с глиомами (C71.0-C71.9, D33.0, D33.1), метастазами (C79.3) и лимфомами (C71.0-C71.9) интракраниальной локализации при помощи методики псевдонепрерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению со стандартной контрастной DSC MPT-перфузией.
5. Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего: 263 2022 год – 70 2023 год – 130 2024 год – 63

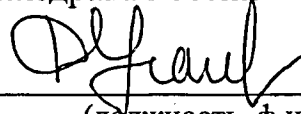
Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 37 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 л.

3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
4. Опросный лист на 2 л.

Директор ФГАУ "НМИЦ  
Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко"  
Минздрава России

Руководитель организации



Д.Ю. Усачев

(Должность, ф.и.о., подпись)



## Протокол клинической апробации

Идентификационный №: \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

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

Исследование опухолевого кровотока у пациентов с глиомами (С71.0-С71.9, D33.0, D33.1), метастазами (С79.3) и лимфомами (С71.0-С71.9) интракраниальной локализации при помощи методики псевдонепрерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению со стандартной контрастной DSC МРТ-перфузией.

**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, профессор РАН, ведущий научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Захарова Наталья Евгеньевна;

- Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Баталов Артем Игоревич.

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода

Нарушения перфузии выявляются при различных патологических изменениях головного мозга и изучение мозговой гемодинамики необходимо как для понимания патогенетических механизмов развития болезни, так и для выработки лечебной тактики и прогнозирования исходов.

Перфузия отражает скорость доставки питательных веществ в мозговую ткань за определенный период времени. Скорость кровотока классически измеряется при помощи различных контрастирующих трейсеров и количественно выражается в мл/100г/мин. Исследование изменений кровотока мозга стало возможным с появлением неинвазивных методов исследования, к которым относятся позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), КТ с ксеноном (ХеСТ), а также КТ-перфузия, МР-перфузия (DSC-динамическое МР-исследование контрастной восприимчивости/DCE-перфузия с динамическим контрастированием) и другие методы. Каждый из перечисленных методов исследования кровотока имеет свои преимущества при специфических клинических условиях. Выбор метода происходит в зависимости от возможностей оборудования, поставленных целей, а также квалификации персонала. Два последних метода широко применяются при рутинных исследованиях для диагностики ишемических изменений у пациентов с инсультами, а также для изучения активности ангиогенеза у пациентов с опухолями мозга [3].

Исторически DSC МР-перфузия является первым методом, примененным для оценки церебрального кровотока в клинических исследованиях при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ). Этот метод измеряет снижение МР-сигнала на T2 или T2\*-взвешенных изображениях при динамическом прохождении болюса контрастного препарата по сосудам головного мозга. DSC-перфузия (Dynamic Susceptibility

Contrast: динамическое изменение контрастной восприимчивости) – полуколичественный метод, который позволяет оценивать разные гемодинамические параметры, включая относительную скорость мозгового кровотока (CBF), относительный объемный мозговой кровоток (CBV), время транзита крови (MTT) и время достижения пиковых значений контрастирования (TTP) при первом прохождении контрастного препарата.

Было доказано, что DSC МР-перфузия более эффективна в определении степени злокачественности глиальных опухолей на дооперационном уровне по сравнению с рутинными методами МР-визуализации [34, 37]. T2\*-МР-перфузия (DSC) в настоящее время является стандартом для оценки кровотока опухолей [23, 25, 26]. Преимуществом метода является отсутствие ионизирующей радиации, недостатком – невозможность исследования пациентов, страдающих клаустрофобией, наличие металлических имплантов и др. Этот метод основан на внутривенном введении контрастного препарата, поэтому при наличии аллергии на соли гадолиния или в случае почечной недостаточности применение данной методики ограничено [17, 18, 35].

Маркирование артериальных спинов, ASL (arterial spin labeling), представляет собой неинвазивную методику получения карт объемного мозгового кровотока (cerebral blood flow, CBF), использующую магнитное маркирование артериальных спинов протонов водорода молекул воды крови как эндогенный трейсер [12-14]. Меченые спины (после предварительного насыщения) намагниченной крови перфузируют ткани области интереса и дают снижение контрастности от микроваскулярных структур на первой серии динамических МРТ. Вторая серия МРТ регистрируется в отсутствие предварительного насыщения, а локальный кровоток вычисляют по разности этих двух серий, при этом контрастный препарат не требуется, поскольку кровь используется как эндогенный трейсер. До последнего времени метод ASL еще не получил широкого распространения в клинической практике, но имеются сообщения о его применении при острых и хронических

цереброваскулярных патологиях и эпилепсии. Метод ASL-перфузии также применяется для исследования церебральной перфузии у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также у пациентов с опухолями мозга [5, 15, 19].

Данный метод не требует внутривенного введения контрастного препарата, является количественным, а получаемые перфузионные показатели наиболее близки к физиологическим значениям кровотока. Отсутствие экзогенного трейсера – одно из главных преимуществ метода и дает возможность применять ASL-перфузию у здоровых добровольцев, пациентов с почечной недостаточностью или у пациентов, нуждающихся в повторении исследования, например, при двигательном возбуждении. ASL – хороший метод исследования перфузии у детей, поскольку для этой группы пациентов использование радиоактивных трейсеров или экзогенных контрастных препаратов нежелательно. Другие преимущества ASL-перфузии – небольшое время сканирования (4 минуты), получаемые количественные данные позволяют выявлять гипо- и гиперперфузионные состояния, а также сопоставлять данные разных исследований при динамической оценке [12-14].

На данный момент существует 4 типа методик ASL-перфузии, отличающихся способом маркирования. CASL (continuous, непрерывное маркирование) была первой методикой ASL-перфузии. Для устранения ограничений и различных технических проблем позднее были разработаны псевдонепрерывная ASL (pCASL), PASL (импульсное маркирование) и скорость-селективная ASL (VS-ASL).

Псевдонепрерывная ASL (pCASL) является наиболее усовершенствованной методикой ASL-перфузии по сравнению с PASL и CASL [2, 41].

В ряде работ утверждается, что pCASL имеет высокую эффективность в дифференциальной диагностике глиальных опухолей [1, 29, 31, 42, 44], в других работах, наоборот, эффективность данной методики ставится под сомнение [37].

Мы предполагаем, что неинвазивная pCASL-перфузия может быть более простой, надежной и альтернативной DSC-перфузии методикой исследования объемного мозгового кровотока при опухолях мозга.

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

Перфузионные исследования опухолей ЦНС обычно проводятся методом DSC с получением полуколичественных данных объемного кровотока, которые коррелируют со степенью злокачественности и гистологическими характеристиками опухолей, а также позволяют определить продолженный рост опухоли или стабилизацию состояния после лечения [25]. DSC-перфузия подразумевает внутривенное введение экзогенного трейсера. С этим связаны некоторые ограничения в ее применении: невозможность проведения исследования у пациентов с почечной недостаточностью, наличие аллергии на соли гадолиния [17,18, 35], а также невозможность проведения повторного исследования при наличии артефактов от движения [22].

С момента разработки ASL-перфузии в 1992 году почти 20 лет этот метод применялся в основном в научных исследованиях из-за сложной постобработки данных и иных технических сложностей. Недавние усовершенствования импульсной последовательности привели к уменьшению времени сканирования, повышению разрешения получаемых изображений, уменьшению артефактов, а также облегчению постобработки, сделали ASL-перфузию доступной для рутинных клинических исследований [1, 2].

Основными преимуществами ASL-перфузии является возможность определения количественных значений CBF, а также ее неинвазивность вследствие использования эндогенного трейсера (протонов воды артериальной крови). Следовательно, ASL-перфузия может применяться у всех групп пациентов, в том числе у детей, а также может проводиться

повторно при наличии артефактов от движения головы пациента или иных причин. Преимуществом данной методики также является более высокое соотношение сигнал/шум.

Ранее в исследованиях было показано, что результаты ASL-перфузии и DSC сопоставимы при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных глиом [40]. Ряд современных работ демонстрирует высокую корреляцию показателей локального опухолевого кровотока (rTBF), полученных с помощью DSC и ASL методов [6, 20, 21, 31, 36, 42]. Результаты, полученные в данных исследованиях, свидетельствуют о том, что ASL может служить неинвазивным альтернативным методом контрастной DSC-перфузии.

Работы последних лет выявили высокую эффективность методик PASL и CASL в дифференциальной диагностике глиом низкой и высокой степеней злокачественности на дооперационном этапе [16, 17, 18, 21, 24, 30, 43].

Методика псевдонепрерывной ASL-перфузии (pCASL) является наиболее современной и более надежной по сравнению с PASL и CASL [2, 17, 18, 43]. В мировой литературе мы нашли ограниченное количество исследований, в которых проводилось изучение эффективности pCASL в предоперационной дифференциальной диагностике глиом головного мозга [1, 42, 44]. Исследования Zeng Q. et al. (2017), Lin Y. et al. (2015), Ma H. et al. (2017) и Xiao H. et al. (2015) выявили значительные различия кровотока в глиомах низкой и высокой степеней злокачественности ( $p < 0,05$ ).

При этом в доступной нам литературе мы обнаружили только одно исследование, демонстрирующее неэффективность pCASL в дифференциальной диагностике глиом низкой и высокой степени злокачественности в сопоставлении с данными динамической контрастной DCE-перфузии [37].

Дифференциальная диагностика метастатического поражения головного мозга и злокачественных глиом является одной из важнейших задач нейрорентгенологии, так как дальнейший план обследования и лечение



пациентов с такой патологией существенно различаются. Для метастазов и глиобластом характерны процессы неоангиогенеза и, как следствие этого, повышенные показатели перфузии в опухоли. Кроме того, для глиобластом характерен инфильтративный рост с образованием патологических сосудов в прилежащих тканях мозга, чего не наблюдается при метастатическом поражении головного мозга [3,4]. Ранее были проведены исследования интратуморального и перитуморального кровотока при глиобластомах и метастазах с использованием контрастной МР-перфузии (DSC), которые показали, что параметры кровотока в перитуморальной зоне значительно выше для глиобластом. Однако в этих работах не было выявлено статистически значимых отличий кровотока в самих образованиях [10, 27]. Роль метода pCASL в дифференциальной диагностике метастатического поражения и глиобластом изучена мало.

Дифференциация глиобластом и первичных лимфом центральной нервной системы имеет решающее значение для определения оптимального плана лечения пациента. Лечение глиобластом включает максимально безопасную хирургическую резекцию с последующим лучевым лечением и химиотерапией, тогда как в случаях первичных лимфом требуется проведение стереотаксической биопсии для гистологического подтверждения диагноза с последующим химиотерапевтическим лечением. Удаление лимфом не увеличивает продолжительность жизни пациента, но может сопровождаться послеоперационными неврологическими осложнениями. Несмотря на накопленные знания и опыт в клинической практике, во многих случаях дифференциальный диагноз этих образований является сложной задачей из-за схожих нейрорентгенологических признаков на рутинных структурных МРТ- и КТ-исследованиях. Кроме того, предоперационное применение стероидов может затруднить диагностику лимфом. Учитывая различные стратегии лечения этих опухолей, правильно поставленный диагноз с использованием современных нейровизуализационных методик имеет принципиальное значение [8,9].

Многие предыдущие исследования были направлены на то, чтобы дифференцировать глиобластомы и лимфомы с использованием стандартной МРТ [32], а также с помощью DSC-перфузии [11, 33, 38]. Ряд работ, посвященных дифференциальной диагностике лимфом и глиобластом методом DSC-перфузии, продемонстрировал ее высокую информативность [28, 39]. Однако полуколичественный характер DSC-перфузии и необходимость введения контрастного препарата ограничивают ее применение.

Методом выбора для получения количественных характеристик кровотока опухолевой ткани в нашем исследовании будет псевдонепрерывная ASL-перфузия (pCASL), так как она имеет ряд преимуществ по сравнению с другими количественными и полуколичественными перфузионными методами: данное исследование полностью неинвазивно, не требует внутривенного введения контрастного препарата, использует эндогенный перфузионный трейсер (протоны воды артериальной крови), имеет высокую клиническую доступность и невысокую стоимость по сравнению с другими технологиями. Простота использования и минимизирование технических сложностей делают pCASL более предпочтительной методикой при исследовании объемного мозгового кровотока в клинике.

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

Контрастная DSC МР-перфузия в настоящий момент является “золотым стандартом” перфузионных исследований. Данный полуколичественный метод является наиболее изученным. Он применяется в качестве дополнительного исследования при МРТ-диагностике опухолевых образований головного мозга и требует внутривенного введения контрастного препарата.

ASL-перфузия является бесконтрастным неинвазивным методом измерения мозгового, в том числе опухолевого, кровотока. Метод основан на магнитном маркировании артериальных спинов и не требует внутривенного введения контрастного препарата. Получаемые параметры кровотока являются количественными и наиболее близки к физиологическим параметрам.

Информативность наиболее современной методики ASL – псевдонерывной ASL-перфузии (pCASL) в диагностике глиом головного мозга, метастатического поражения головного мозга и первичных лимфом ЦНС до сих пор изучена недостаточно.

В ходе работы планируется оценить возможности pCASL в диагностике наиболее часто встречающихся опухолей головного мозга (глиом, метастазов и первичных лимфом ЦНС).

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

Псевдонерывная ASL-перфузия (pCASL) является методикой неинвазивной диагностики и не имеет потенциальных рисков и прогнозируемых осложнений.

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

#### **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. Баталов, А.И. Захарова Н.Е., Погосбемян Э.Л. и др. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом.

- Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018. Т.82, №, с. 15–22.  
**Imp f. 0.7.**
2. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопригора А.Е. и др. Спinoвое маркирование артериальной крови (ASL) - метод визуализации оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 3, с. 64-78.  
**Imp f. 0.31**
  3. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология: Том II. Издательство ИП «Т.А. Алексеева», Москва, 2009г. 462 с.
  4. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии. Медицинская визуализация. 2020; 24(2): 105-118. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118> **Imp f. 0,28**
  5. Alsaedi A., Doniselli F., Jäger H., Panovska-Griffiths J., Rojas-Garcia A., Golay X., Bisdas S. The value of arterial spin labelling in adults glioma grading: systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2019;10(16):1589-1601. doi:10.18632/oncotarget.26674 **Imp f. 3.7**
  6. Arisawa A., Watanabe Y., Tanaka H., Takahashi H., Matsuo C., Fujiwara T., Fujiwara M., Fujimoto Y., Tomiyama N. Comparative study of pulsed-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging by histogram analysis in evaluation of glial tumors. *Neuroradiology*. 2018;60(6):599-608. doi:10.1007/s00234-018-2024-2 **Imp f. 2.4**
  7. Batalov A.I., Goryaynov S.A., Zakharova N.E., Solozhentseva K.D., Kosyrkova A.V., Potapov A.A., & Pronin I.N. Prediction of Intraoperative Fluorescence of Brain Gliomas: Correlation between Tumor Blood Flow and the Fluorescence. *Journal of clinical medicine*, 2021, 10(11), 2387. <https://doi.org/10.3390/jcm10112387> **imp fac 4,2 Q1**
  8. Batalov A.I., Zakharova N.E., Pronin I.N., Belyaev A.Yu., Pogosbekyan E.L., Goryaynov S.A., Bykanov A.E., Tyurina A.N., Shevchenko A.M., Solozhentseva K.D., Nikitin P.V. & Potapov A.A. 3D pCASL-perfusion in preoperative assessment of brain gliomas in large cohort of patients. *Scientific Reports*, 2022, 12, 2121 .<https://doi.org/10.1038/s41598-022-05992-4> **imp fac 5,1 Q1**
  9. Batalov A.I., Afandiev R.M., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Shulgina A.A., Kobayakov G.L., Potapov A.A., Pronin I.N.. 3D pseudo-continuous arterial spin labeling-MRI (3D PCASL-MRI) in the differential diagnosis between glioblastomas and primary central nervous system lymphomas. *Neuroradiology*. Published online 03 February 2022. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02888-4> **impact factor 3.0 Q2**
  10. Cha S., Lupo J.M., Chen M.H., Lamborn K.R., McDermott M.W., Berger M.S., et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR*

- American Journal of Neuroradiology.2007, 28 (6), 1078-1084; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A04844>. **Imp f. 3.38**
11. Choi Y.S., Lee H.J., Ahn S.S., et al. Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: differentiation using the initial area under the curve derived from dynamic contrast-enhanced MR and the apparent diffusion coefficient. *Eur Radiol* 2017; 27: 1344–1351. **Imp.f.4.1**
  12. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A. et al.. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2008. Vol. 29. P. 1228-1234. **Imp f. 3.38**
  13. Deibler A. R., Pollock J.M., Kraft R.A. et al. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 2: hypoperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2008. Vol. 29. P. 1235-1241. **Imp f. 3.38**
  14. Deibler A.R., Pollock J.M., Kraft R.A. et al. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 3: hyperperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008. Vol. 29. P. 1428-1435. **Imp f. 3.38**
  15. Fu J., Li L., Wang X., Zhang M., Zhang Y., Li Z.. Clinical utility of arterial spin labeling for preoperative grading of glioma. *Biosci Rep.* 2018;38(4). doi:10.1042/bsr20180507 **Imp f. 2.9**
  16. Fudaba H., Shimomura T., Abe T. et al. Comparison of Multiple Parameters Obtained on 3T Pulsed Arterial Spin-Labeling, Diffusion Tensor Imaging, and MRS and the Ki-67 Labeling Index in Evaluating Glioma Grading. *American Journal of Neuroradiology.* 2014;35(11):2091-2098. doi:10.3174/ajnr.a4018 **Imp f. 3.38**
  17. Furtner J., Bender B., Braun C. et al. Prognostic Value of Blood Flow Measurements Using Arterial Spin Labeling in Gliomas. *PLoS ONE.* 2014;9(6):e99616. doi:10.1371/journal.pone.0099616 **Imp f. 2.7**
  18. Furtner J., Schöpf V., Schewzow K. et al. Arterial Spin-Labeling Assessment of Normalized Vascular Intratumoral Signal Intensity as a Predictor of Histologic Grade of Astrocytic Neoplasms. *American Journal of Neuroradiology.* 2014;35(3):482-489. doi:10.3174/ajnr.a3705 **Imp f. 3.38**
  19. Hales P., d'Arco F., Cooper J., Pfeuffer J., Hargrave D., Mankad K., Clark C. Arterial spin labelling and diffusion-weighted imaging in paediatric brain tumours. *NeuroImage: Clinical.* 2019; 22: 101696. doi:10.1016/j.nicl.2019.101696 **Imp f. 4.3**
  20. Hashido T., Saito S., Ishida T. A radiomics-based comparative study on arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging in gliomas. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-62658-9 **Imp f. 4.5**
  21. Hirai T., Kitajima M., Nakamura H. et al. Quantitative Blood Flow Measurements in Gliomas Using Arterial Spin-Labeling at 3T: Intermodality Agreement and Inter- and Intraobserver Reproducibility Study. *AJNR.* 2011. Vol. 32, p. 2073-79. **Imp f. 3.38**
  22. Jiang J., Zhao L., Zhang Y. et al. Comparative analysis of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion

- measurements of brain tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014, Vol. 7(6), p. 2790-99. **Imp f. 1.7**
23. Knopp E., Cha S., Johnson G. et al. Glial Neoplasms: Dynamic Contrast-enhanced T2\*-weighted MR Imaging. *Radiology.* 1999;211(3):791-798. doi:10.1148/radiology.211.3.r99jn46791 **Imp f. 7.9**
24. Kong L., Chen H., Yang Y., Chen L. A meta-analysis of arterial spin labelling perfusion values for the prediction of glioma grade. *Clin Radiol.* 2017;72(3):255-261. doi:10.1016/j.crad.2016.10.016 **Imp f. 2.1**
25. Law M., Yang S., Babb J.S. et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):746-55. **Imp f. 3.38**
26. Law M., Young R., Babb J. et al. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology.* 2008;247(2):490-498. doi:10.1148/radiol.2472070898 **Imp f. 7.9**
27. Law M., Cha S., Knopp E.A., Johnson G., Arnett J., Litt A.W. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology.* 2002, Vol. 222, No. 3, <https://doi.org/10.1148/radiol.2223010558> **Imp f. 7.9**
28. Lee J.Y., Bjørnerud A., Park J.E., Lee B.E., Kim J.H., Kim H.S. Permeability measurement using dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging enhances differential diagnosis of primary central nervous system lymphoma from glioblastoma. *Eur Radiol.* 2019. 29(10):5539-5548. doi:10.1007/s00330-019-06097-95 **Imp.f.4.1**
29. Lin Y., Li J., Zhang Z. et al. Comparison of Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MR Imaging and Arterial Spin Labeling MR Imaging in Gliomas. *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 234245, 10 pages, 2015. doi:10.1155/2015/234245 **Imp.f.2.7**
30. Liu T., Cheng G., Kang X. et al. Noninvasively evaluating the grading and IDH1 mutation status of diffuse gliomas by three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology.* 2018. Vol. 60(7). P. 693-702. **Imp f. 2.4**
31. Ma H., Wang Z., Xu K. et al. Three-dimensional arterial spin labeling imaging and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging value in diagnosing glioma grade prior to surgery. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):2691-2698. doi:10.3892/etm.2017.4370 **Imp.f.1.7**
32. Malikova H., Koubska E., Weichet J., et al. Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma? *Cancer Imaging* 2016; 16:40. **Imp f. 2.8**
33. Murayama K., Nishiyama Y., Hirose Y., et al. Differentiating between central nervous system lymphoma and high-grade glioma using dynamic susceptibility contrast and dynamic contrast-enhanced MR imaging with histogram analysis. *Magn Reson Med Sci* 2018; 17:42-49. **Imp.f.1.8**

34. Nguyen T., Cron G., Perdrizet K. et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of DSC- and Dynamic Contrast-Enhanced MRI in the Preoperative Grading of Astrocytomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(11):2017-2022. doi:10.3174/ajnr.a4398 **Imp f. 3.38**
35. Rau M., Braun C., Skardelly M. et al. Prognostic value of blood flow estimated by arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging in high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2014;120(3):557-566. doi:10.1007/s11060-014-1586-z **Imp.f.3.2**
36. Reginster P., Martin B., Denolin V. Comparative study of pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging at 3.0 Tesla in brain tumors. *Neurooncol*. 2017. Vol 2(1:3). doi: 10.21767/2572-0376.100018 **Imp.f. 10.2**
37. Roy B., Awasthi R., Bindal A. et al. Comparative Evaluation of 3-Dimensional Pseudocontinuous Arterial Spin Labeling With Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion Magnetic Resonance Imaging in Grading of Human Glioma. *J Comput Assist Tomogr*. 2013; 37(3): 321-326. doi:10.1097/rct.0b013e318282d7e2 **Imp f. 1.3**
38. Toh C.H., Wei K.C., Chang C.N., Ng S.H., Wong H.F. Differentiation of primary central nervous system lymphomas and glioblastomas: comparisons of diagnostic performance of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging without and with contrast-leakage correction. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1145–1149. **Imp f. 3.38**
39. Wang S., Kim S., Chawla S., et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32:507–514. **Imp f. 3.38**
40. Wolf R.L., Detre J.A. Clinical neuroimaging using arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics*. 2007. Vol. 4, p. 346-359. **Imp f. 6.0**
41. Wong E. New developments in arterial spin labeling pulse sequences. *NMR Biomed*. 2013;26(8):887-891. doi:10.1002/nbm.2954 **Imp.f.3.2**
42. Xiao H., Chen Z., Lou X. et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3423-3430. doi:10.1007/s00330-015-3768-2 **Imp.f.4.1**
43. Yang S., Zhao B., Wang G. et al.. Improving the Grading Accuracy of Astrocytic Neoplasms Noninvasively by Combining Timing Information with Cerebral Blood Flow: A Multi-TI Arterial Spin-Labeling MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016. Vol. 37, p. 2209–16. **Imp f. 3.38**
44. Zeng Q., Jiang B., Shi F., Ling C., Dong F., Zhang J. 3D Pseudocontinuous Arterial Spin-Labeling MR Imaging in the Preoperative Evaluation of Gliomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(10):1876-1883. doi:10.3174/ajnr.a5299 **Imp f. 3.38**

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

pCASL-перфузия применяется в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с 2010 года. За это время была проанализирована эффективность pCASL перфузии в дифференциальной диагностике глиом головного мозга. На основе полученных результатов была защищена кандидатская диссертация на тему «Бесконтрастная ASL-перфузия в диагностике и определении тактики лечения глиом головного мозга». Проводилась работа по изучению возможностей pCASL-перфузии в прогнозировании интраоперационной флуоресценции опухолей с использованием 5-аминолевуленовой кислоты. Полученные данные позволяют оптимизировать метод флуоресцентной диагностики в нейрохирургии. Нами проводилась оценка возможностей pCASL в дифференциальной диагностике глиобластом и солитарных метастазов, а также первичных лимфом ЦНС и глиобластом. По результатам данных исследований pCASL перфузия подтвердила свою высокую эффективность.

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

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

**Цель:** Практическое применение методики псевдонерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) в диагностике опухолей головного мозга у пациентов с глиомами, метастазами и первичными лимфомами ЦНС.

**Задачи:**

1. Оценить клинико-экономическую эффективность методики псевдонерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению с DSC MP-перфузией в диагностике опухолей головного мозга.



2. Оценить клиническую эффективность методики псевдонерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению с методом DSC МР-перфузии при исследовании глиом головного мозга.

3. Оценить клиническую эффективность метода псевдонерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению с методом DSC МР-перфузии при исследовании метастазов головного мозга.

4. Оценить клиническую эффективность метода псевдонерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению с методом DSC МР-перфузии при исследовании первичных лимфом ЦНС.

5. Определить оптимальные параметры сканирования при проведении pCASL -перфузии.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Маркирование артериальных спинов является неинвазивной перфузионным методом, при котором в качестве эндогенного трейсера используются протоны артериальной крови, что позволяет оценить кровоток всего головного мозга. При этом показатели объемного мозгового кровотока (CBF) наиболее близки к физиологическим значениям по сравнению с другими перфузионными методами исследования. Высокая повторяемость результатов при ASL-перфузии делает возможным использование этого метода при проведении функциональных проб, а также при динамическом наблюдении за пациентами с опухолями головного мозга.

Результаты многих исследований продемонстрировали, что ASL-перфузия по своей информативности сопоставима с контрастной DSC перфузией.

В результате исследований, проведенных в Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, впервые в мире на большом репрезентативном материале (n=253) была доказана высокая информативность методики рCASL-перфузии в дифференциальной диагностике глиом низкой и высокой степени злокачественности, была изучена взаимосвязь опухолевого кровотока с IDH-1 статусом глиом головного мозга и степенью их пролиферативной активности [1, 8, 9].

Следует отметить, что рCASL показала высокую эффективность в прогнозировании IDH-1 статуса глиом высокой степени злокачественности, а показатели опухолевого кровотока могут являться биомаркером агрессивности глиом головного мозга. Также в результате проведенных исследований впервые в мире была доказана возможность рCASL-перфузии на дооперационном этапе прогнозировать интраоперационную флуоресценцию (5-АЛА) у пациентов с глиомами головного мозга. Результаты данного исследования позволяют оптимизировать применение метода флуоресцентной диагностики в хирургии глиальных опухолей головного мозга [7].

Результаты, полученные ранее в наших исследованиях, показали, что глиомы с высокими показателями кровотока (по данным рCASL), являются, с наибольшей вероятностью, злокачественными и характеризуются агрессивным течением [1, 8, 9]. Гиперперфузия глиальных опухолей является плохим прогностическим признаком. Применение флуоресцентной диагностики для увеличения радикальности резекции с предварительным прогнозированием свечения опухоли во время операции с помощью рCASL-методики делает нейрохирургическое удаление диффузно растущих глиом максимально эффективным.

В наших исследованиях также была доказана высокая эффективность рCASL в дифференциальной диагностике глиобластом и первичных лимфом ЦНС, а также глиобластом и единичных метастазов головного мозга (при

использовании интратуморальных и перитуморальных значений кровотока) [8, 9].

Маркирование артериальных спинов является методом неинвазивной диагностики и не имеет потенциальных рисков и прогнозируемых осложнений.

Список опубликованных работ по теме апробации.

1. Баталов, А.И. Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л. и др. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018. Т.82, №, с. 15–22.
2. Batalov, A. I., Goryaynov, S. A., Zakharova, N. E., Solozhentseva, K. D., Kosyrkova, A. V., Potapov, A. A., & Pronin, I. N.. Prediction of Intraoperative Fluorescence of Brain Gliomas: Correlation between Tumor Blood Flow and the Fluorescence. Journal of clinical medicine, 2021, 10(11), 2387. <https://doi.org/10.3390/jcm10112387> imp fac 4,2 Q1
3. Batalov, A.I., Zakharova, N.E., Pronin, I.N., Belyaev A.Yu., Pogosbekyan E.L., Goryaynov S.A., Bykanov A.E., Tyurina A.N., Shevchenko A. M., Solozhentseva K. D., Nikitin P. V. & Potapov A.A.. 3D pCASL-perfusion in preoperative assessment of brain gliomas in large cohort of patients. Scientific Reports, 2022, 12, 2121 .<https://doi.org/10.1038/s41598-022-05992-4> imp fac 5,1 Q1
4. Batalov A.I., Afandiev R.M., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Shulgina A.A., Kobayakov G.L., Potapov A.A., Pronin I.N.. 3D pseudo-continuous arterial spin labeling-MRI (3D PCASL-MRI) in the differential diagnosis between glioblastomas and primary central nervous system lymphomas. Neuroradiology. Published online 03 February 2022. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02888-4> impact factor 3.0 Q2

**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. Измерение параметра CBF на картах кровотока, полученных с помощью pCASL-перфузии при различных значениях параметра

постмаркирующей задержки, PLD (1000 мс, 1525 мс, 2000 мс, 2500 мс), у пациентов с глиомами, метастазами, первичными лимфомами ЦНС интракраниальной локализации в наиболее перфузируемой части опухоли.

2. Измерение параметров  $rCBV$ ,  $rCBF$ , МТТ на картах кровотока, полученных с помощью DSC-перфузии, у пациентов с глиомами, метастазами, первичными лимфомами ЦНС интракраниальной локализации в наиболее перфузируемой части опухоли.

Дополнительные исследуемые параметры:

1. Измерение параметра CBF на картах кровотока, полученных с помощью pCASL-перфузии при различных значениях параметра PLD (1000 мс, 1525 мс, 2000 мс, 2500 мс), у пациентов с глиомами, метастазами, первичными лимфомами ЦНС интракраниальной локализации в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации. Измерение будет проводиться в трех точках: ROI1 – область повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, там где не отмечалось накопления контрастного препарата, вплотную к контрастируемой части опухоли, ROI2 – область повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, где не отмечалось накопления контрастного препарата на наибольшем расстоянии от контрастируемой части опухоли, вплотную к неизменённому белому веществу, ROI3 – на равном расстоянии между ROI1 и ROI2.
2. Измерение параметров  $rCBV$ ,  $rCBF$ , МТТ на картах кровотока, полученных с помощью DSC-перфузии, у пациентов с глиомами, метастазами, первичными лимфомами ЦНС интракраниальной локализации в наиболее перфузируемой части опухоли. Измерение будет проводиться в трех точках: ROI1 – область повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, там, где не отмечалось накопления контрастного препарата, вплотную к контрастируемой части опухоли, ROI2 – область повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, где не отмечалось накопления контрастного препарата на наибольшем

расстоянии от контрастируемой части опухоли, вплотную к неизменённому белому веществу, ROI3 – на равном расстоянии между ROI1 и ROI2.

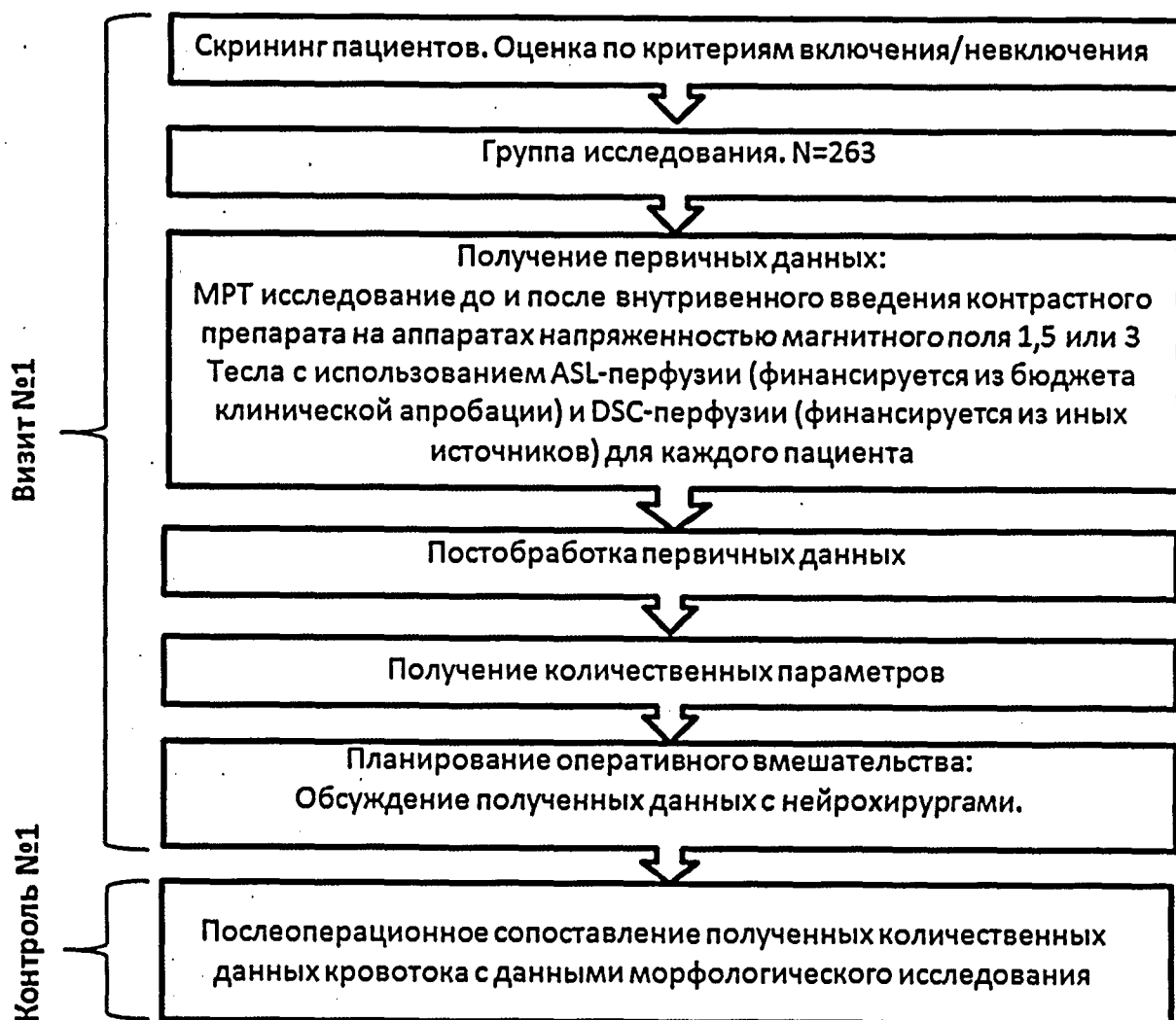
**Список параметров, которые будут оцениваться в ходе  
клинической апробации**

- 1) Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс
- 2) Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс
- 3) Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс
- 4) Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс
- 5) Получение полуколичественных данных для CBF, CBV, MTT в опухоли при DSC перфузии
- 6) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс
- 7) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс
- 8) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс
- 9) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс
- 10) Получение полуколичественных параметров CBF, CBV, MTT в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при DSC перфузии.

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

Каждый пациент будет обследован за один день (одно МРТ-исследование) двумя методами – pCASL-перфузии и DSC-перфузии.

### Блок-схема клинической апробации



### ГРАФИК ИССЛЕДОВАНИЯ

	Скрининг	Исходная предоперационная оценка
Исходная информация о пациенте (анамнез, демографические данные)	x	
Получение письменного информированного согласия	x	
Оценка критериев включения /исключения	x	
МРТ головного мозга до и после введения контрастного препарата		x
ASL-перфузия		x
Получение количественных параметров объемного мозгового кровотока		x

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

Псевдонепрерывная ASL-перфузия будет проводиться на МРТ 1,5 и 3 Тесла со следующими параметрами: 3D FSE, 8-и заходное спиральное сканирование с захватом всего объема головного мозга и последующим реформированием с толщиной срезов 4 мм; FOV = 240x240 мм; матрица 128x128, ZIP 512; TR – 4717 мс; TE – 9,8 мс; NEX=3; постмаркирующая задержка (PLD) – 1000 мс, 1525 мс, 2000 мс, 2500 мс (четыре сканирования с разным PLD); pixel bandwidth – 976,6 Гц/пиксель. Длительность сканирования – 4 мин 30 сек.

Постобработка полученных данных будет выполняться при помощи специализированного пакета программ. Для измерения кровотока в опухоли будет выбрана область интереса (ROI – region of interest) площадью  $20 \text{ мм}^2 \pm 10 \text{ мм}^2$  в зоне с наибольшим значением CBF (определяется по цветовым картам кровотока). В обозначенной области рассчитывается среднее значение опухолевого кровотока (tumor blood flow - TBF). Для исключения индивидуальных различий кровотока у разных пациентов будет проводиться нормирование показателя TBF (nTBF) к кровотоку в интактном белом веществе семиовального центра контрлатерального полушария. Для этого в семиовальном центре (в белом веществе) будет размечаться ROI такой же площадью ( $20 \text{ мм}^2 \pm 10 \text{ мм}^2$ ), как и ROI в опухоли. Для получения нормализованного значения полученные данные TBF делятся на кровотоки в семиовальном центре;  $nTBF = \text{max TBF} / \text{CBF}$  интактного белого вещества семиовального центра контрлатерального полушария.

Также будет измеряться кровотоки в области перифокального отека или отека-инфильтрации. Для этого будет размечено 3 области интереса (ROI): ROI1 – область повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, там где не отмечалось накопления контрастного препарата, вплотную к контрастируемой части опухоли, ROI2 – область повышенного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, где не отмечалось накопления контрастного препарата на наибольшем расстоянии от контрастируемой части опухоли, вплотную к неизменённому белому веществу, ROI3 – на равном расстоянии между ROI1 и ROI2.

Во всех случаях карты кровотока будут совмещены с анатомическими изображениями (T2, T2-FLAIR, T2-FLAIR CUBE, SWAN, T1 после внутривенного введения контрастного препарата) при помощи специализированной программы.

Данные DSC перфузии будут получены с использованием эхо-планарной последовательности (EPI) со следующими параметрами сканирования: TR / TE = 2000/22 мс, угол поворота =  $60^\circ$ , FOV: 220 мм,



матрица: 128 × 128, толщина среза: 5 мм, 35 динамических сканов, время экспозиции одного скана 2 секунды, общее время сканирования 70 секунд. Болюс контрастного препарата (1,0 ммоль/мл) в дозировке 0,1 мл/кг будет вводиться со скоростью 4 мл/с автоматическим инжектором, вслед за болюсом будет вводиться 20 мл физиологического раствора.

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

Этапы апробации	Процедуры апробации	Условия проведения, сроки
1.Клиническое исследование пациентов	Консультация нейрохирурга	амбулаторные условия, первый день
2.Получение первичных данных	<p>MPT-исследование на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 или 3Т:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- обзорная MPT головного мозга в режимах T1, T2, T2-FLAIR, ДВИ</li> <li>- pCASL с постмаркирующей задержкой 1000 мс, 1525 мс, 2000 мс, 2500 мс</li> <li>- DSC -перфузия</li> <li>- MPT в режиме T1 после введения контрастного препарата (T1 SPGR, T1 FSE)</li> </ul>	первый день
3.Постобработка данных	<p>Постобработка данных будет проводиться с помощью:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- для pCASL – пакета специализированных программ;</li> <li>- для DSC-перфузии – рабочей станции, оснащенной специализированным программным обеспечением</li> </ul>	первый день
4.Получение количественных и качественных параметров	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс</li> <li>2) Получение количественных параметров CBF в опухоли при</li> </ol>	первый день

	<p>рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс</p> <p>3) Получение количественных параметров CBF в опухоли при рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс</p> <p>4) Получение количественных параметров CBF в опухоли при рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс</p> <p>5) Получение полуколичественных данных CBF, CBV, MTT в опухоли при DSC перфузии</p> <p>6) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс</p> <p>7) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс</p> <p>8) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс</p> <p>9) Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при рCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс</p> <p>10) Получение полуколичественных параметров CBF, CBV, MTT в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при DSC перфузии</p>	
5. Планирование оператив-	Обсуждение полученных данных с нейрохирургами, определение оптимального операционного доступа.	первый день

ного вмешательства		
6. Оценка клинической эффективности методики	Послеоперационное сопоставление полученных количественных данных кровотока с данными морфологического исследования	через 1 месяц после операции, после МРТ-исследования, пациент НЕ присутствует

Продолжительность участия пациента в клинической апробации составляет – 1 день (2 часа – длительность МРТ – исследования с описанием полученных данных). Послеоперационное сопоставление перфузионных и морфологических данных будет проходить через 1 месяц после МРТ (пациент не присутствует).

**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**

1	Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс
2	Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс
3	Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс
4	Получение количественных параметров CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс
5	Получение полуколичественных данных для CBF, CBV, MTT в опухоли при DSC перфузии
6	Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс
7	Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс
8	Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс
9	Получение количественных параметров CBF в зоне перифокального

	отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс
10	Получение полуколичественных параметров CBF, CBV, MTT в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации для DSC перфузии

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

**13. Критерии включения и пациентов**

В клиническую апробацию метода исследования pCASL будут включены:

- пациенты в возрасте 18 – 80 лет;
- пациенты и мужского, и женского пола;
- пациенты с впервые выявленными опухолями головного мозга (глиомами (C71.0-C71.9, D33.0, D33.1), метастазами (C79.3) и лимфомами (C71.0-C71.9));
- пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**14. Критерии невключения пациентов**

- любое ранее проведенное лечение (нейрохирургическое, лучевое) опухоли головного мозга;
- МР-несовместимые импланты, стенты, металлоконструкции;
- противопоказания для транспортировки пациента из-за нестабильности артериального и внутричерепного давления, судорожного или психомоторного синдрома;
- отсутствие возможности обеспечения мониторинга и продолжения адекватной интенсивной терапии (включая искусственную вентиляцию легких) в период транспортировки и проведения исследования
- несоответствие критериям включения;
- значимое повышение уровней креатинина и мочевины в плазме крови (более чем в 4 раза);

- наличие грубых психических расстройств;
- уровень активности по шкале Karnofsky Performance Scale менее 70 баллов.

- 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.

#### **Список стандартных абсолютных и относительных противопоказаний к МРТ исследованию**

- установленный кардиостимулятор
- большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки
- ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха

- ферромагнитные аппараты Илизарова
- нестабильность гемодинамики
- декомпенсированная сердечная недостаточность
- кроовостанавливающие клипсы (кроме разрешенных)
- первый триместр беременности
- клаустрофобия
- неадекватность пациента
- тяжелое/ крайне тяжелое состояние пациента по основному/сопутствующему заболеванию
- наличие татуировок, выполненных с помощью красителей с содержанием металлических соединений

#### **Введение контрастного препарата**

Стандартное МРТ-исследование при опухолях головного мозга требует введения контрастного препарата (в исследовании будет использоваться препарат гадобутрол (международное непатентованное название), 1,0ммоль/мл).

**Противопоказания:** Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата.

**С осторожностью:** препарат гадобутрол следует применять с осторожностью при наличии следующих состояний:

- гиперчувствительности к сходным контрастным средствам на основе гадолиния в анамнезе;
- бронхиальной астмы в анамнезе;
- аллергических заболеваний в анамнезе;
- тяжелых нарушений функции почек, в т.ч., острой и хронической почечной недостаточности с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ;
- тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний;
- при низком пороге судорожной активности;
- у пациентов с острой почечной недостаточностью любой степени тяжести на фоне гепаторенального синдрома;

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

- отказ от подписания информированного согласия
- тяжелое/крайне тяжелое состояние пациента на момент МРТ – исследования;
- непереносимость гадолиний-содержащего контрастного препарата;
- отказ пациента от исследований по личным причинам.
- расхождение клинического и гистологического диагноза;

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

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

Вид медицинской помощи – специализированная медицинская помощь.

Форма медицинской помощи – плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи – амбулаторная медицинская помощь.

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

Перечень медицинских услуг:

Вид медицинской услуги	Код медицинской услуги	Кратность медицинской услуги	Частота предоставления медицинской услуги
Обзорное МРТ-исследование, до и после введения контрастного препарата, включающее стоимость контрастного препарата	04.072	1,0	1
Последовательность T1 SPGR	04.090	1,0	1
Последовательность T2 FLAIR CUBE	04.090	1,0	1
Последовательность SWAN	04.090	1,0	1

Последовательность pCASL	04.095	1,0	4
Последовательность DSC	04.089	1,0	1
Постобработка данных	04.193	1,0	5
Запись данных на CD диск	04.193	1,0	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	01.003	1,0	1
Консультация врача-рентгенолога	01.002	1,0	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.**

Пациентам с опухолями головного мозга при МРТ исследовании будет вводиться контрастный препарат (1,0ммоль/мл), один из самых эффективных контрастных препаратов, применяющийся для проведения перфузионных МР-исследований.

Международное непатентованное название препарата	Активное вещество	Дозировка	Способ введения	Частота введения
Гадобутрол	Гадобутрол (1,0ммоль/мл) Rec.INN Зарегистрированное	0,1мл/1кг	Внутривенно	Однократно, в момент исследования

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

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



1. Наличие достоверной разницы максимального опухолевого кровотока ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности

2. Значения  $AUC > 0,7$  (ROC –анализ) при сопоставлении максимального опухолевого кровотока в группах пациентов с глиомами высокой и низкой степени злокачественности

3. Наличие достоверной разницы максимального опухолевого кровотока ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и первичными лимфомами ЦНС

4. Значения  $AUC > 0,7$  (ROC –анализ) при сопоставлении максимального опухолевого кровотока в группах пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и первичными лимфомами ЦНС

5. Наличие достоверной разницы максимального опухолевого кровотока ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и метастазами

6. Значения  $AUC > 0,7$  (ROC –анализ) при сопоставлении максимального опухолевого кровотока в группах пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и метастазами

7. Наличие достоверной взаимосвязи между показателями максимального опухолевого кровотока измеряемыми методами ASL и DSC (корреляционный анализ)

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

1. Наличие достоверной разницы кровотока ( $p < 0,05$ ) в перифокальной зоне между группами пациентов с глиомами низкой и высокой степени злокачественности

2. Значения  $AUC > 0,7$  (ROC –анализ) при сопоставлении кровотока перифокальной зоне в группах пациентов с глиомами высокой и низкой степени злокачественности

3. Наличие достоверной разницы кровотока ( $p < 0,05$ ) в перифокальной зоне между группами пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и первичными лимфомами ЦНС

4. Значения  $AUC > 0,7$  (ROC –анализ) при сопоставлении кровотока перифокальной зоне в группах пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и первичными лимфомами ЦНС

5. Наличие достоверной разницы кровотока ( $p < 0,05$ ) в перифокальной зоне между группами пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и метастазами

6. Значения  $AUC > 0,7$  (ROC –анализ) при сопоставлении кровотока в перифокальной зоне в группах пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и метастазами

7. Наличие достоверной взаимосвязи между показателями кровотока в перифокальной зоне измеряемыми методами ASL и DSC (корреляционный анализ)

Измерение кровотока будет проводиться в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации.

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

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

1	CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс
2	CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс
3	CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс
4	CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс
5	CBF, CBV, MTT в опухоли при DSC перфузии
6	CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс

7	CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс
8	CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс
9	CBF в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс
10	CBF, CBV, MTT в зоне перифокального отека/отека-инфильтрации для DSC перфузии

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

Оценка данных кровотока для каждого пациента будет проводиться в день МРТ-исследования – 1 сутки.

Послеоперационное сопоставление полученных количественных данных кровотока с данными морфологического исследования будет проводиться через 1 месяц после МРТ-исследования.

## VIII. Статистика

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

Данные обследования и результатов лечения всех пациентов будут занесены в электронную базу данных с использованием программы Excel. Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования будут выполнены при помощи программы R-project (<https://www.r-project.org>), для ROC-анализа будет использоваться библиотека pROC. Для статистического анализа в этой работе будут использованы непараметрические методы. Групповое сравнение будет проводиться по тесту Манна-Уитни (различия будут признаваться существенными при  $p < 0,05$ ). Расчет будет проведен для относительных, абсолютных и ранговых величин. Данные статистического анализа:

минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних, медианы, стандартные отклонения, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, а также 95% доверительные интервалы вычисленных коэффициентов корреляции, уровни статистической значимости будут занесены в таблицы.

**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**

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (диагностическая точность 90% при использовании апробируемого метода (pCASL) и 80% при использовании стандартной последовательности (DSC)), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Минимальная необходимая численность выборки при мощности исследования 90% и уровне альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%, составляет 263 пациента при условии, что каждому пациенту будет применяться оба диагностических метода.

Предполагаемое число пациентов в апробации– 263 чел.(см.табл.).

Нозологии	2022год Количество пациентов	2023год Количество пациентов	2024год Количество пациентов	Всего Количество пациентов
Опухоли головного мозга	70	130	63	263

## 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

контрастного препарата, применяемых при апробации. Стоимость контрастного препарата 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**

Вид медицинской услуги	Код медицинской услуги	Кратность медицинской услуги	Частота предоставления медицинской услуги	Стоимость (руб.)
Обзорное МРТ-исследование, до и после введения контрастного препарата, включающее стоимость контрастного препарата		1,0	1	16000
Контрастный препарат гадобутрол (15мл)		1,0	1,0	-
Дополнительная МРТ последовательность T1 SPGR		1,0	1	3000
Дополнительная МРТ последовательность T2 FLAIR CUBE		1,0	1	3000
Дополнительная		1,0	1	3000

МРТ последовательност ь SWAN				
МРТ- последовательност ь pCASL		4,0	1	24000
МРТ- последовательност ь DSC		1,0	1	0
Постобработка данных		4,0	1	12000
Запись данных на CD диск		1,0	1	800
Прием (осмотр, консультация) врача- нейрохирурга первичный		1,0	1	4000
Консультация врача- рентгенолога, д.м.н.		1,0	1	5000
Итого				70800

Общая стоимость апробации метода для одного пациента составляет 70800 руб. Планируемое количество пациентов для апробации метода – 263. Общая стоимость апробации составит 18 620 400 руб.

В том числе в 2022 году – 70 пациентов на сумму 4 956 000 руб., в 2023 году – 130 пациентов на сумму 9 204 000 руб., в 2024 году – 63 пациента на сумму 4 460 400 руб.

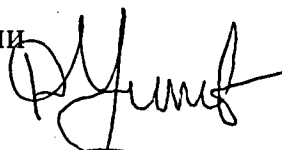
**Расчет стоимости лечения 1 пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

№ 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	35,4

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	5,986
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)	29,414
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	0
<b>ИТОГО</b>		<b>70,8</b>

Директор

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

 Д.Ю. Усачев

Дата:



ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ  
КАРТА

Номер пациента: \_\_\_\_\_

**Исследование опухолевого кровотока у пациентов с глиомами (С71.0-С71.9, D33.0, D33.1), метастазами (С79.3) и лимфомами (С71.0-С71.9) интракраниальной локализации при помощи методики псевдонерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению со стандартной контрастной DSC MPT-перфузией.**



## ГРАФИК ИССЛЕДОВАНИЯ

	Скрининг	Исходная предоперационная оценка
Исходная информация о пациенте (анамнез, демографические данные)	x	
Получение письменного информированного согласия	x	
Оценка критериев включения /исключения	x	
МРТ головного мозга до и после введения контраста		x
ASL-перфузия		x
Получение количественных параметров объемного мозгового кровотока		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. Опухоль выявлена впервые, нейрохирургического, лучевого, химиотерапевтического лечения опухоли головного мозга не было:
  - a. Да
  - b. Нет (пациент исключается из исследования)
3. Пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании:
  - a. Да
  - b. Нет (пациент исключается из исследования)
4. Наличие противопоказаний к проведению магниторезонансной томографии (МР-несовместимые импланты, стенты, металлоконструкции, кардиостимуляторы, кровоостанавливающие клипсы (кроме разрешенных):
  - a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
5. Непереносимость гадолиний-содержащего контрастного препарата:
  - a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
6. Наличие татуировок, выполненных с помощью красителей с содержанием металлических соединений:
  - a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
7. Значимое повышение уровней креатинина и мочевины в плазме крови (более чем в 4 раза):
  - 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. Наличие острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, инфекционных заболеваний:
- a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
11. Наличие декомпенсации хронических заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета):
- a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
12. Наличие грубых психических расстройств:
- a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
13. Расхождение клинического и гистологического диагноза:
- a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
14. Нестабильная гемодинамика, декомпенсированная сердечная недостаточность
- a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет
15. Уровень активности по шкале Karnofsky Performance Scale менее 70 баллов:
- a. Да (пациент исключается из исследования)
  - b. Нет

### Анкета «Данные пациента»

1. ФИО
2. Номер амбулаторной карты
3. ID испытуемого (в результате рандомизации)
4. Пол
  - а. Мужской
  - б. Женский
5. Возраст, полных лет
6. Предварительный диагноз.
7. Локализация опухоли

**Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента)**

№	Параметры	Значение параметра в опухоли/перифокальной зоне отека (отека/инфильтрации)	Значение параметра в семиовальном центре противоположного полушария	Нормализованное значение параметра
1	Количественный параметр CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс			
2	Количественный параметр CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс			
3	Количественный параметр CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс			

4	Количественный параметр CBF в опухоли при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс			
5	Полуколичественные данные CBF в опухоли при DSC перфузии			
6	Полуколичественные данные CBV в опухоли при DSC перфузии			
7	Полуколичественные данные MTT в опухоли при DSC перфузии			
8	Количественные параметры CBF в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1000мс			
9	Количественные параметры CBF в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 1525мс			
10	Количественные параметры CBF в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2000мс			
11	Количественные параметры CBF в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при pCASL перфузии при постмаркирующей задержке 2500мс			
12	Полуколичественные данные			

	CBF в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при DSC перфузии			
13	Полуколичественные данные CBV в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при DSC перфузии			
14	Полуколичественные данные MTT в зоне перифокального отека или отека-инфильтрации при DSC перфузии			

## 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	Исследование опухолевого кровотока у пациентов с глиомами (C71.0-C71.9, D33.0, D33.1), метастазами (C79.3) и лимфомами (C71.0-C71.9) интракраниальной локализации при помощи методики псевдонепрерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению со стандартной контрастной DSC MPT-перфузией.	
4.	Профиль медицинской помощи	Рентгенология, нейрохирургия	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	263	
6.	Срок проведения клинической апробации	2 года – 2022-2024 гг.	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках	70 800 руб.	

	клинической апробации одному пациенту		
	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

№ \_\_\_\_\_

«28» Од 2022г.

Согласие на опубликование протокола  
клинической апробации  
на официальном сайте Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лице 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 «Исследование опухолевого кровотока у пациентов с глиомами (С71.0-С71.9, D33.0, D33.1), метастазами (С79.3) и лимфомами (С71.0-С71.9) интракраниальной локализации при помощи методики псевдонепрерывного маркирования артериальных спинов (pCASL) по сравнению со стандартной контрастной DSC МРТ-перфузией» на официальном сайте Министерства здравоохранения в сети «Интернет».

Директор


Д.Ю. Усачев