



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	8.916-302-66-79 osharipov@nsi.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего: 97 2023 год – 47 2024 год – 50 2025 год – 0

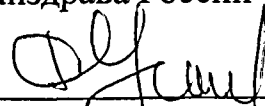
Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 36 л.

2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 8 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  
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

**I. Паспортная часть**

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

«Метод герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций»

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, - лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации).**

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. Тел +7 (499) 972-86-72.

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

*Калинин Павел Львович* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий 8 нейрохирургическим отделением (базальные опухоли).

*Шаринов Олег Ильдарович* — кандидат медицинских наук, врач 8 нейрохирургического отделения.

## **II. Обоснование клинической апробации метода**

### **4. Аннотация метода.**

Апробация метода будет проводиться у пациентов (мужчины и женщины) от 18 лет и старше.

Эндоскопическое трансфеноидальное удаление опухолей хиазмально-селлярной области (аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) разделяется на четыре этапа:

- назальный (осуществление эндоскопического эндоназального трансфеноидального доступа)
- селлярный (удаление опухоли из полости/проекции дна турецкого седла)
- окоселлярный (удаление опухоли из супра-/латеро-/ретроселлярной области)
- этап пластики дефекта основания черепа (закрытие дефекта основания черепа ауто- и алломатериалами).

Для реконструкции основания черепа используются различные методы и материалы для предотвращения ликвореи. Большинство хирургов используют комбинацию аутологичных трансплантатов (фрагмент жира, мышцы, широкой фасции, мукопериостальный лоскут на питающей ножке), гемостатических материалов (коллагеновая губка, гемостатическая вата), а также материалы для фиксации выполненной пластики (костные фрагменты из перегородки носа, клиновидной кости, титановая сетка, биоразлагаемые пластины, тампоны или катетер Фолея, клеевые композиции) [1][2][3].

Данный метод сравнения входит в перечень ВМП (эндоскопическое удаление опухоли) и ВМП-ОМС (удаление опухоли с применением эндоскопической ассистенции)

Сочетание жировой ткани, фрагмента широкой фасции бедра, использование мукопериостального лоскута на питающей ножке считаются основными пластическими материалами, для герметизации и фиксации которых применяются различные клеевые композиции. Несмотря на множество различных методик пластики дефекта основания черепа, клеевые композиции используются всегда для создания водонепроницаемой преграды, герметизации твердой мозговой оболочки и фиксации пластических материалов. Нанесение клея (герметизации швов на твердых мозговых оболочках) после трансфеноиальных операций на область дефекта твердой мозговой оболочки основания черепа является одним из основных этапов пластики. Чаще клеевые композиции представляет собой двухкомпонентный фибрин-тромбиновый или синтетический клей [4].

Основной смысл апробируемой методики заключается в том, что после начала операции интраоперационно проводится изготовление аутологичного фибринового клея из крови пациента. Специальный стерильный резервуар (подготовленный модуль) помещается в процессорный блок, в котором происходит цикл автоматической обработки крови в течение 30 минут. Процессорный блок оснащен специальными датчиками, контролирующими ход процесса и концентрацию фибрина в готовом растворе. По завершению цикла из подготовительного модуля извлекается шприц, содержащий готовый раствор аутологичного фибринового клея. На завершающем этапе операции, после осуществления пластики дефекта основания черепа эндоназально производится герметизация твердой мозговой оболочки (герметизации швов на твердых мозговых оболочках) и пластических материалов в области послеоперационного дефекта путем равномерного

распыления аутологичного фибринового клея с помощью набора для нанесения фибринового герметика.

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

Чаще всего аденомы гипофиза проявляются в наиболее работоспособном возрасте от 20 до 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. По данным эпидемиологических исследований, распространённость клинических случаев аденом гипофиза составляет 1,6 на 100000 человек населения. Согласно статистическим данным ежегодно в России выявляется около 3 тысяч вновь заболевших человек. Чаще всего краниофарингиомы проявляют себя в двух возрастных группах: у детей в 5–14 лет и составляют 5,6–13% интракраниальных образований и у взрослых в возрасте 50–74 года, составляя 2–5%. Аденомы гипофиза занимают третье место среди всех опухолей ЦНС и по данным различных авторов составляют от 7 до 18% всех внутричерепных новообразований. Краниофарингиомы занимают второе по распространенности место среди опухоли хиазмально-селлярных опухолей. Смертность больных с опухолями хиазмально-селлярной области не менее чем вдвое выше по сравнению со здоровыми людьми в соответствующих возрастных группах. Примерно 50% нелеченых больных с опухолями хиазмально-селлярной области умирают в возрасте до 50 лет [14, 15, 16].

В настоящее время удаление 90% аденом гипофиза с помощью эндоскопического трансфеноидального доступа. С внедрением в практику расширенных трансфеноидальных эндоскопических доступов стало возможно удаление краниофарингиом и неврином тройничного нерва. Использование эндоскопических эндоназальных доступов подразумевает проведение операции через условно чистую операционную рану. После эндоскопических доступов назальной ликворея возникает в 5–31,6% случаев. Послеоперационная назальная ликворея является основным фактором риска развития менингита – одного из основных и серьезных

осложнений трансфеноидальной хирургии, которое влечет за собой возможные неблагоприятные исходы лечения, увеличение продолжительности пребывания пациента в стационаре и финансовых затрат, частоты неврологических нарушений и летальных исходов [5][6].

С развитием эндоскопической эндоназальной хирургии стали широко применяться расширенные трансназальные доступы. Для хирургических манипуляций стала доступна зона от ольфакторной ямки до краниоцервикального сочленения, т.е. почти все костное основание черепа. Формируемый дефект основания черепа может иметь большую площадь, что значительно увеличивает риск развития назальной ликвореи, которая чревата опасными последствиями в виде менингита. Частота развития назальной ликвореи после удаления аденом гипофиза составляет 0,6—16,7%. [6][5][7]

Существуют несколько способов герметизации дефекта основания черепа с использованием, как ауто-, так и алломатериалов. Сочетание жировой ткани, фрагмента широкой фасции бедра, использование мукопериостального лоскута на питающей ножке считаются основными пластическими материалами, для герметизации и фиксации которых также применяются различные клеевые композиции. Чаще клеевые композиции представляет собой двухкомпонентный фибрин-тромбиновый или синтетический клей [8].

Как правило, фибриновый клей представляет собой препарат крови человека, состоящий из 2 компонентов: фибриногена и тромбина, которые являются факторами свертываемости крови (F1 и FII). Существуют также синтетические на основе полиэтиленгликоля, гидрогеля и цианакрилата. Фибриновый клей является продуктом переработки плазмы человека, и несмотря на проводимый отбор доноров, скрининг заготовленной плазмы крови на специфические маркеры инфекции, вирус и патогенинактивацию, несет риски передачи гемотрансмиссивных инфекций, в частности передачи безоболочечных вирусов, таких как парвовирус В19, которые могут

представлять опасность для беременных женщин (инфицирование плода), и пациентам с иммунодефицитом или повышенным эритропоезом (например, при гемолитической анемии). Однако, существует технология герметизации дефекта основания черепа с использованием аутологичного клея обогащенного тромбоцитами фибрина, изготовленного из собственной крови пациента [9][10][11].

Применение современных медицинских изделий для приготовления и нанесения аутологичного фибринового клея позволяют использовать его эндоскопической трансфеноидальной хирургии. Применение аутологичного фибринового клея имеет ряд преимуществ, являясь полностью биосовместимым, исключает аллоимунизацию. Современные технологии приготовления аутологичного фибринового клея позволяют получить достаточно большой его объем, что позволяет полноценно герметизировать дефект основания черепа. Наличие факторов, которые способствуют быстрой регенерации тканей, имеет большое значение при заживлении аутотрансплантатов в области дефекта основания черепа.

Апробируемый метод герметизации твердой мозговой оболочки и дефектов основания черепа предполагает уменьшение частоты послеоперационной назальной ликвореи и, как следствие, снижение частоты повторных операций, направленных на повторную пластику дефекта основания черепа, и снижение риска развития менингита в послеоперационном периоде.

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

Лечение пациентов с внемозговыми новообразованиями головного мозга с применением новой технологии проводят в рамках утвержденных документов:



- Ст. 32, 35 Федеральный закон РФ от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 31.12.2014) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

- Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 № 931н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нейрохирургия»

Новизна метода заключается в том, что для герметизации дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций будет использован аутологичный клей, приготовленный во время операции из собственной крови пациента. Зарубежные авторы подчеркивают возможность получения аутологичного фибринового клея из крови самого пациента, что позволяет избежать риска иммуномодуляции и супрессии или инфекционной передачи. Процесс приготовления крови с использованием специальных медицинских изделий полностью автоматизирован и контролируется, осуществляется в специальной герметичной камере и позволяет достаточно быстро (в течение 30 минут) и безопасно получить аутологичный клей из крови самого пациента.

В отличие от существующих на сегодняшний день фибриновых и синтетических клеевых композиций, аутологичный клей позволяет избежать риска иммуномодуляции и супрессии или инфекционной передачи.

Как известно, аутологичные трансплантаты взаимодействуют с нормальными анатомическими тканями, стимулируя миграцию фибробластов, и поддерживают до полного восстановления анатомического барьера. Получение и применение обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF) создает возможности более быстрой регенерации. Фибрин с течением времени выделяет факторы роста, включая тканевой фактор роста, защищает внутренние факторы роста от протеолитического распада, увеличивает фибробластовую пролиферацию и последующий коллагеновый синтез. Известно, что факторы роста и фибрин/фибриноген способны стимулировать

фибробластовую пролиферацию и миграцию клеток, что способствует быстрой регенерации тканей, а это имеет большое значение при заживлении аутотрансплантатов в области дефекта основания черепа. Значительное преимущество аутологичного фибринового клея состоит в том, что он является биосовместимым и биоразлагаемым, что позволяет избежать воспаления, реакции на инородное тело или обширного фиброза. Он также способствует ангиогенезу, локальному росту и восстановлению тканей.

Транексамовая кислота как ингибитор фибринолиза, которая является одним из составляющих производственного процесса получения фибринового клея и тромбоцитов, обогащенных фибрином обеспечивает стабильность полученного клея, чего нельзя было достичь при других известных способах получения аутологичных герметиков из крови пациента (аутореципиента).

Учитывая, что аутологичный клей готовится из крови пациента, существуют ограничения для его приготовления:

- 1) Известная гиперчувствительность к транексамовой кислоте (tranexamic acid).

- 2) Обогащенный тромбоцитами фибрин не должен быть использован в тех местах тканей, где он может контактировать с раковыми клетками.

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

Потенциальные риски для пациентов, включенных в исследование связаны с анестезиологическим пособием и проведением оперативного вмешательства:

- возможно развитие воспалительных осложнений в послеоперационном периоде (менингит, остеомиелит, инфекция области хирургической раны)
- возможно ранение сосудисто-нервных структур;
- развитие аллергических и псевдоаллергических реакций на вводимые препараты во время анестезиологического пособия;
- послеоперационной назальной/раневого ликвореи;
- риск развития послеоперационных гематом и интракраниальных кровотечений;
- возможно развитие отека головного мозга;
- в раннем послеоперационном периоде возможно развитие тошноты и рвоты, для купирования которой показано назначение Ондансетрона;
- возможное развитие артериальной гипотензии и гиповолемии;
- развитие после операции гипопитуитарных нарушений (вторичная надпочечниковая недостаточность и вторичного гипотиреоза).

Возможные риски, связанные с данной методикой:

- развитие аллергических и псевдоаллергических реакций

Дополнительные риски, связанные с данной технологией, 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 Yildirim AE, Dursun E, Ozdol C, Divanlioglu D, Nacar OA, Karakoyun O, Eryilmaz A, Belen AD. Using an autologous fibrin sealant in the preventing of cerebrospinal fluid leak with large skull base defect following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Turk Neurosurg* Published Online First: 2013. doi:10.5137/1019-5149.JTN.7750-12.0 Impact Factor 0.963
- 2 Nakayama N, Yano H, Egashira Y, Enomoto Y, Ohe N, Kanemura N,

- Kitagawa J, Iwama T. Efficacy, Reliability, and Safety of Completely Autologous Fibrin Glue in Neurosurgical Procedures: Single-Center Retrospective Large-Number Case Study. *World Neurosurg* 2018;**109**:e819–28. doi:10.1016/j.wneu.2017.10.097 **Impact Factor 2.104**
- 3 Orlando R, Cappabianca P, Tosone G, Esposito F, Piazza M, de Divitiis E. Retrospective analysis of a new antibiotic chemoprophylaxis regimen in 170 patients undergoing endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Surg Neurol* 2007;**68**:145–8. doi:10.1016/j.surneu.2006.10.063 **Impact Factor 1.12**
- 4 Kinaci A, Moayeri N, van der Zwan A, van Doormaal TPC. Effectiveness of Sealants in Prevention of Cerebrospinal Fluid Leakage after Spine Surgery: A Systematic Review. *World Neurosurg* 2019;**127**:567-575.e1. doi:10.1016/j.wneu.2019.02.236 **Impact Factor 2.104**
- 5 Mikhaylov NI, Kalinin PL, Savin IA. Complications after endoscopic endonasal transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Vopr neurokhirurgii Im NN Burdenko* 2018;**82**:105. doi:10.17116/neiro201882061105 **Impact Factor 0.221**
- 6 Taghvaei M, Sadrehosseini SM, Ardakani JB, Nakhjavani M, Zeinalizadeh M. Endoscopic Endonasal Approach to the Growth Hormone–Secreting Pituitary Adenomas: Endocrinologic Outcome in 68 Patients. *World Neurosurg* 2018;**117**:e259–68. doi:10.1016/j.wneu.2018.06.009 **Impact Factor 2.104**
- 7 Gardner PA, Kassam AB, Thomas A, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM. Endoscopic endonasal resection of anterior cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 2008;**63**:36–52. doi:10.1227/01.NEU.0000335069.30319.1E **Impact Factor 4.605**
- 8 Kalinin PL, Fomichev D V, Kutin MA, Kadashev BA, Astaf'eva LI, Shkarubo AN, Alekseev SN, Fomochkina LA. [Endoscopic endonasal surgery of pituitary adenomas (experience of 1700 operations)]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko* 2012;**76**:26–33; discussion 33. **Impact Factor 0.221**
- 9 Schuss P, Hadjiathanasiou A, Klingmüller D, Güresir A, Vatter H, Güresir E. Transsphenoidal pituitary surgery: comparison of two sellar reconstruction techniques and their effect on postoperative cerebrospinal fluid leakage. *Neurosurg Rev* 2018;**41**:1053–8. doi:10.1007/s10143-018-0949-x **Impact Factor 2.73**
- 10 Ågren MS, Rasmussen K, Pakkenberg B, Jørgensen B. Growth factor and proteinase profile of Vivostat® platelet-rich fibrin linked to tissue repair. *Vox Sang* 2014;**107**:37–43. doi:10.1111/vox.12120 **Impact Factor 2.347**

- 11 Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006;24:227–34. doi:10.1016/j.tibtech.2006.02.010 **Impact Factor 11.86**
- 12 Sahni A, Baker CA, Sporn LA, Francis CW. Fibrinogen and fibrin protect fibroblast growth factor-2 from proteolytic degradation. *Thromb Haemost* 2000;83:736–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823272> **Impact Factor 5.824.**
- 13 Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338–45. doi:10.1200/JCO.2007.13.9337 **Impact Factor 44.544**
14. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В, Кутин М.А., Астафьева Л.И. Клинические рекомендации «хирургическое лечение аденом гипофиза». НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, Москва, 2014 г.
15. Хирургическое лечение аденом гипофиза / П. Л. Калинин, М. А. Кутин, Д. В. Фомичев и др. — Москва: Москва, 2020. — 216 с.
16. Калинин П. Л., Фомичев Д. В., Кутин М. А. Эндоскопическая трансфеноидальная хирургия. — Издательство Шико Москва, 2017. — 181 с.

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствие с данным протоколом клинической апробации, приказом МЗ РФ от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом МЗ РФ от 10.07.2015 №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации ( в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом МЗ РФ от 15.11.2012

№ 931н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нейрохирургия».

### III. Цели и задачи клинической апробации

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

Цель исследования: подтвердить клинико-экономическую эффективность метода герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций

Задачи исследования:

1. Оценить безопасность метода герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций

2. Оценить клиническую эффективность метода герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций

3. Оценить клинико-экономическую эффективность метода герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций

4. Оценить влияние применения метода герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея на частоту развития назальной ликвореи и менингита в послеоперационном периоде после эндоскопических трансфеноидальных операций.

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

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

Согласно последним научным данным, применение технологии герметизации дефекта основания черепа при помощи аутологичного фибринового клея после эндоскопического трансфеноидального удаления внемозговых новообразований головного мозга улучшает эффективность лечения данной группы пациентов, снижая частоту послеоперационных осложнений, в первую очередь назальной ликвореи, что предотвращает необходимость проведения повторных операций для осуществления пластики и снижает риск развития менингита в послеоперационном периоде.

Применение фибринового клея в трансфеноидальной хирургии является одним из основных компонентов, используемых для пластики дефекта основания черепа в трансфеноидальной хирургии. Использование

аутологичного фибринового клея имеет ряд преимуществ, являясь полностью биосовместимым, исключает аллоиммунизацию. Современные технологии приготовления аутологичного фибринового клея позволяют получить достаточно большой его объем, что позволяет полноценно герметизировать дефект основания черепа. Наличие факторов, которые способствуют быстрой регенерации тканей, имеет большое значение при заживлении аутотрансплантатов в области дефекта основания черепа.

Результаты зарубежных авторов, использующих данную технологию в повседневной нейрохирургической практике, позволяют считать метод безопасным [4-9].

#### Принцип метода

Аутологичный фибриновый клей изготавливается из собственной крови пациента. Производится забор 120 мл крови пациента, которая затем помещается в стерильный подготовительный модуль. Цикл автоматической обработки крови осуществляется в течение 30 минут. Процессорный блок оснащен специальными датчиками, контролирующими ход процесса и концентрацию фибрина в готовом растворе. По завершению цикла из подготовительного модуля извлекается шприц, содержащий готовый раствор аутологичного фибринового клея. На завершающем этапе операции, после осуществления пластики дефекта основания черепа пластичными материалами эндоназально производится герметизация твердой мозговой оболочки и пластических материалов в области послеоперационного дефекта путем равномерного распыления аутологичного фибринового клея при помощи набора для нанесения фибринового герметика.

**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 оцениваемые параметры клинической апробации:

- Радикальность удаления опухолей, оцениваемая по методике Smith et all [13] по следующей формуле:  $(\text{Объем опухоли до операции мм}^3) - (\text{объем опухоли после операции мм}^3) / (\text{объем опухоли до операции мм}^3)$ .
- Частота развития послеоперационной назальной ликвореи
- Частота развития менингита в послеоперационном периоде

Дополнительные параметры не предусмотрены.

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

В течение двух лет будет проводиться лечение 97 пациентов с внемозговыми

Группа 1 (основная группа) – 97 пациентов с внемозговыми новообразованиями головного мозга в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для применения технологии герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея

Группа 2 (группа сравнения) – 97 пациентов с внемозговыми новообразованиями головного мозга в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для применения классических методов хирургического удаления.

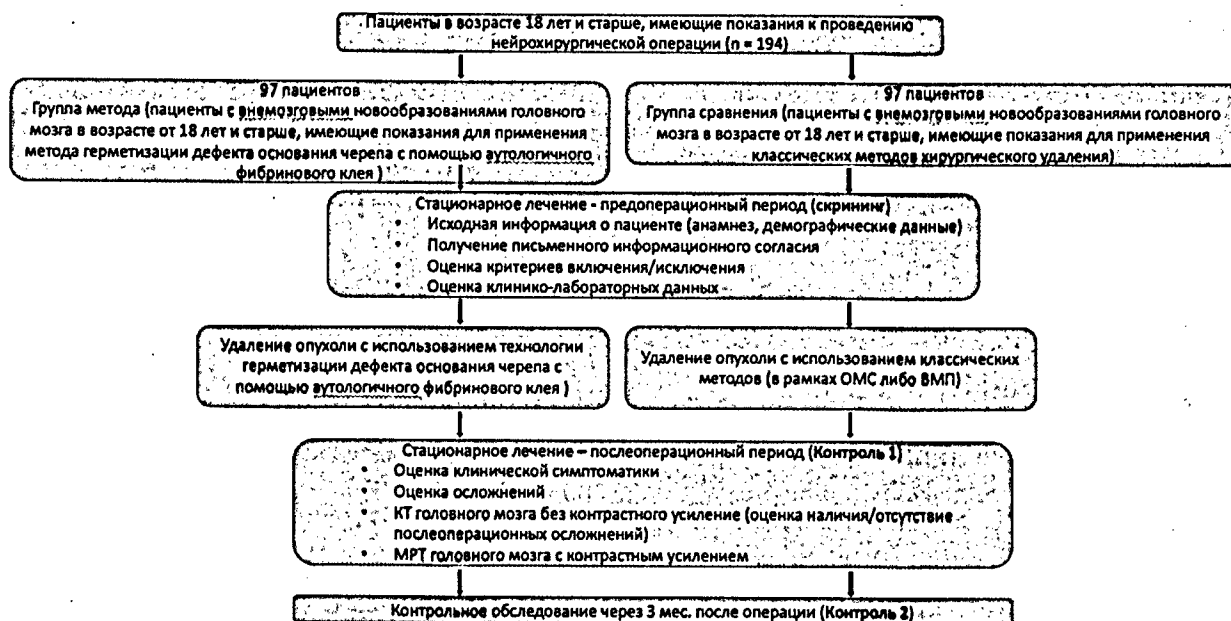
В группу сравнения войдут сопоставимые по клинико-демографическим параметрам пациенты с внемозговыми новообразованиями головного мозга, которые будут оперированы с использованием стандартных нейрохирургических методик. Отличием будет отсутствие использования

технологии герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея

Группа сравнения будет включать с себя 97 пациентов и финансироваться по системе ВМП либо ОМС.

### Дизайн клинической апробации:

#### Проспективное рандомизированное контролируемое исследование



	Скрининг (предоперационный период)	Интраоперационный период	Контроль 1	Контроль 2
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
Удаление опухоли с использованием метода герметизации дефекта основания		x		

череп с помощью аутологичного фибринового клея				
МРТ головного мозга до и после введения контраста	х		х	х
КТ головного мозга с контрастным усилением	х			
Эндоскопия полости носа и околоносовых пазух			х	х
КТ головного мозга без контрастного усиления			х	
Оценка радикальности удаления опухоли		х	х	х
Оценка осложнений			х	х

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

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей* схеме.

**Этап 1.** Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациентов, имеющих показания для применения технологии герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея. Оценка демографических и анамнестических данных, подписание информированного согласия, оценка клинической симптоматики, оценка гормонального статуса (данные анализы не оплачиваются клинической апробацией).

**Этап 2.** Удаление внемозговых новообразований головного мозга и пластика дефекта основания черепа с использованием технологии герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея

**Этап 3.** Послеоперационный период (7 суток). Проведение КТ головного мозга с контрастом в 1 сутки после операции, контрольные МР-исследования в первые 3-е суток после оперативного лечения. Оценка частоты развития послеоперационных осложнений, нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза после удаления гормонально-активных аденом гипофиза (СТГ, ИРФ1, пролактин, ТТГ, свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ), частоты нормализации зрительных нарушений и

глазодвигательных нарушений, эндоскопия полости носа и околоносовых пазух, проведение люмбальных пункция с целью мониторинга послеоперационных инфекционных осложнений (менингита).

**Этап 4.** Контрольные МР-исследования через 3 после операции. Оценка частоты нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза после удаления гормонально-активных аденом гипофиза (СТГ, ИРФ1, пролактин, ТТГ, свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ – клинической апробацией не оплачиваются), частоты нормализации зрительных нарушений и глазодвигательных нарушений, частоты развития послеоперационных осложнений, эндоскопия полости носа и околоносовых пазух.

**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 4 месяцев, что включает в себя предоперационную подготовку, проведение хирургического лечения, консервативную терапию в послеоперационном периоде и катamnестическое наблюдение.

Срок катamnестического наблюдения составит 3 месяцев (1-й контрольный осмотр будет проводиться на 1-3-и сутки после операции; 2-ой контрольный осмотр будет проводиться через 3 мес. после операции). При первом контрольном осмотре радикальность удаления будет оцениваться на основании данных МРТ головного мозга, выполняемой до и после введения контраста, КТ головного мозга без контраста в раннем послеоперационном период для исключения послеоперационных осложнений. Будет проведена оценка частоты нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза после удаления гормонально-активных аденом гипофиза (СТГ, ИРФ1, пролактин, ТТГ, свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ), проводиться эндоскопия полости носа и околоносовых пазух с целью

исключения/подтверждения наличия назальной ликвореи, проведение люмбальных пункций. При 2 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; будет проведена оценка частоты нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза после удаления гормонально-активных аденом гипофиза (СТГ, ИРФ1, пролактин, ТТГ, свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ), динамика осложнений и клинической симптоматики, эндоскопия полости носа и околоносовых пазух для оценки состояния послеоперационной раны а основании черепа.

**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
- Радикальность удаления опухолей, оцениваемая по методике Smith et all [26] по следующей формуле:  $(\text{Объем опухоли до операции мм}^3) - (\text{объем опухоли после операции мм}^3) / (\text{объем опухоли до операции мм}^3)$
- Частота нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза после удаления гормонально-активных аденом гипофиза (СТГ, ИРФ1, пролактин, ТТГ, свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ)
- Наличие послеоперационных осложнений

- Наличие/отсутствие назальной ликвореи в послеоперационном периоде
- Наличие/отсутствие менингита в послеоперационном периоде
- Наличие/отсутствие рецидива или продолженного роста опухоли
- Динамика дооперационных неврологических нарушений

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

**13. Критерии включения и пациентов.**

- в исследование могут быть включены пациенты мужского и женского пола
  - возраст 18 лет и старше
  - наличие с внутримозговых новообразованиями головного мозга (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3), требующие хирургического лечения
  - подписанное информированное согласие на участие в исследовании

**14. Критерии невключения пациентов**

- 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 воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах;

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

- Аллергические реакции на транексамовую кислоту, цитрат натрия, ацетата натрия

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

- отказ от подписания информированного согласия;
- тяжелое состояние пациента в послеоперационном периоде, обусловленное развитием тяжелых диэнцефальных нарушений, требующее нахождение в условиях отделения реанимации более 2 дней;
- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента;
- желание пациента добровольно прекратить участие в клинической апробации;
- нарушения пациентом требований, сформулированных согласно протоколу клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов.

Все пациенты вправе прекратить участие в настоящей клинической апробации в любое время, по любой причине, определенной или неопределенной, и без санкций или потери пользы, которую пациент мог бы иначе получить. Исследователь имеет право прекратить участие пациента в клинической апробации в любое время, если он посчитает, что это необходимо в его интересах. Форма завершения клинической апробации должна быть заполнена для всех пациентов, включенных в апробацию. Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

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

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

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации.



Форма – плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи - стационарная и амбулаторная медицинская помощь.

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

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом МЗ РФ от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

Наименование услуги	Частота	Кратность
Пребывание пациента в двухместной палате	1	9
Удаление новообразований головного мозга с технологией герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея	1	1
Суточное наблюдение реанимационного пациента	1	1
Общий (клинический) анализ крови	1	2
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2
Исследование уровня натрия в крови	1	4
Анализ мочи общий	1	1
Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	1	1
Взятие крови из периферической вены	1	6
Спинномозговая пункция	1	3
Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)	1	3

Исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости	1	3
Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	1	3
Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1	3
Исследование уровня свободного трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови	0,5	1
Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	0,5	1
Исследование тиреотропина сыворотки крови	0,5	1
Исследование уровня соматотропного гормона в крови	0,2	1
Исследование уровня соматомедина С в крови	0,2	1
Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови	0,05	1
Исследование уровня общего тестостерона в крови	0,5	1
Исследование уровня пролактина в крови	0,5	1
Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	1	3
Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга	1	1
Компьютерная томография головы без контрастирования структур головного мозга	1	1
Гистологическое исследование препарата тканей центральной нервной системы и головного мозга	1	1
Иммуногистохимическое исследование материала	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	1	1

Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	1	2
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	1	7
Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки и околоносовых пазух	1	2
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1	2
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,5	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	0,5	2

**18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения.**

Лекарственные препараты:

Наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Амоксициллин + [Клавулановая кислота]	внутривенно	1,2	1	1,2	г	Антибиотикопрофилактика
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	4	1	36	мг	Борьба с отеком головного мозга
Ондансетрон	внутривенно	4	1	4	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
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
Азаметония бромид	внутривенно	50	1	50	мг	Для управляемой артериальной гипотензии
Желатин	внутривенно	500	1	500	мл	Профилактика гиповолемии
Гидрокортизон	перорально	10	2	80	мг	Вторичная надпочечниковая недостаточность
Левотироксин натрия	перорально	50	1	300	мкг	гипотиреоз

\*препараты Мидазолам, Пропофол будут назначены врачом-анестезиологом для проведения наркоза во время оперативного вмешательства.

Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в т.ч. способ введения), применение лекарственных средств должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом.

#### Медицинские изделия

Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
Блок обработки видеоизображений для эндоскопа	1	Визуализация процесса проведения оперативного вмешательства
Система эндоскопической визуализации	1	Визуализация процесса проведения оперативного вмешательства
Эндоскоп (Нейроскоп оптический жесткий,	1	Удаление опухоли под

многократного использования)		эндоскопическим контролем
Набор для биохимического получения и нанесения фибринового герметика, эндоскопический	97	Приготовление биохимическим путем и последующей подачи аутологичного фибринового герметика к месту вмешательства во время эндоскопической хирургической процедуры (для запечатывания утечек воздуха, склеивания тканей).

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

- Радикальность удаления опухолей, оцениваемая по методике Smith et all [13] по следующей формуле:  $(\text{Объем опухоли до операции мм}^3) - (\text{объем опухоли после операции мм}^3) / (\text{объем опухоли до операции мм}^3)$ :
  - Тотальное удаление – нет остатков опухоли по данным МРТ головы с контрастом,
  - Субтотальное удаление – объем неудаленной части опухоли не превышает 30% от первоначального,
  - Парциальное удаление – удалено менее 70 % объема первоначальной опухоли
- Увеличение частоты нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза после удаления гормонально-активных аденом гипофиза (СТГ, ИРФ1, пролактин, ТТГ, свТ3, свТ4, кортизол, АКТГ)
- Снижение частоты назальной ликвореи, подтвержденная эндоскопией полости носа и околоносовых пазух

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Снижение частоты развития послеоперационного менингита

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

Динамическое наблюдение будет включать клинико-инструментальное обследование на базе медицинского учреждения, где будет проводиться клиническая апробация, до, в раннем послеоперационном периоде, через 3 и 6 месяцев после оперативного лечения.

Анализ результатов лечения будет оцениваться с помощью данных визуализирующих методов исследования.

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Радикальность операции	Радикальность удаления опухолей, оцениваемая по методике Smith et all [13] по следующей формуле: (Объем опухоли до операции мм <sup>3</sup> ) – (объем опухоли после операции мм <sup>3</sup> )/(объем опухоли до операции мм <sup>3</sup> ): о Тотальное удаление – нет остатков опухоли по данным МРТ головы с контрастом, о Субтотальное удаление – объем	Тотальное удаление не менее чем у 70% пациентов	После операции, через 3 и 6 мес. после операции

	неудаленной части опухоли не превышает 30% от первоначального, о Парциальное удаление – удалено менее 70 % объема первоначальной опухоли		
Частота нормализации повышенного уровня тропных гормонов гипофиза	Оценка уровня повышенных гормонов согласно нормам лаборатории.	Нормализация гормонов не менее чем у 80% пациентов	1 сутки после операции, через 3 и 6 мес. после операции
Снижение частоты развития послеоперационных осложнений	Количественная оценка послеоперационных осложнений	Количественное снижение послеоперационных осложнений по сравнению с контрольной группой	7 сутки после операции, через 3 и 6 мес. после операции
Снижение частоты назальной ликвореи в послеоперационном периоде	Осмотр ЛОР, эндоскопия полости носа и околоносовых пазух	Количественное снижение послеоперационной назальной ликвореи по сравнению с контрольной группой	7 сутки после операции
Снижение частоты менингита в послеоперационном периоде	Оценка наличия/отсутствия менингеальных знаков. сочетание и отрицательная динамика по следующим лабораторным диагностическим критериям: положительный посев ликвора, наличие бактерий в	Количественное снижение послеоперационного менингита по сравнению с контрольной группой	7 сутки после операции

	нативном мазке ликвора, окрашенном по Граму, наличие ДНК патогенов при полимеразной цепной реакции; повышение концентрации лактата в ликворе более 4 ммоль/л; повышение уровня цитоза и снижение концентрации глюкозы в ликворе (менее 40% от концентрации глюкозы крови)		
--	--	--	--

## VIII. Статистика

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

Будут использованы методы параметрической и непараметрической статистики, многофакторный анализ в виде логистической регрессии. Различия между статистическими величинами будут считаться статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

**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.**

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения



клинического ответа 95% в группе вмешательства и 80% в группе сравнения), 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 194 пациентов (по 97 человек в каждой группе).

По предварительным результатам статистической обработки данных за 2023-2024 гг, если не будет достигнут требуемый уровень статистической мощности (90%), объем выборки в группах будет уточнен при помощи математической формулы и установленных в эксперименте значений дисперсии признака. В этом случае, для окончательного расчета объема выборки в группах будет использована формула, приведенная в статье [Койчубеков Б.К. и соавт. Определение размера выборки при планировании научного исследования. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №4, 2014, с.71-74].

На 2023 год планируется проведение лечения 47 пациентам с использованием апробируемой технологии.

На 2024 год планируется проведение лечения 50 пациентам с использованием апробируемой технологии.

На 2025 год планируется катамнестическое наблюдение (контрольный осмотр через 3 мес. после операции).

## **IX. Нормативы финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.**

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

## 25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации.

Наименование	Цена, руб.	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Частота применения	Кратность процедуры	Стоимость, руб.
Амоксициллин+[Клав улановая кислота]	171,91	1,2	1	1,2	г	1	х	171,91
фибриноген, тромбин	6365,32	1	1	1	см	1	х	6365,32
Транексамовая кислота	126,24	1200	1	1200	мг	1	х	126,24
Дексаметазон	11,00	4	1	36	мг	1	х	99,00
Ондансетрон	129,40	4	1	4	мг	1	х	129,40
Атропин	2,42	0,6	1	0,6	мг	1	х	2,42
Клемастин	27,80	2	1	2	мл	1	х	27,80
Лорноксикам	127,65	8	1	40	мг	1	х	638,25
Мидазолам	31,90	5	1	5	мг	1	х	31,90
Пропофол	105,64	500	1	500	мг	1	х	105,64
Рокурония бромид	122,83	50	1	50	мг	1	х	122,83
Азаметония бромид	171,12	50	1	50	мг	1	х	171,12
Желатин	222,40	500	1	500	мл	1	х	222,40
Гидрокортизон	3,62	10	2	80	мг	1	х	28,96
Левотироксин натрия	0,55	50	1	300	мкг	1	х	3,30
Набор для	67000,0	х	х	х	х	1	1	67000,0

биохимического получения и нанесения фибринового герметика, эндоскопический	0							0
Пребывание пациента в двухместной палате	8500,00	x	x	x	x	1	8	68000,00
Удаление новообразований головного мозга с технологией герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея	260000,00	x	x	x	x	1	1	260000,00
Суточное наблюдение реанимационного пациента	15000,00	x	x	x	x	1	1	15000,00
Общий (клинический) анализ крови	1300,00	x	x	x	x	1	2	2600,00
Анализ крови биохимический общетерапевтический	2600,00	x	x	x	x	1	2	5200,00
Исследование уровня натрия в крови	350,00	x	x	x	x	1	4	1400,00
Анализ мочи общий	1200,00	x	x	x	x	1	1	1200,00
Определение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови	560,00	x	x	x	x	1	1	560,00
Взятие крови из периферической вены	200,00	x	x	x	x	1	6	1200,00
Спинальная пункция	16000,00	x	x	x	x	1	3	48000,00
Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)	1400,00	x	x	x	x	1	3	4200,00
Исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости	260	x	x	x	x	1	3	780
Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	260	x	x	x	x	1	3	780
Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости на аэробные и	3800,00	x	x	x	x	1	3	11400,00

факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы								
Исследование уровня свободного трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови	650,00	x	x	x	x	0,5	1	325,00
Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	650,00	x	x	x	x	0,5	1	325,00
Исследование тиреотропина сыворотки крови	650,00	x	x	x	x	0,5	1	325,00
Исследование уровня соматотропного гормона в крови	650,00	x	x	x	x	0,2	1	130,00
Исследование уровня соматомедина С в крови	1270,00	x	x	x	x	0,2	1	254,00
Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови	1300,00	x	x	x	x	0,05	1	65,00
Исследование уровня общего тестостерона в крови	650,00	x	x	x	x	0,5	1	325,00
Исследование уровня пролактина в крови	650,00	x	x	x	x	0,5	1	325,00
Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	16000,00	x	x	x	x	1	3	48000,00
Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга	7000,00	x	x	x	x	1	1	7000,00
Компьютерная томография головы без контрастирования структур головного мозга	5000,00	x	x	x	x	1	1	5000,00
Гистологическое исследование препарата тканей центральной нервной системы и головного мозга	14000,00	x	x	x	x	1	1	14000,00
Иммуногистохимическое исследование материала	17000,00	x	x	x	x	1	1	17000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга	4000,00	x	x	x	x	1	1	4000,00


первичный								
Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	4000,00	x	x	x	x	1	2	8000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога первичный	4000,00	x	x	x	x	1	1	4000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	4000,00	x	x	x	x	1	1	4000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	4000,00	x	x	x	x	1	7	28000,00
Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки и околоносовых пазух	2500,00	x	x	x	x	1	2	5000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	4000,00	x	x	x	x	1	1	4000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	4000,00	x	x	x	x	1	2	8000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	4000,00	x	x	x	x	0,5	1	2000,00
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	4000,00	x	x	x	x	0,5	2	4000,00
Итого:								659 640,5

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 659,641 тыс.руб. Планируемое количество случаев клинической апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) – 97. Общая стоимость апробации составит 63 985, 177 тыс. руб.

В том числе в 2023 году — 47 случаев клинической апробации на сумму 31 003,127 тыс. руб., в 2024 году — 50 случаев клинической апробации на сумму 32 982,050 тыс. руб.

№ 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	362,803
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	178,103
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)	118,735
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	87,206
<b>ИТОГО</b>		<b>659,641</b>

Директор ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России  
член-корреспондент РАН, профессор



Д.Ю. Усачев

Дата:



М.П.









Конфиденциально

Нарушения	Степень тяжести		
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Гипокортицизм			
Гипотиреоз			
Гипогонадизм			

- нужное отметить ✓

**Суммарная оценка зрительных нарушений:**

Норма	
Легкая степень	
Средняя степень	
Тяжелая степень	
Амавроз	

- нужное отметить ✓

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД**

**Оценка гормонального статуса (референсные значения):**

Гормон	Норма	Значение
• Пролактин	59-619 мкМЕ/мл	
• СТГ	< 1 нг/мл	
• ИРФ1	21-30 лет 116.5 - 343.5 31-40 112 - 295.5 41-50 97.5 - 259.5 51-60 84 - 231.5 61-70 72 - 206 71-80 61.5 - 182.5	
• ТТГ	0.40-4.00 мЕ/L	
• Св.Т4	11.5-22.7 pmol/L	
• Кортизол	119-618 нмоль/л	

**Оценка гипопитуитарных нарушений:**

Нарушения	Степень тяжести		
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Гипокортицизм			
Гипотиреоз			
Гипогонадизм			

- нужное отметить V

**Суммарная оценка зрительных нарушений:**

Норма	
Легкая степень	
Средняя степень	
Тяжелая степень	
Амавроз	

- нужное отметить V

**Оценка радикальности удаления опухоли:**

Конфиденциально

Тотальное	
Субтотальное	
Парциальное	

- нужное отметить ✓

**Наличие интра-/ послеоперационных осложнений:**

Вид осложнения	Время возникновения	Динамика симптомов

**Наличие послеоперационной назальной ликвореи**

- да  
 нет

**Наличие послеоперационного менингита**

- да  
 нет

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД – 3 мес. после операции**

**Оценка гормонального статуса (референсные значения):**

Гормон	Норма	Значение
• Пролактин	59-619 мкМЕ/мл	
• СТГ	< 1 нг/мл	
• ИРФ1	21-30 лет 116.5 - 343.5 31-40 112 - 295.5 41-50 97.5 - 259.5 51-60 84 - 231.5 61-70 72 - 206 71-80 61.5 - 182.5	
• ТТГ	0.40-4.00 мЕ/L	
• Св.Т4	11.5-22.7 pmol/L	
• Кортизол	119-618 нмоль/л	

**Оценка гипопитуитарных нарушений:**

Нарушения	Степень тяжести		
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Гипокортицизм			
Гипотиреоз			
Гипогонадизм			

- нужное отметить V

**Суммарная оценка зрительных нарушений:**

Норма	
Легкая степень	
Средняя степень	
Тяжелая степень	
Амавроз	

- нужное отметить V

Конфиденциально

**Оценка радикальности удаления опухоли:**

Тотальное	
Субтотальное	
Парциальное	

- нужное отметить ✓

**Наличие послеоперационных осложнений:**

Вид осложнения	Время возникновения	Динамика симптомов

## 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 «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.	
3.	Название метода клинической апробации	Метод герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций	
4.	Профиль медицинской помощи	Нейрохирургия	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	97	
6.	Срок проведения клинической апробации	3 года – 2023 – 2025 гг.	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	659 641 руб.	
<b>8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u></b>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической	Поддержать	Отклонить

	апробации		
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" 02 2022 г.

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 дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации «Метод герметизации дефекта основания черепа с помощью аутологичного фибринового клея у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области (МКБ-10: аденомы гипофиза D35.2, краниофарингиомы D35.3) после эндоскопического трансфеноидального удаления по сравнению с классической методикой пластики дефекта основания черепа после эндоскопических трансфеноидальных операций» на официальном сайте Министерства здравоохранения в сети «Интернет».

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



 Д.Ю. Усачев