

## Протокол клинической апробации метода 2D/3D МР Спектроскопии

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

1	Название предполагаемого к проведению клинической апробации метода	Метод мультिवоксельной 2D/3D протонной магнитно-резонансной спектроскопии в нейрохирургической клинике.
2	Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации,	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-Исследовательский институт Нейрохирургии имени академика Н.Н.Бурденко» министерства Здравоохранения Российской Федерации. 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул. Д.16
3	ФИО и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации	Пронин Игорь Николаевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики к.м.н. Туркин А.М.

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

### **4. Аннотация метода**

Метод магнитно-резонансной спектроскопии зарегистрирован под номером ФСЗ 2010/07197.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) позволяет неинвазивно получить информацию о химическом составе тканей и предоставляет возможность определить концентрации присутствующих в ткани химических веществ, играющих значительную роль в нормальном функционировании организма и при патологических процессах. Протонная одновоксельная МРС широко применяется в нейрохирургической клинике для диагностирования большинства заболеваний головного мозга, таких как, гипоксия, травма, метаболические и митохондриальные нарушения, воспалительные и объемные заболевания: (Ж. Диагн. Нейрорадиология, 2007). Сегодня в клиническую практику стала входить не только одновоксельная, но и 2D и 3D протонная МР- спектроскопия(МРС), которая является источником важнейшей информации для диагностики нейрохирургических поражений, таких как опухоли мозга, разграничение первичных и вторичных опухолевых поражений, дифференциальная диагностика продолженного роста опухолей мозга после лечения с лучевыми изменениями, и оценке границ инфильтративного роста опухолевых клеток в области перитуморального отека. Отличить лучевой некроз или псевдопрогрессию опухоли от ее продолженного роста – непростая задача для нейрорадиолога. Под действием противоопухолевой терапии происходят нарушения ГЭБ, такие же, как при отеке и при псевдопрогрессии, что затрудняет обнаружение продолженного роста опухоли. МР-спектроскопия, наряду с визуальными характеристиками –картами распространения метаболитов,, дает нейрорадиологам количественные оценки метаболического гомеостаза.

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

Магнитно-резонансная мультивоксельная спектроскопия по водороду является дополнительной и уточняющей методикой, позволяющей неинвазивно изучать изменения метаболизма головного мозга при опухолях на биохимическом уровне, а так же одномоментно получать сведения о метаболизме в окружающих тканях, а так же в неизменном мозговом веществе. Имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе сведения по применению 2D/3D МР-спектроскопии в нейровизуализации малочисленны. В этих работах на небольшом клиническом материале рассматриваются лишь отдельные вопросы применения 2D/3D МР-спектроскопии в диагностике неопухолевых и опухолевых заболеваний головного мозга. Также не оценены возможности метаболического картирования опухолей головного мозга и информативность МР-спектроскопии по водороду в определении степени злокачественности опухолей головного мозга. Значительной противоречивостью характеризуются также сведения о роли и

месте МР-спектроскопии в комплексе лучевых исследований больных нейроонкологического профиля в предоперационном периоде.

Появление мультисрезовой методики, сможет существенно повысить диагностическую эффективность МР-спектроскопии при опухолях и прочих заболеваниях головного мозга. Однако, эти исследования являются только первыми шагами в использовании новой методики при решении конкретных клинических задач. Таким образом, все вышеизложенное обуславливает высокую актуальность целенаправленного изучения диагностических возможностей МР-спектроскопии по водороду в нейроонкологии. Требуют разработки и уточнения вопросы методики, семиотики и применения МР-спектроскопии по водороду у больных опухолями головного мозга в предоперационной диагностике, сопоставления данных МР-спектроскопии с гистологическим типом опухоли и степенью злокачественности глиальных опухолей. Методика мультисрезовой и мультисрезовой спектроскопии значительно сокращает время обследования пациента, что актуально в экономическом плане.

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

На сегодняшний день метод МР-спектроскопии является единственным способом неинвазивно провести исследование обмена веществ биологических жидкостей и внутренних органов в отличие от лабораторные методы исследования, требующих инвазивного вмешательства (взятие образца). Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет диагностировать заболевания на самых ранних этапах развития. Также очень широко исследуют информативность МР-спектроскопии при оценке метаболических нарушений и дегенеративных поражений белого вещества головного мозга. Мультисрезовая 2D/3D спектроскопия является переходным этапом к спектроскопии всего головного мозга (WholeBrain MRCI). Обработка данных мультисрезовой спектроскопии даёт возможность построить параметрическую карту среза, на которой концентрация определенного метаболита отмечена цветом и визуализировать распределение метаболитов в срезе. Мультисрезовая спектроскопия является предпочтительным методом исследования при внутричерепных опухолях. Ее преимуществом перед односрезовой спектроскопией является наложение цветных карт метаболитов или их соотношений на достаточно большой по размерам участок мозга, включающий не только зону опухоли, но и противоположное полушарие, что делает возможным прямое сравнение опухоли и неизмененных участков мозга.

#### **7 Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения методов для пациентов.**

Риски, осложнения и противопоказания мультисрезовой протонной 2D/3D спектроскопии ограничиваются списком осложнений и противопоказаний стандартной для магнитно-резонансной томографии. Дополнительные риски, осложнения и противопоказания методики отсутствуют.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов / изданий, их импакт-фактор).

**1.** Mapping of brain macromolecules and their use for spectral processing of 1H-MRSI data with an ultra-short acquisition delay at 7T.

Považan M<sup>1</sup>, Hangel G<sup>2</sup>, Strasser B<sup>2</sup>, Gruber S<sup>2</sup>, Chmelik M<sup>1</sup>, Trattinig S<sup>1</sup>, Bogner W<sup>3</sup>. Neuroimage. 2015 Jul 22;121:126-135. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.042. **(Импакт-фактор 6.608)**

**2.** Whole Brain 1H-Spectroscopy: A Developing Technique for Advanced Analysis of Cerebral Metabolism. Ding XQ<sup>1</sup>, Lanfermann H. Clin Neuroradiol. 2015 Jul 9.

**3.** Magnetic resonance spectroscopy and imaging on fresh human brain tumor biopsies at microscopic resolution.

Martínez-Bisbal MC<sup>1</sup>, Martínez-Granados B, Rovira V, Celda B, Esteve V. Anal Bioanal Chem. 2015 Jun 30.

**4.** Discrete Wavelet Transform Based Whole-Spectral and Sub-Spectral Analysis for Improved Brain Tumour Clustering using Single Voxel MR Spectroscopy.

Yang G, Nawaz T, Barrick T, Howe F, Slabaugh G. IEEE Trans Biomed Eng. 2015 Jun 22.

**5.** Brain Magnetic Resonance Spectroscopy Findings in the Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy (SMART) Syndrome.

Gómez-Cibeira E<sup>1</sup>, Calleja-Castaño P, Gonzalez de la Aleja J, Sierra-Hidalgo F, Ruiz Morales J, Salvador-Alvarez E, Ramos-Gonzalez A.

J Neuroimaging. 2015 Feb 19. doi: 10.1111/jon.12227. **(Импакт-фактор 6.608)**

**6.** The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. Sibtain NA<sup>1</sup>, Howe FA, Saunders DE. Clin Radiol. 2007 Feb;62(2):109-19.

**7.** Brain creatine elevation and N-Acetylaspartate reduction indicates neuronal dysfunction in the setting of enhanced glial energy metabolism in a macaque model of neuroAIDS.

Ratai EM<sup>1</sup>, Annamalai L, Burdo T, Joo CG, Bombardier JP, Fell R, Hakimelahi R, He J, Lentz MR, Campbell J, Curran E, Halpern EF, Masliah E, Westmoreland SV, Williams KC, González RG. Magn Reson Med. 2011 Sep;66(3):625-34. doi: 10.1002/mrm.22821. Epub 2011 Mar 4.

**(Импакт-фактор 3,724)**

**8.** Choline and creatine are not reliable denominators for calculating metabolite ratios in acute ischemic stroke. Muñoz Maniega S<sup>1</sup>, Cvorovic V, Armitage PA, Marshall I, Bastin ME, Wardlaw JM. Stroke. 2008 Sep;39(9):2467-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.507020. Epub 2008 Jul 10.

**9.** Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. Sostman HD<sup>1</sup>, Charles HC. Invest Radiol. 1990 Sep;25(9):1047-50. **(Импакт-фактор 6,38)**

**10.** Pre-operative localized in vivo proton spectroscopy in cerebral tumors at 4.0 Tesla--first results.

Langkowski JH<sup>1</sup>, Wieland J, Bomsdorf H, Leibfritz D, Westphal M, Offermann W, Maas R. Magn Reson Imaging. 1989 Sep-Oct;7(5):547-55. **(Импакт-фактор 6,38)**

**11.** Диагностическая нейрорентгенология. В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. Москва, ИП «Андреева Т.М.» 2006, 1327с.

**12.** Нейровизуализация: избранные статьи (2000-2007). Под ред. В.Н. Корниенко, И.Н. Пронина. Москва, ИП «Андреева Т.М.», 2008, 256с.

**9. Другие сведения, связанные с разработкой метода отсутствуют.**

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

10. Цель - опробовать технологию метода мультивоксельной 2D/3D протонной спектроскопии для внедрения в нейрохирургическую практику.

#### Задачи:

1. Разработать протокол 3D МРС исследования для клинического применения
2. Составить алгоритм обработки данных МРС с построением распределения отдельных метаболитов (карты) и методику совмещения данных МРС(карт) с анатомическими структурными данными.
3. Составить таблицу значений для пиков основных метаболитов Гм, в норме и при опухоли.
4. Получить по данным гомеостаза метаболитов количественные диагностические критерии для диф. диагностики опухолей, а также для разграничения области опухолевого роста и вазогенного отека в перитуморальной зоне..
5. Разработать клинические рекомендации по использованию метода в учреждениях здравоохранения

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

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

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) - метод позволяющий определить биохимические изменения тканей при различных заболеваниях. Магнитно-резонансные спектры отображают процессы метаболизма.

Протонная МР-спектроскопия основана на «химическом сдвиге» - отличие резонансных частот протонов, входящих в состав различных химических соединений. Единица измерения «химического сдвига» - миллионная доля (ppm).

Основные метаболиты и соответствующие им значения химического сдвига, пики которых определяются *in vivo* в протонном МР-спектре в поле 1,5-3,0 Тл [1-5].

- NAA - N-ацетиласпартат (2,0 ррт);
- Cho - холин (3,2 ррт);
- Cr - креатин (3,03 и 3,94 ррт);
- ml - миоинозитол (3,56 ррт);
- Glx - глутамат и глутамин (2,1-2,5 ррт);
- Lac - лактат (1,32 ррт);
- Lip - липидный комплекс (0,8-1,2 ррт).

В МР-спектроскопии применяется два основных метода одновоксельная и мультивоксельная спектроскопия. При одновоксельной МР-спектроскопии для анализа выбирают только один участок (воксел) мозга. При мультивоксельной МР-спектроскопии возможен выбор нескольких вокселей сразу. В результате исследований при помощи мультивоксельной и мультисрезовой МРС, проведенных в НИИ нейрохирургии им.Н.Н.Бурденко, уже получены пилотные данные о характеристиках метаболитов в исследованных опухолях головного мозга, а так же построены параметрические карты по метаболитам.

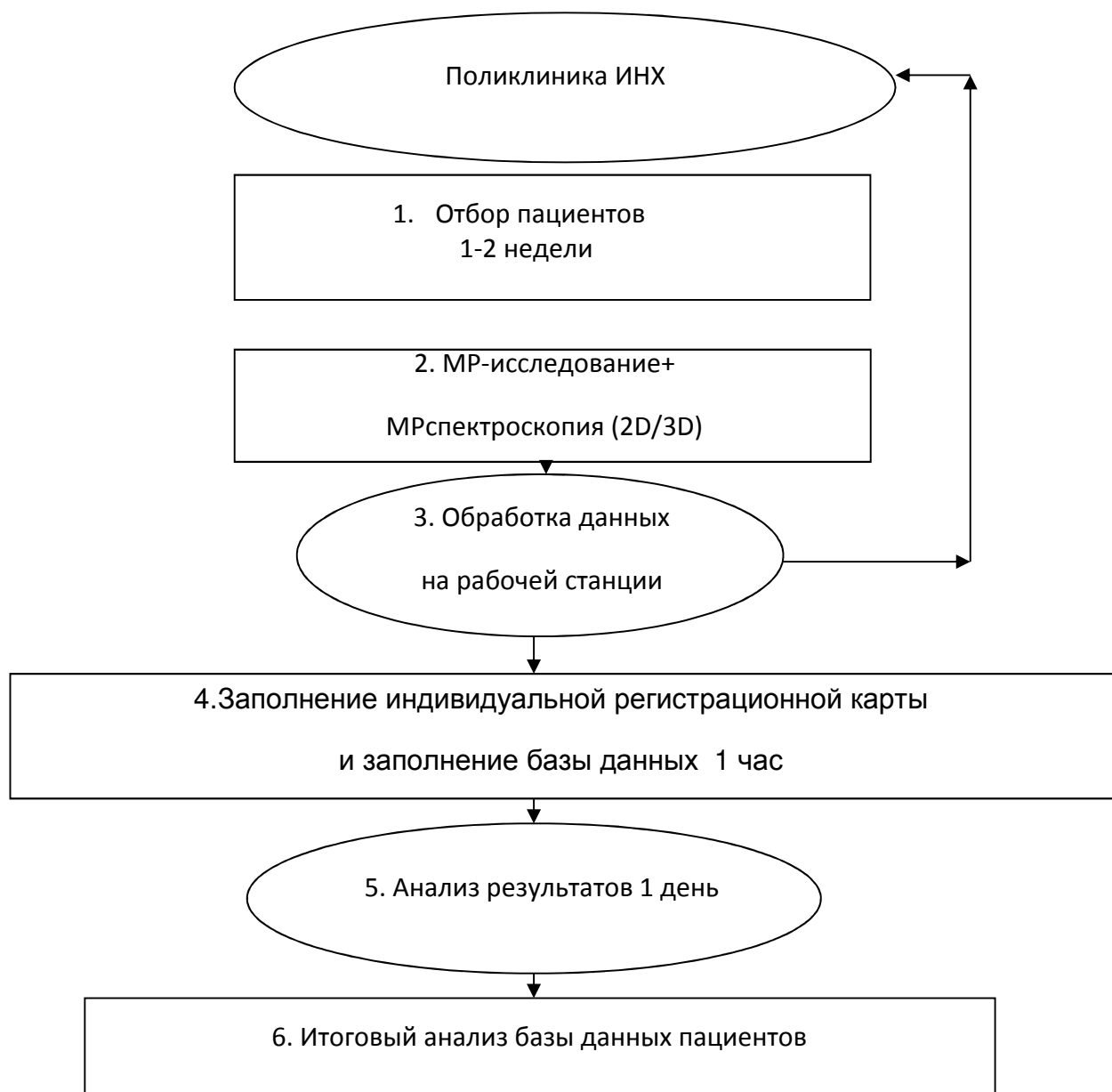
## **12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

### **12.1 Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;**

#### **Основные исследуемые параметры:**

- NAA - N-ацетиласпартат
- Cho - холин
- Cr - креатин
- ml - миоинозитол
- Glx - глутамат и глутамин
- Lac - лактат
- Lip - липидный комплекс
- Отношение метаболитов NAA/Cho; Cho/Cre; Loip-Lac/NAA
- Измерение метаболитов в разных участках головного мозга, в том числе в ткани опухоли, окружающей ткани (перитуморального отека)

## 12. 2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);



## 12. 3 Описание метода, инструкции по его проведению, иное:

Проведение Магнитно-Резонансного 3D спектроскопического исследования состоит из нескольких этапов. Был разработан алгоритм проведения такого исследования.

Он состоит из нескольких основных этапов:

- Совмещение координат томографа с исследуемым мозгом;

- Калибровка каналов катушек;
- Получение анатомических данных с помощью программ:

Loc

Calibration asset

Spectro LOC (T2 – 2D, T2 CUBE - 3D)

SV probe (TR 35,144)

PROBE 2D

HOS PROBE3D

HOS WB HRBRAIN

- Выбор области сатурации;
- Получение данных
- Построение спектральных карт метаболитов и спектров

**12. 4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен:**

Планируется однократное участие пациента в клиническом исследовании с 1.9.15г по 30.05.2017г.

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

### **13. Критерии включения**

Мужчины и женщины в возрасте от 15 до -50 лет, направленные на хирургическое/радиохирургическое лечение и контрольная группа без органической патологии вещества головного мозга, подписавшие информированное добровольное согласие на обследование.

### **14. Критерии невключения**

Возраст менее 15 лет или более 50 лет, отсутствие гистологической верификации, а так же предшествующие оперативные вмешательства, химио-радиолечение.

### **15. Критерии исключения**

Наличие магнитных имплантов, брекетов, клипс и тп, необходимость анестезиологической поддержки, отказ от подписания информированного согласия



## **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):**

Магнитно-резонансные томографические исследования на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3Т

#### **Расчет стоимости исследования**

1. МРТ-исследование, обзорное, до и после введения контрастного вещества.
2. Sag T2 CUBE последовательность;
3. Дополнительная последовательность DWI;
4. Дополнительная последовательность 3D SPGR;
5. Спектроскопия мультिवоксельная 2D;
6. Спектроскопия мультिवоксельная 3D;
7. Запись данных на CD –диск;
8. Консультация невролога;
9. Консультация нейрохирурга;
10. Консультация рентгенолога;

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

Пациентам, с наличием опухоли головного мозга при МРТ исследовании будет вводиться контрастный препарат. Список возможных, контрастных препаратов, используемых в НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко приведен в таблице.

<b>№ п/п</b>	<b>Код</b>	<b>Анатомо-терапевтическо-химическая классификация</b>	<b>Наименование лекарственного препарата</b>	<b>Частота применения</b>	<b>Средне курсовая доза</b>	<b>Ед. измерения</b>
--------------	------------	--	--	---------------------------	-----------------------------	----------------------

1.	V08CA	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадобутрол	1	15	мл
2.	V08CA	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадоверсетамид	1	15	мл
3.	V08CA08	Магнитно-резонансные контрастные средства	Гадобеновая кислота	1	15	мл

## **VII. Оценка эффективности метода**

### **19. Перечень показателей эффективности**

**Эффективность оценивается по способности метода выявить нарушение метаболизма в тканях головного мозга при опухолевом поражении (повышение пика Cho, снижение пика NAA). Основные показатели эффективности метода мультिवоксельно протонной 2D/3D спектроскопии:**

NAA, Cho, Cr, ml, Glx, Lac, Lip

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

1. Корреляция с результатами хирургического удаления
2. Корреляция с гистологическим исследованием.

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

Данные исследований будут заноситься общую базу данных, на бумажный и электронный носители в течении трех лет. Анализ данных будет производиться на последнем этапе клинической апробации.

## **VIII. Статистика**

### **22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов**

**клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.**

Данные обследования и результатов лечения всех пациентов будут занесены в электронную базу данных. Статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования будут выполнены с использованием программы Excel и прикладных статистических пакетов STATISTICA 6.0, 8.0 for Windows. Расчет будет проведен для относительных, абсолютных и ранговых величин. Данные статистического анализа: минимальные и максимальные значения, средние значения, ошибки средних, медианы, стандартные отклонения, 10% и 90% перцентили, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, уровни статистической значимости будут занесены в таблицы. Для выявления статистической достоверности различий между измерениями в зонах интереса справа и слева у пациентов и контрольных объектов будет применяться t-критерий Стьюдента, различия в группах будут определены при помощи критерия однородности  $\chi^2$ , а также критерия однородности Wilcoxon (различия будут признаваться существенными при  $p < 0,05$ ). Для определения пограничного уровня (Cut off) измеряемых параметров применяется анализ оперативных характеристик.

**23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов. Включая расчеты для обоснования.**

Для получения высокой статистической значимости получаемых результатов при апробации планируется создание однородных, репрезентативных групп пациентов.

Нозологии	2015год	2016год	2017год	Общее кол-во
Глиомы (G I-II)	10	20	20	50
Глиомы (GIII-IV)	10	20	20	50
Метастазы	10	20	20	50
Менингиомы	10	20	20	50
Без орг/патологии	5	10	10	25

ИТОГО	45	90	90	225
-------	----	----	----	-----

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета объема 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. Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.**

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 44,00 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 225. Общая стоимость апробации составит 9900,00 тыс. руб.

В том числе в 2015 году – 45 пациентов на сумму 1980,00 тыс. руб., в 2016 году – 90 пациентов на сумму 3960,00 тыс. руб., в 2017 году – 90 пациентов на сумму 3960,00 тыс. руб.

### **Расчет метода мультिवоксельной 2D/3D протонной магнитно-резонансной спектроскопии в нейрохирургической клинике.**

<b>Наименование затрат</b>	<b>Сумма (тыс. руб.)</b>
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием	22,00

медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
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	8,8
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	нет
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)	13,2
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	нет
<b>Итого:</b>	<b>44,00</b>

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



*A.A. Potapov*  
А.А. ПОТАПОВ

14.08.2015г.