

208-17-8

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	ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	ул. Льва Толстого дом 6-8 Санкт-Петербург, Россия, 197022
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7(921)953-06-02 karpova68@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода лазерной термодеструкции церебральных глиом (малоинвазивная инновационная технология)
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	40

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Ректор ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова
академик РАН

«6» февраля 2018 г.



[Signature]
С.Ф. Багненко

2018-17-8

**Протокол клинической апробации,
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный номер _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к клинической апробации метода профилактики, диагностики лечения и реабилитации (далее метод)

«Клиническая апробация метода лазерной термодеструкции церебральных глиом (малоинвазивная инновационная технология)»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода лечения:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

Проректор по научной работе д.м.н., профессор Полушин Ю.С.

Проректор по лечебной работе д.м.н. О.А. Гриненко

II. Обоснование клинической апробации

4. Аннотация метода

Лазерная термоабляция опухолей головного мозга – это термическое разрушение опухоли, возникающее вследствие облучения её лазерным лучом. Применяемое в настоящем методе оказания медицинской помощи лазерное излучение с длиной волны 970 нм адсорбируется в опухоли молекулами хромофорами - водой и гемоглобином. В результате световая энергия преобразуется в тепловую, что приводит к нагреву опухолевой ткани выше 70 °С и к ее гибели. Для этого тонкое световолокно, диаметром 1.3 мм подводится к опухоли и осуществляется ее облучение по заранее спланированным зонам, чтобы охватить максимальный объем опухоли. Используется излучение мощностью 1.8-2.0 Вт, доставляя на одну зону в опухоли энергию в количестве 80-120 Дж.

МРТ или МСКТ головного мозга пациента перед операцией устанавливается в компьютер нейронавигатора и формируется план зон для термоабляции. Во время операции, используя нейронавигатор, хирург через фрезевое отверстие осуществляет биопсию опухоли. На границе опухоли и функционально важной зоны мозга для контроля устанавливается датчик, измеряющий температуру и внутричерепное давление. Используя ориентацию в режиме реального времени, к поверхности опухоли подводится световолокно и с помощью хирургического лазерного аппарата осуществляется по зональному облучению новообразования. По окончании нагрева опухоли, световолокно извлекается. На кожу накладываются 1-2 шва.

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

В настоящее время стандартным общепринятым методом хирургического лечения опухолей головного мозга является трепанация черепа, выполняемая из подковообразного разреза кожи головы. Выпиливается костный лоскут диаметром не менее 7 см. Далее вскрываются оболочки мозга, затем рассекается нормальный здоровый мозг и хирург осуществляет подход к новообразованию. Чем глубже располагается опухоль, тем больше нормального мозга должен рассеять и раздвинуть нейрохирург, чтобы подобраться к опухоли и, затем её удалить. Помимо самой травматичности для мозга такой операции, нередко дополнительно возникают еще осложнения, наиболее часто они представлены усилившимся неврологическим дефицитом, послеоперационными гематомами и вторичными ишемическими изменениями в зоне операции и отеком мозга. Возникшие гематомы, сопровождаемые отеком, ишемией и дислокацией мозга могут потребовать дополнительной

операции с целью их удаления и декомпрессии. В некоторых случаях данные осложнения приводят к летальному исходу или значительной инвалидизации больных.

В России ежегодно появляются первичные опухоли глубокой локализации у 850-900 человек (5% от всех первичных опухолей). Если добавить пациентов с возобновлением роста опухоли после уже ранее проведенного лечения и метастазами рака в мозг, то число пациентов как минимум на порядок выше – 9000. В таких случаях открытая операция классическая трепанация черепа крайне травматична и поэтому не целесообразна. У ряда пациентов общее соматическое состояние не позволяет перенести большую травматичную операцию трепанацию черепа и открытое удаление опухоли, либо они отказываются от таковой.

Преимуществом предлагаемой лазерной технологии перед классической трепанацией черепа и открытого удаления опухоли является атравматичность и малоинвазивность. Сокращается время операции. За счет атравматичности операции происходит быстрая активизация пациента – к концу первых суток разрешается ходить по палате и отделению, происходит сокращение времени пребывания пациента в стационаре до 5-7 суток после операции и менее. Малоинвазивность данной медицинской методики предполагает возможность избежать послеоперационных осложнений, встречаемых при открытых операциях – таких как кровоизлияние в ложе удаленной опухоли, воспалительные осложнения - послеоперационный менингит, остеомиелит костного лоскута, так как не требуется дренирования зоны операции, а рана ушивается наглухо. Не требуется длительное нахождение в реанимационном отделении.

К практически неинвазивному методу относится стереотаксическое радиохирургическое лечение на аппаратах гамма-нож и кибер-нож. Но предварительно все же нужно сделать отдельную операцию стереотаксическую биопсию опухоли. Второй недостаток – значительное ограничение доступности этих аппаратов, в-третьих часто имеются радиорезистентные опухоли. В отличие от криохирургии, при использовании лазерной термоабляции облучается только опухоль и перифокальная зона, отсутствует облучение здорового мозга, что особенно актуально при лечении глубоких опухолей. Тогда как при радиохирургии облучение получает и здоровый мозг. В литературе описаны рантген-наведенные опухоли после радиохирургического лечения. То есть лечим одну опухоль, а рядом вследствие облучения появляется другая опухоль. Важный недостаток радиохирургического лечения - высокая его стоимость – порядка 180-200 тыс. руб. и более.

Применяется стереотаксическое криохирургическое лечение опухолей, осуществляемое введением криозонда, имеющего диаметр 2.5-5.0 мм, через фрезевое отверстие в опухоль. Кончик криозонда охлаждается до -70 градусов с помощью криохирургического аппарата. В течение операции производятся повторные охлаждения мишеней. Замороженная опухоль погибает и рассасывается. Преимуществами предлагаемого малоинвазивного метода лазерной термоабляции является маленький диаметр световолокна - 1.3 мм, в отличие от криозонда 2.5-5.0 мм. Также лазерное облучение можно остановить моментально, а криозонд не может моментально перестать охлаждать ткань. Кварцевое световолокно возможно использовать при МРТ обследовании в режиме реального времени, а криозонд - невозможно, поскольку он металлический. Это актуально в дальнейшем развитии технологии, когда операция выполняется под МРТ-контролем в режиме реального времени.

Таким образом, малоинвазивная лазерная термоабляция позволяет сохранить высокий функциональный статус и быструю активизацию – первые сутки после операции. Это позволяет избежать ряда соматических осложнений, быстро приступить к комплексному противоопухолевому лечению, согласно рекомендации Ассоциации нейрохирургов России, что крайне важно при злокачественных опухолях. Важным представляется экономический эффект использования лазерной термоабляции за счет уменьшения времени пребывания в реанимации, в нейрохирургическом стационаре и меньшего использования лекарственных препаратов. Не требуются гемотрансфузии, плазматрансфузии ввиду отсутствия кровопотери.

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

Применение лазеров в нейрохирургии имеет достаточно долгую историю. В первый исторический период лазеры использовались во время открытых операций по удалению опухолей. Это был углекислый лазер-скальпель ($\lambda = 10,6$ мкм), позволявший тонко рассекать ткани (S. Stellar, 1969). Далее при появлении новых лазеров с отличавшимися биологическими свойствами – АИГ-неодимовый ($\lambda = 1,06$ мкм, $1,32$ мкм), АИГ-гольмиевый ($\lambda = 2,14$ мкм), полупроводниковый ($\lambda = 0,808$ мкм), диодный ($0,970$ мкм) лазеры стали применяться при открытых операциях для гемостаза, вапоризации опухолей (Ступак В.В.). Новым вариантом использования лазеров при открытых операциях стала фотодинамическая терапия, основанная на применении фотосенсибилизатора, который увеличивает чувствительность опухолевых клеток в перифокальной зоне ложа удаленной опухоли к лазерному облучению. Такой подход за счет «зачистки» увеличивает тотальность удаления опухолей (Тиглиев Г.С.).

Использование стереотаксической лазерной термоабляции опухолей головного мозга в условиях закрытого черепа показало ряд недостатков, главным из которых была карбонизация ткани у кончика световолокна. Это приводило к тому, что температура на кончике световолокна могла быстро нарастать, вызывая вапоризацию ткани, кровоизлияния и отек. Atsumi H. предложил использовать наконечник на световолокне, позволяющий диффузно рассеивать лазерное излучение. Это уменьшало плотность энергии и снижало риск карбонизации. Но глубина распространения лазерного света и термоабляции ограничивались существенно. Затем появились современные лазерные световоды, имеющие возможность охлаждения кончика световолокна от чрезмерного перегрева. Это лазерные системы, которые осуществляют облучение опухоли под МРТ-контролем в режиме реального времени, используя программу термометрии. Данные методики используют лазерное облучение в режиме интерстициальной термотерапии, которая представляет собой нагрев опухоли от 43°C до 70°C в течение 2-8 минут. В таком мягком режиме термотерапии в 20% случаев происходило накопление тепла вне предполагаемого плана, что возможно объясняется отводом тепла за счет тока жидкостей в опухоли.

Суть и новизна предлагаемого нами метода лазерной термоабляции, на который получен патент РФ от 31.07.2013 №2533032 «Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации», состоит в облучении опухоли торцевым световодом по зонам (опухоль нагревается по частям). Это предусматривает облучение энергией большей плотности за более короткий промежуток времени (40-60 сек.). Отвод тепла не успевает происходить, а абляция опухоли возникает сразу. Для предотвращения карбонизации нами предложено поступательно возвратное движение световолокна, что предотвратило перегрев и прилипание опухолевой ткани к световоду за относительно короткий период облучения. Подается наименьшее эффективное количество лазерной энергии. Метод лазерной термоабляции выполняется через фрезевое отверстие, при этом не требуется делать обширную или даже экономную трепанацию черепа. Технология позволяет избежать рассечения и травматичного раздвигания мозга с целью подхода и механического удаления опухоли.

Накануне предлагаемой технологии проводится планирование операции на мониторе нейронавигатора. Происходит оценка 3-D изображений данных магнитно-резонансной томографии, трактографии, компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, ангиографии в артериальной и венозной фазах (выбор методов на усмотрение хирурга). Выбирается функционально безопасная точка входа в череп, виртуально оценивается путь прохождения световолокна вне важных функциональных структур мозга и вне крупных сосудов и нервов. Операция выполняется под общим обезболиванием из разреза кожи длиной 2.5 см, с последующим наложением фрезевого отверстия диаметром 1.5 см. После точечного вскрытия твердой мозговой оболочки производится пункция опухоли тонкой биопсийной иглой и забор биопсийного материала. В отдельных случаях возможно ожидание результатов экспресс-биопсии и гистологического подтверждения опухоли. Далее через эту же иглу вводится световолокно до поверхности опухоли. Заранее определяется сколько мишеней в опухоли будет облучаться, что зависит от размеров новообразования.

Через световолокно оригинальным запатентованным способом подается лазерное излучение заданных параметров и в нужном количестве энергии. Контроль границ распределения тепла вблизи важных функциональных зон мозга осуществляется с помощью имплантированного на время операции термодатчика. С помощью этого же датчика измеряется внутричерепное давление. После сеанса облучения световолокно извлекается. Фрезевое отверстие закрывается, накладываются швы на мягкие ткани. Через 4-7 дней пациент выписывается из стационара и приступает к комплексному противоопухолевому лечению. Термически разрушенная лазерным излучением опухоль постепенно рассасывается. Её место занимает либо окружающий мозг, либо оно заполняется ликвором и на томограммах выглядит как киста. Таким образом, малоинвазивным атравматичным способом достигается исчезновение или уменьшение опухолевого узла в мозге.

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

Проведенные экспериментальные, опубликованные нами исследования, позволили отработать те показатели и режимы лазерного излучения, позволяющие избегать тех недостатков, которые были присущи ранее использовавшимся хирургическим методикам с использованием лазера: вапоризации и карбонизации ткани у кончика световолокна.

Известно два риска для больных после проведения лазерной термодеструкции опухоли: 1. кровоизлияние в некротизированную ткань опухоли, 2. локальное усиление отёка и ишемии мозга, которые могут повлечь ухудшение состояния больного и потребовать открытой операции удаления некротизированной опухоли, гематомы.

Для минимизации или исключения данных осложнений используются те параметры подачи лазерного излучения и то количество подаваемой энергии, которые позволяют коагулировать, а не повреждать опухолевые сосуды, а также «термически разрушить» опухолевую ткань, избегая карбонизации опухолевой ткани на кончике световолокна. Также интраоперационное применение гемостатических препаратов, поддержание умеренной артериальной гипотензии существенно минимизируют риск развития геморрагических осложнений. Для предотвращения или существенного ограничения локального отёка мозга применяются глюкокортикоиды, при необходимости используются и диуретики.

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

1. Alexandre Carpentier, MD, PhD, et al. Laser Thermal Therapy: Real-time MRI-guided and Computer-controlled Procedures for Metastatic Brain Tumors // *Lasers in Surgery and Medicine* 43:943–950 (2011). IF-2.748.
2. Atsumi H., Matsumae M. et al. Novel Laser System and Laser Irradiation Method Reduced the Risk of Carbonization During Laser Interstitial Thermotherapy: Assessed by MR Temperature Measurement // *Lasers in Surgery and Medicine* 29:108-117 (2001).
3. Pinakin R., Jethwa MD et al. Treatment of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor using magnetic resonance-guided laser-induced thermal therapy // *J. Neurosurg Pediatrics* Vol.8. – 2011. – P.468-475. IF-1.533.
4. Pinakin R., Jethwa MD et al. Department of Neurosurgery, New Jersey Medical school, Visualase Inc, Houston, Texas. Magnetic Resonance Thermometry-Guided Laser-Induced Thermal Therapy for Intracranial Neoplasms: Initial Experience // *Neurosurgery.-Vol.71.- Operative Neurosurgery.-Sep, 2012. IF-2.532.*
5. Ammar H. Hawasli, MD, PhD et al. Department of Neurosurgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Subinsular Metastatic Adenocarcinoma: Technical Case Report // *Operative Neurosurgery* 2. – Vol.70. - JUNE 2012. IF-2.532.
6. H. Hawasli, MD. PhD et.al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Intracranial Lesions: Single-Institution Series // *Neurosurgery.* – 2013. - Vol.73. - №6. – P.1007-1017. IF-3.031.

7. Gonzalez-Martinez, Jorge et al. Robot-Assisted Stereotactic Laser Ablation in Medically Intractable Epilepsy: Operative Technique // *Neurosurgery*. – 2014. -Vol 10. – P.167-173. IF-3.62.
8. Rao, Malay S et al. Magnetic Resonance-Guided Laser Ablation Improves Local Control for Postradiosurgery Recurrence and/or Radiation Necrosis // *Neurosurgery*. – 2014. -Vol 74(6). – P.658-667. IF-3.62.
9. Rohatgi Pratik et al. Journal Club: Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Intracranial Lesions: Single-Institution Series // *Neurosurgery*. – 2014. -Vol 74(5). – P.562-564. IF-3.62.
10. Sloan A.E., Ahluwalia M.S. et al. Results of the NeuroBlate System first-in-humans Phase I clinical trial for recurrent glioblastoma // *J Neurosurg* **118**:1202–1219, 2013.
11. Willie, Jon T. Et al. Real-Time Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Laser Amygdalohippocampotomy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy // *Neurosurgery*. – 2014. -Vol 74(6). – P.569-585. IF-3.62.
12. Sun X.R., Patel N.V., Danish S.F. Tissue Ablation Dynamics During Magnetic Resonance-Guided, Laser-Induced Thermal Therapy // *Neurosurgery*. – 2015. –Vol.0(0). – P.1-8. IF-3.62.
13. Missios S, Bekelis K., Barnett G.H. Renaissance of laser interstitial thermal ablation // *Neurosurg Focus*.-Vol.38(3):E13, 2015. IF-2.105.
14. Norred S.A. and Johnson J.A. Magnetic Resonance-Guided Laser Induced Thermal Therapy for Glioblastoma Multiforme: A Review // *BioMed Research International*.-Vol. 2014, Article ID 761312, p.1-9.
15. Козель А.И., Исмаилова С.Т., Шахматов В.Ю. с соавт. Метод лазерной интерстициальной термотерапии в лечении внутримозговых опухолей // *Извест. Челябинского науч. центра, спец. вып. (25)*;-2004.-С. 50-53.

Собственные публикации:

16. Острейко О. В., Можаяев С. В., Мацко Д.Е., Шевцов М.А., Поживил А.С. Гистологические характеристики области мозга, подвергнутой лазерной термодеструкции // *Ученые записки*. – Том XIX. - №1. – 2012. – С. 80-82. ИФ-0.5352.
17. Острейко О. В., Можаяев С. В., Шевцов М.А., Поживил А.С. Экспериментальное исследование интерстициальной термодеструкции мозга лазерным излучением инфракрасного спектра, как малоинвазивного способа стереотаксического разрушения мишени // *Ученые записки*. - №4. - 2012. – С77-80. ИФ-0.5352.
18. Острейко О. В., Можаяев С. В., Мацко Д.Е. Исследование эффекта интерстициальной термодеструкции на мозг кролика лазерным излучением инфракрасного спектра // *Мат. юбил. Всерос. науч.-прак. конф. «Поленовские чтения»*. - СПб. – 2010. – С. 363-364.
19. Поживил А.С., Острейко О.В., Шевцов М.А. Исследование эффекта интерстициальной термодеструкции на мозг кролика лазерным излучением инфракрасного спектра // *IV междунар. молод. мед. конгресс*. – СПб, 7-9 декабря, 2011 г. – С32.
20. Острейко О.В., Можаяев С.В., Мацко Д.Е., Шевцов М.А., Поживил А.С. Малоинвазивная лазерная 970 нм термодеструкция мишени в мозге: мозговая рана и особенности излучения // *Мат. Всерос. науч.-прак. конф. «Поленовские чтения»*. - СПб. – 2015. – С. 142-143.
21. Острейко О.В., Можаяев С.В., Мацко Д.Е. Малоинвазивная фокальная лазерная 970 нм термодеструкция в условиях закрытого черепа и нейронавигационной ассистенции как способ хирургического лечения опухолей головного мозга супратенториальной локализации // *стенд.доклад. – VII съезд нейрох. России*. – Казань. – 2015.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

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

На предлагаемую методику получен патент РФ от 31.07.2013 №2533032 «Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальный локализации». На предлагаемую малоинвазивную нейрохирургическую методику получены положительные решения этических комитетов:

1. СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова №139 от 25.06.2012 г.
2. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова №2 от 24.12.2014 г.
3. СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» №49 от 21.03.2014 г.
4. Этический комитет Министерства здравоохранения РФ №5 от 27.05.2016.

III Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: оценка клинической и экономической эффективности малоинвазивной хирургической методики лазерной термодеструкции опухолей головного мозга в условиях нейронавигации.

Задачи:

1. оценить клиническую эффективность и безопасность лазерной термодеструкции опухолей головного мозга;
2. оценка и динамика функционального состояния пациентов по шкале Карновского до операции, к моменту выписки из стационара, в последующем каждые 3 месяца;
3. количественная оценка полноты объема термодеструкции опухоли при проведении лазерной операции — тотальность операции;
4. измерение продолжительности жизни больных без прогрессии опухоли и общей выживаемости в сравнении с однородными группами на фоне стандартного комплексного противоопухолевого лечения;
5. оценка продолжительности оперативного вмешательства и сравнение ее с операциями классического открытого удаления опухоли;
6. оценка количества требующихся койко-дней пребывания в стационаре и сравнение их количества при выполнении открытых классических операций удаления опухолей после стандартной трепанации черепа;
7. уточнить показания к предлагаемому методу лазерной термоабляции;
8. оценка экономической выгоды.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Лазерное излучение, проникая в опухолевую ткань, поглощается в ней молекулами-хромофорами световой энергии. Эффектом такого поглощения является превращение световой энергии в тепловую, обуславливая нагрев и термическое разрушение опухолевой ткани при достижении температуры выше 45°C. Такие физико-биологические эффекты лазерного излучения используются в медицине при опухолях различной локализации: головной мозг, печень, легкие, почки и др. Новым импульсом в использовании лазерной термодеструкции в нейроонкологии явились технические предпосылки, а именно нейронавигационное оборудование и появление новых лазеров. Важным преимуществом лазерного излучения в инфракрасном диапазоне с длиной волны 970 нм, - т.н. «терапевтическое окно», является небольшое рассеивание пучка света по сравнению с излучением других спектров и хорошие гемостатические свойства. По нашей методике лазерное излучение с длиной волны 970 нм распространяется в опухолях мозга на глубину 11-14 мм и, как известно, преимущественно поглощается гемоглобином и водой. Последнее свойство имеет очень важное значение, способствуя избирательному поглощению лазерной энергии опухолевой тканью, как более васкуляризированной и отечной, чем нормальный мозг.

Проведенные нами экспериментальные исследования на мозге кроликов позволили отработать безопасные характеристики лазерного облучения (мощность не более 2 Вт, энергия не более 120 Дж), позволяющие избегать вапоризации ткани, карбонизации ткани на

кончике световолокна. Практически было определено минимально эффективное количество лазерной энергии, позволяющей безопасно вызывать деструкцию опухолевой ткани формы эллипса с размером оси 14 мм, и диаметром 11 мм, что и является объемом для одной зоны абляции опухоли.

Международный и отечественный опыт использования интерстициальной термодеструкции опухолей, изложенный в авторитетных мировых журналах указывает на безопасность и эффективность предлагаемой к апробации лазерной малоинвазивной хирургической методики.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Основные параметры оценки:

1. динамика функционального статуса пациентов в баллах по шкале Карновского;
2. временной период без прогрессии опухоли по данным МРТ с контрастным усилением;
3. общая выживаемость пациентов после операции;
4. наличие/отсутствие послеоперационных осложнений.

Дополнительные параметры:

1. степень тотальности объема термодеструкции опухоли в % от объема нативного (дооперационного) опухолевого узла по данным МРТ с контрастным усилением, выполненной через 1 месяц после операции.
2. продолжительность операции в мин.;
3. количество койко-дней в стационаре, потребовавшихся для оказания хирургического лечения;
4. величина финансовых затрат для выполнения хирургического этапа лечения пациента, оцениваемая ко дню выписки больного из стационара.

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

1. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, состояния больного, лабораторным данным устанавливается предварительный диагноз и определяются показания для выполнения стереотаксической лазерной термоабляции.

2. Выполняется операция стереотаксическая термоабляция опухоли с обязательной биопсией.

3. В ближайший послеоперационный период проводится оценка динамики неврологического статуса, эпилептических приступов, оценка по шкале Карновского и иных критериев и параметров, указанных в индивидуальной регистрационной карте, в т.ч. контроль МСКТ головного мозга до выписки больного из стационара.

4. В отдаленный послеоперационный период каждые три месяца в условиях дневного стационара в течение 2-х дней пациент обследуется клинически, лабораторно, осматривается неврологом, выполняется МРТ головного мозга с контрастным усилением.

После выполнения лазерной термоабляции пациент получает стандартное противоопухолевое лечение, рекомендованное Ассоциацией нейрохирургов России, включающее лучевое лечение и химиотерапию.

Таблица №1. Перечень контрольных обследований.

№п/п	Название этапа	Сроки заполнения ИРК
1.	Предоперационное обследование	При выписке из стационара
2.	Интраоперационные данные	При выписке из стационара
3.	Послеоперационный период	При выписке из стационара
4.	Динамическое наблюдение и обследование в дневном стационаре (2 дня)	через 1 месяц после операции
5.		Через 4 месяца после операции
6.		Через 7 месяцев после операции
7.		Через 10 месяцев после операции
8.		Через 13 месяцев после операции
9.		Через 16 месяцев после операции

10.		Через 19 месяцев после операции
11.		Через 22 месяца после операции
12.		Через 25 месяцев после операции

Ниже (таблица 2) представлен план клинического обследования больных при каждом контрольном обследовании (КО).

Таблица №2.

План обследования и показатели наблюдения за больным

№ осмотра	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
показатель												
1. возраст	+											
2. пол	+											
3. анамнез заболевания мес.	+											
4. клиника заболевания	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5. гипертензионн. синдром	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6. нарушение речи (да-нет)	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7. гемипарез (да-нет)	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8. оценка по шкале Карнов.	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9. эпилепсии	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10. сторона опухоли (Л, П)	+											
11. кровоизлиян. в опухоль	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12. размеры опухоли мм	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+
13. объем опухоли мм ³	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+
14. длительность операции		+										
15. п/о койко-день			+									
16. гистология Grade				+								
17. размер термоабляции				+								
18. тотальность абляции				+								
19. п/о осложнения			+									
20. прогрессия опухоли				+	+	+	+	+	+	+	+	+
21. повторные операции				+	+	+	+	+	+	+	+	+
22. п/о лучевая терапия				+	+	+						
23. п/о химиотерапия				+	+	+	+	+	+	+	+	+
24. клин.ан.крови	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25. АСТ	+		+		+		+		+		+	
26. АЛТ	+		+		+		+		+		+	
27. общий белок крови	+		+		+			+			+	
28. глюкоза крови	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29. группа крови+Rh	+											
30. мочевина крови	+		+		+		+		+			+
31. коагулограмма	+		+	+	+		+		+		+	
32. общий ан.мочи.	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
33. Ф-50	+											
34. HCV	+											
35. HbsAg	+											
36. RW	+											
37. R-грудной клетки	+							+				+
38. ЭКГ	+							+				+
39. МСКТ головного мозга			+									
40. МРТ гол. мозга с контр.	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Основные этапы операции представляют собой следующее. Предварительно выполняют МРТ головного мозга с контрастным усилением и определяют границы опухоли, топическое отношение ее к важным функциональным зонам мозга и крупным сосудам. Данные МРТ(КТ) головного мозга вводят в интерфейс аппарата-нейронавигатора. Планируют место наложения фрезевого отверстия, отмечают на мониторе точку в опухоли для биопсии. Оценивают полученную траекторию для проведения биопсийной иглы. Определяются зоны термоабляции для достижения максимальной тотальности термического воздействия на опухоль. При этом учитываются важные функциональные зоны мозга и крупные сосуды. Во время операции навигатор позволяет правильно выбрать направление и глубину погружения биопсийной иглы, а затем и световолокна, чтобы точно попасть в опухоль.

Инструкция по выполнению операции. Применяется стандартный протокол общей анестезии с ИВЛ, симптоматическая, противоотечная и противосудорожная терапия в раннем послеоперационном периоде.

После фиксации головы пациента в скобе Менфилда осуществляют регистрацию пациента и инструмента в нейронавигационной системе, что позволяет видеть на мониторе нейронавигатора движения инструмента, в том числе и погружение его в полость черепа. В планируемой точке после 2.5-3.0 см разреза мягких тканей накладывают фрезевое отверстие диаметром 1,5 см, крестообразно вскрывают ТМО. После предварительного осмотра коры мозга через фрезевое отверстие, выбора безсосудистой зоны и точечной коагуляции поверхности коры мозга, что позволяет надежно избежать ранения сосудов, осуществляют пункцию опухоли. Для этого биопсийную иглу, зарегистрированную в нейронавигаторе, устанавливают и ориентируют на область биопсии, фиксируя ее положение в специальном держателе. Далее биопсийную иглу проводят в опухоль и осуществляется забор материала для гистологического исследования. Ход иглы контролируется на мониторе нейронавигатора в режиме «реального времени». Через это же фрезевое отверстие, по треку биопсийной иглы к поверхности опухоли заводят кварцевое световолокно с наружным диаметром 1.3 мм с заранее отмеченной на нем глубиной погружения. Подводят кончик световолокна к поверхности опухоли и облучают ее от источника лазерного излучения инфракрасного диапазона длиной волны 970 нм, в непрерывном режиме. Лазерное излучение исходит из торца световолокна, лазерный луч идет от кончика волокна на опухоль впереди себя.

Мощность излучения 2 Вт, экспозиция 40-60 сек, при этом плотность излучения составляет 714 Вт/см^2 , плотность энергии излучения - 28571 Дж/см^2 , диаметр луча 600 мкм, общее количество энергии 80-120 Дж. На протяжении всего сеанса облучения осуществляют плавное возвратно-поступательное движение световолокна вдоль его оси с амплитудой движения 1-3 мм и частотой 1 цикл за 1.5-2.0 сек для предотвращения карбонизации нагретой опухолевой ткани к торцу световода. Таким образом, по запланированным зонам опухоли осуществляют ее термическую абляцию. После каждого сеанса облучения зоны в опухоли, который длится 40-60 сек. световолокно извлекается и его торец очищается стерильным шариком, увлажненным 0.9% раствором натрия хлорида. Контроль границ распределения тепла вблизи важных функциональных зон мозга осуществляется с помощью имплантированного на время операции термодатчика. С помощью этого же датчика измеряется внутричерепное давление. После выполнения лазерной термоабляции световолокно и термодатчик извлекаются. Края ТМО укладывают на место, сверху ТМО закрывают гемостатической губкой и костной стружкой, сохраненной после предшествующего наложения фрезевого отверстия. Мягкие ткани ушивают. После контрольной МСКТ головного мозга, сделанной через 1-3 суток после операции, убедившись в отсутствии осложнений, больного выписывают для амбулаторного долечивания на 7 день после операции.

После снятия швов и получения гистологического заключения на взятый во время операции биопсийный материал, больной направляется на консультацию к химиотерапевту и лучевому терапевту для решения вопроса о проведении комплексного противоопухолевого лечения.

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

Продолжительность периода апробации составит 36 месяцев. Ожидаемая продолжительность участия пациента в исследовании 25 месяцев: госпитализация для оперативного лечения - 12 суток; период наблюдения – 25 месяцев с госпитализацией пациентов в дневной стационар в течение 2 суток: первый контрольный осмотр – через 1 месяц, последующие – каждые 3 месяца.

Сравнительная оценка полученных результатов у основной группы будет осуществлена на основании исторического ретроспективного сравнения с идентичной контрольной группой по возрасту, гистологическому диагнозу, функциональному статусу и локализации опухоли (не менее 40 наблюдений).

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.

В представленной клинической апробации все данные будут регистрироваться в первичной документации пациентов. На каждого пациента будет заведена стандартная медицинская документация, принятая в медицинском учреждении (медицинская карта пациента) и информация переноситься в индивидуальную регистрационную карту (ИРК).

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

13. Критерии включения пациентов

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 70 лет включительно, имеющие верифицированную по результатам нейровизуализации опухоль супратенториальной локализации, размерами, не превышающими 40 мм в диаметре.

2. Предполагаемая гистоструктура опухоли:

- продолженный рост (рецидив) злокачественных глиальных опухолей;
- глубокие глиальные опухоли различной гистоструктуры, для которых открытая операция не показана или не целесообразно, либо больной отказывается от трепанации черепа;

- метастатические опухоли супратенториальной локализации, для которых открытая операция не показана или не целесообразно, либо больной отказывается от трепанации черепа;

3. По данным МРТ смещение срединных структур менее 7 мм.

4. Пациент осознает суть предстоящей операции в рамках клинической апробации и лечения, а также о существовании возможных альтернативных способов лечения, о существующих рисках, и добровольно подтверждает свое желание участвовать письменным информированным согласием.

5. У пациента отсутствуют противопоказания для проведения оперативного вмешательства в рамках клинической апробации.

14. Критерии не включения пациентов:

1. Опухоль прорастает в мезенцефальные отделы ствола мозга, Варолиев мост, продолговатый мозг.

2. Произошло обширное кровоизлияние в опухоль со смещением срединных структур более 7 мм.

3. Выраженный «масс-эффект» от опухоли со смещением срединных структур более 7 мм.

4. Тяжелые коагулопатии.

5. Наличие гнойных очагов или острой инфекционной патологии.

6. Декомпенсированные формы соматических заболеваний.

7. Беременность.

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

1. Отказ пациента от участия в апробации на любом её этапе.
2. Появление противопоказаний, по мнению лечащего врача, на продолжение участия пациента в клинической апробации.
3. Появление у больного психических нарушений, препятствующих выполнению клинической апробации.
4. Потеря контакта с пациентом и его родственниками.
5. В случае действия обстоятельств непреодолимой силы.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационар, стационар дневного пребывания, форма – плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

1. Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга
2. Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга
3. Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга
4. Исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга.
5. Электроэнцефалография.
6. Магнитно-резонансная томография головного мозга.
7. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием.
8. Магнитно-резонансная перфузия головного мозга.
9. Магнитно-резонансная диффузия головного мозга.
10. Компьютерная томография головы спиральная с контрастированием.
11. Гистологическое исследование препарата тканей центральной нервной системы и головного мозга.
12. Гистохимическое исследование препарата тканей центральной нервной системы и головного мозга.
13. Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал.
14. Наложение повязки при операциях на головном мозге.
15. Формирование трепанационных отверстий в костях черепа.
16. Разрез головного мозга и мозговых оболочек.
17. Пункция гематомы головного мозга.
18. Стереотаксическая биопсия опухоли головного мозга.
19. Удаление новообразований головного мозга.
20. Удаление пораженного вещества головного мозга.
21. Установка субдурального или желудочкового датчика внутричерепного давления.
22. Дренирование опухолевых кист полости черепа.
23. Удаление новообразования больших полушарий головного мозга.
24. Удаление новообразования головного мозга срединно-глубинной локализации.
25. Лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга.
26. Лечебная физкультура при афазии, дизартрии.
27. Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга.
28. Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга.
29. Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный.
30. Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный.

31. Ежедневный осмотр врачом-нейрохирургом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара.

32. Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к нейрохирургической операции.

33. Комплекс исследований для диагностики образования головного мозга.

34. Услуги по реабилитации пациента, перенесшего нейрохирургическую операцию.

35. Анализ мочи общий

36. Общий (клинический) анализ крови развернутый

37. Исследование уровня холестерина в крови

38. Рентгенография легких цифровая.

39. Исследование скорости оседания эритроцитов

40. Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)

41. Определение основных групп крови (А, В, 0)

42. Определение резус-принадлежности

43. Исследование уровня (Na, K, Ca++) в крови

44. Определение уровня паратиреоидного гормона в крови

45. Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови

46. Исследование уровня альбумина в крови

47. Коагулограмма расширенная

48. Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови

49. Исследование уровня глюкозы в крови

50. Исследование уровня креатинина в крови

51. Исследование уровня мочевины в крови

52. Исследование уровня общего белка в крови

53. Исследование уровня общего билирубина в крови

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

МНН и способ применения лекарственного препарата	Продолжительность приема	Дозировка разовая	Дозировка на курс
Цефтриаксон 1г, флак., п/э	7 дней	2 г	14 г
Дексаметазон 4 мг/мл, амп., п/э	7 дней	12 мг	84 мг
Кеторолак 1 мл, амп., п/э	3 дня	1 мл	3 мл
Омепразол 20 мг, капс., энтерально	7 дней	20 мг	280 мг
Вальпроевая кислота 300 мг, таб., энтерально	10 дней	300 мг	6000 мг
Ацетазоламид 250 мг, таб., энтерально	3 дня	250 мг	750 мг
Калия и магния аспарагинат 175 мг + 175 мг, таб., энтерально	5 дней	175 мг + 175 мг	2 625 мг + 2 625 мг
Декстроза 5% 500 мл, фл.	7 дней	500 мл	3500 мл

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания:

Наименование вида лечебного питания	Частота приёма
Основная лечебная диета (ОЛД)	10

перечень используемых биологических материалов: не применимо.

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм

человека:

Наименование медицинских изделий	Количество
Датчик внутричерепного давления и температуры	1

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

1. Оценка степени тотальности термоабляции опухоли. Тотальность оценивается по данным первой послеоперационной МРТ с контрастным усилением, выполненной через 1 месяц после операции (представлено в таблице 3).

Таблица 3. Тотальность лазерной термоабляции опухоли

№	Степень резекции опухоли	Оставшийся объем опухоли в % по МРТ после операции
1.	Тотальная термодеструкция	0-5%
2.	Субтотальная термодеструкция	5-25%
3.	Частичная термодеструкция	25-75%
4.	биопсия	>75%

2. Оценка динамики функционального статуса больного по шкале Карновского на день выписки, затем через 1 месяц и далее каждые 3 месяца. Сравнение с дооперационным статусом.

3. Временной интервал без прогрессии опухоли по данным МРТ. Высчитывается от операции до регистрации продолженного роста опухоли (в неделях)

4. Продолжительность жизни с момента операции и гистологической верификации диагноза опухоли (неделях).

20. Перечень критериев дополнительной ценности

1. Сокращение продолжительности операции.

2. Уменьшение продолжительности госпитализации в койко-днях.

3. Снижение стоимости операции, иные экономические выгоды (нет необходимости длительного нахождения в отделении реанимации, меньший расход операционного материала, лекарственных препаратов, меньшее число перевязок операционного поля и меньшие затраты перевязочного материала, меньшая амортизация операционного оборудования, возможность выполнения нескольких операций за 1 рабочий день).

4. Косметичность и малотравматичность.

5. Быстрая активизация пациентов после операции (постельный режим менее 1 суток).

6. Быстрая социально-трудовая адаптация.

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

Клиническая эффективность метода оценивается за весь период наблюдения на основании анализа следующих показателей:

- оценка функционального статуса нейроонкологического больного по шкале Карновского

- длительность безрецидивного периода по результатам МРТ головного мозга с контрастным усилением,

- выживаемость,

- показатель частоты послеоперационных осложнений.

Параметры эффективности будут учитываться в соответствии с запланированными сроками их оценки, описанными в таблице 1, по сравнению с исходными данными – до процедуры. Сроки оценки: ранний и отдаленный послеоперационный периоды.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

По окончании клинической апробации динамика показателей эффективности будет показана графически и в таблицах по результатам проведенной клинической апробации. Будет проведена сравнительная характеристика с однородной контрольной группой с использованием методов статистики.

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

В статистической оценке будут учитываться средние значения с определением средней ошибки относительных величин, определение достоверности разности сравниваемых величин (t), критерия соответствия К. Пирсона - (Chi-квадрат), коэффициента корреляции, которые выполняются при помощи компьютерной программы MS Office.

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

Данная клиническая апробация за 2018-2020 г.г. будет применена у 40 пациентов с опухолями головного мозга супратенториальной локализации, соответствующих критериям включения в исследование. Контрольная ретроспективная группа будет включать такое же количество пациентов. Поскольку, хирургические методики, как стандартная костно-пластическая трепанация черепа с открытым удалением опухоли и малоинвазивная лазерная термоабляция значимо отличаются друг от друга, количество наблюдений 40 считаем достаточным. Оно превышает выборку «малых групп» с учетом возможной «потери» пациентов, выбывших из исследования.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 319 979,22 рублей.

Наименование затрат		Сумма (руб.)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	93 626,03
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	141 001,26
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00

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)	85 351,93
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	37 450,41
	Итого:	319 979,22

В протокол будет включено 40 пациентов.
 Общая стоимость протокола
 2018 год (5 пациентов) – 1 599 896,10 рублей
 2019 год (20 пациентов) – 6 399 584,40 рублей
 2020 год (15 пациентов) – 4 799 688,30 рублей

Ректор ПСПбГМУ им.И.П. Павлова
 академик РАН

“6” декабря 2018 г.



С.Ф. Багненко

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации

Клиническая апробация метода лазерной термодеструкции церебральных глиом (малоинвазивная инновационная технология)

1. Ф.И.О больного.
2. Дата рождения.
3. Возраст.
4. Пол.
5. Адрес.
6. Телефон.
7. Отделение.
8. Ф.И.О. лечащего врача.
9. Номер истории болезни.
10. Дата госпитализации; дата выписки.
11. Длительность госпитализации (койко-день).
12. Обращение по поводу данного заболевания (первично; повторно).
13. Дата, название предыдущих операций.
14. МУ, в котором оперировался в предыдущий раз.
15. Клинический диагноз.
16. Сопутствующий диагноз.
17. Жалобы, данные анамнеза.
18. Неврологический статус:
 - до операции;
 - после операции;
 - катamnестические данные (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 мес. с момента операции лазерной термоабляции).
19. Данные нейровизуализационных методов диагностики:
 - до операции;
 - в раннем послеоперационном периоде;
 - в отдаленном послеоперационном периоде (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25 мес. с момента операции лазерной термоабляции).
20. Данные функционального статуса нейроонкологического больного по шкале Карновского во все периоды наблюдения.
21. Локализация опухоли.
22. Сторона опухоли.
23. Рост опухоли в срединные структуры.
24. Размеры опухоли (мм).
25. Объем опухоли мм³.
26. Опухолевый узел единственный, множественные.
27. Наличие кровоизлияний в опухоли до лазерной термоабляции.
28. Смещение срединных структур до операции, по МСКТ после операции, при последующих МРТ с контрастным усилением согласно плана наблюдения.
29. Степень васкуляризации опухоли (слабая, средняя, выраженная).
30. Вовлечение в опухоль функциональных зон мозга (Брока, Вернике, центральные извилины, зрительная кора, подкорковые структуры).
31. Дата операции.
32. Анестезия.
33. Операция (первичная; повторная).
34. Название операции по протоколу.
35. Объем кровопотери во время операции (мл).
36. Общая длительность операции (в минутах).
37. Тотальность лазерной термоабляции.
38. Объем оставшейся опухоли через 1 мес. после операции по данным МРТ с контрастированием.
39. Осложнения по ходу операции.

40. Причина осложнений.
41. Появление стойких выпадений неврологических функций после операции к моменту выписки.
42. Методы лечения осложнений.
43. Реоперация..
44. Гистологический диагноз:
45. Злокачественность опухоли Grade:
46. Данные лабораторных методов исследования.
47. Заключение смежных специалистов.
48. Соматические осложнения, обострение хронических заболеваний.
49. Исход госпитализации.
50. Длительность госпитализации.
51. Противоопухолевое лечение после операции лазерной термоабляции: ЛТ, ХТ, ИТ.
52. Работоспособность.
53. Временной интервал безрецидивного периода.
54. Выживаемость.

