

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 бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	105062, Москва, Садовая-Черногрозская, дом 14/19
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 495 607 73 31 sekr@igb.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Комплексное применение структурной оптической когерентной томографии и ангиооптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (Н31.8) с целью ранней ее диагностики по сравнению с применением структурной оптической когерентной томографии заднего отдела глаза без проведения ангиооптической когерентной томографии
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	35

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 36 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России
профессор, академик РАН



 Неров В.В.

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

Комплексное применение структурной оптической когерентной томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8) с целью ранней ее диагностики по сравнению с применением структурной оптической когерентной томографии заднего отдела глаза без проведения ангио оптической когерентной томографии

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Комплексное применение структурной оптической когерентной томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8).

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19

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

Нероев Владимир Владимирович – директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, академик РАН

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Ранняя диагностики хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) у детей
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/ лечение/ реабилитацию которого направлен метод	Хориоидальная неоваскуляризация (Н31.8 по МКБ-10)
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Дети любого пола в возрасте от 5 до 17 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Стандартное оптическое исследование заднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора или оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный диагностический метода, позволяющий получать изображение структуры сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва, сравнимые по информативности с гистологическими (аксиальная разрешающая способность 4 – 6 мкм). ОКТ позволяет определить толщину сетчатки и сосудистой оболочки в целом и послойно, оценить структуру и визуализировать патологические изменения (наличие интра- и субретинального экссудата, фиброза, витреоретинальной тракции и др.) [1]. Однако структурная ОКТ не позволяет визуализировать микроциркуляцию в тканях глаза. Для оценки микроциркуляции применяют метод ангио оптической когерентной томографии (ОКТ-ангиографии, ангио ОКТ, ОКТА), позволяющий прижизненно визуализировать

	<p>микроциркуляцию в сосудистых сплетениях сетчатки, сосудистой оболочки и ДЗН. Применение ОКТА значительно улучшает диагностику и мониторинг глазных заболеваний, сопровождающихся изменениями сосудистого русла, неоваскуляризацией или ишемией, позволяет точно определить локализацию, форму и размеры новообразованных сосудов [2]. При диагностике ХНВ их комплексное применение оказывается весьма эффективным [3 – 5]. Объективность, высокая точность, повторяемость, скорость, неинвазивность и бесконтактность делают особенно актуальным комплексное применение ОКТ и ОКТА в детском возрасте для диагностики ХНВ любой этиологии.</p>
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Плановая
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Первичная специализированная медико-санитарная помощь
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Структурная оптическая когерентная томография заднего отдела глаза
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Дети любого пола в возрасте от 5 до 17 лет
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых	Метод спектральной структурной ОКТ внедрен в клиническую практику в 2006 году и широко применяется для диагностики и мониторинга патологии глазного дна [1]. Недостатком структурной ОКТ является невозможность визуализировать сосуды тканей глаза. Метод лишь косвенно

рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)	позволяет предположить наличие ХНВ по выявлению гиперрефлективного субретинального фокуса с дефектом пигментного эпителия и, при "активности" мембраны с отеком и/или серозной отслойкой окружающей сетчатки [6, 7]. Однако данные изменения не специфичны для ХНВ и могут наблюдаться при другой патологии, например, при задних увеитах [7, 8].
---	---

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Распространенность ХНВ у детей в РФ не известна. ХНВ возникает у 4-40% пациентов с задними и панuveитами, у 5-10% с миопией, 88 - 91% с болезнью Беста	[9-12]
Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Заболеваемость ХНВ у детей в РФ не известна. Великобритании составляет 0,21 на 100000 детей в возрасте до 16 лет.	[13]
Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Нет	

<p>Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>Показатели первичной и общей инвалидности вследствие ХНВ неизвестны. Функциональный прогноз определяется локализацией ХНВ, характером основного заболевания, а также своевременностью диагностики и адекватностью лечения ХНВ. У детей с ХНВ острота зрения в 64,5-66,7% случаев составляет ниже 0,3, что при двустороннем поражении приводит к инвалидности</p>	<p>[13, 14]</p>
<p>Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/ диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод</p>	<p>У детей ХНВ в 80-89% случаев локализуется субфовеально, юкстафовеально или парапапиллярно с распространением на макулярную зону. В 15-33% случаев поражение двусторонне. Без ранней диагностики и лечения ХНВ значительно и необратимо снижает остроту зрения: в 64,5-66,7% до менее 0,3 и ниже; в 25,8-33,3% до менее 0,05</p>	<p>[13 - 15]</p>
<p>Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечень ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код,</p>	<p>Метод ОКТ (А03.26.019.002) входит в перечень ВМП. Для диагностики ХНВ могут быть использованы</p>	<p>[3, 7, 16]</p>

<p>наименование, краткое описание)</p>	<p>флюоресцентная ангиография глаза, ФАГ (А03.26.006) и ангиография глазного дна с индоцианином зеленым, ИАГ (А03.26.006) – методы исследования сосудов сетчатки и сосудистой оболочки с помощью контрастирования. Однако ФАГ не позволяет оценить микроциркуляцию в отдельных слоях сетчатки и визуализировать сосудистую оболочку. ИАГ регистрирует микроциркуляцию в сосудистой оболочке, но, также не позволяет получать послойное ее изображение. При диагностике ХНВ ФАГ и ИАГ недооценивают размеры неоваскулярного комплекса, а в случаях воспалительных ретинохориоидальных очагов или значительных изменений сетчатки данные ФАГ и ИАГ неоднозначны. При ФАГ и ИАГ требуется наличие и внутривенное введение контрастного вещества, исследования занимают от 30 до 40 минут, дорогостоящие,</p>	
--	---	--

	сопряжены с риском развития аллергических реакций вплоть до анафилактического шока, в связи с чем их применение в детском возрасте крайне ограничено.	
<p>Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которых направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации</p>	<p>Применение ОКТ в связи с невозможностью визуализировать сосудистую сеть позволяет лишь косвенно предположить наличие ХНВ. ФАГ и ИАГ инвазивные методы, не дают послойного изображения, не всегда информативны и возможны вследствие дефицита контрастных веществ, ИАГ не выполнима у детей младшего возраста.</p>	
<p>Ожидаемые результаты внедрения предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)</p>	<p>Увеличение числа случаев раннего выявления ХНВ не менее, чем на 80% по сравнению с методом ОКТ вследствие своевременно начатого лечения, предотвратит необратимое снижение зрения, инвалидизацию детей по зрению и сократит обусловленные этим затраты</p>	

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Комплексное применение структурной оптической когерентной томографии и ангиооптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8)	
Страна-разработчик метода	США	[2]
История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации	Комплексное применение спектральной ОКТ и ОКТА внедрено в клиническую практику в 2012 году и применяются для диагностики различной патологии заднего отрезка глаза, в том числе ХНВ	[2, 4]
Широка использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	На сегодняшний день комплексная ОКТ и ОКТА диагностика ХНВ у детей недостаточно внедрены в клиническую практику России. Опубликованы	[3-5]

	единичные случаи их применения в США и Тунисе	
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	ОКТ позволяет только предположить наличие ХНВ по косвенным признакам. ОКТА, визуализируя микрососуды, позволяет диагностировать ХНВ, по степени анастомозирования, ветвления и плотности сосудов оценить ее активность и динамику. Комплексное применение ОКТ и ОКТА позволяет послойно оценить общую морфологическую и сосудистую структуру заднего отдела глаза, степень вовлеченности в процесс сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва.	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Требуется дополнительное оборудование	

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

Риски комплексного использования ОКТ и ОКТА не описаны. Методики неинвазивны и бесконтактны. Приборы разработаны в

соответствии с требованиями техники безопасности, соответствующими международным нормативным требованиям. Данные системы являются лазерными системами класса 1 и, согласно инструкциям производителей, безопасны при прохождении лазерного луча через среды глаза и сканировании глазного дна.

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости и осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Не описаны	Не описана	Не описано	Нет данных	Неизвестны	Не разработаны

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. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work / M.L. Gabriele, G. Wollstein, H. Ishikawa et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52(5): 2425–2436. doi: 10.1167/iov.10-6312. IF=3.597.

2. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography / Y. Jia, O. Tan, J. Tokayer et al. // Opt. Express. 2012; 20 (4): 4710 - 25. doi: 10.1364/oe.20.004710. IF=3.31.

3. Appearance of pediatric choroidal neovascular membranes on optical coherence tomography angiography / Ong S.S., Hsu S.T., Grewal D., Arevalo J.F., El-Dairi M.A., Toth C.A., Vajzovic L. // Graefes. Arch.

Clin. Exp. Ophthalmol. 2020;258(1):89-98. doi: 10.1007/s00417-019-04535-4. IF = 3.117.

4. Optical coherence tomography angiography in pediatric choroidal neovascularization / Veronese C., Maiolo C., Huang D., Jia Y., Armstrong G.W., Morara M., Ciardella A.P. // Am. J. Ophthalmol. Case. Rep. 2016; 2: 37–40. doi: 10.1016/j.ajoc.2016.03.009. IF= 1.08.

5. Choroidal neovascular membrane: Report of pediatric idiopathic case / Saadouli D., Ben Mansour K., Zouara H., Yahyaoui S., Mahdhi S., El Afrit M.A. // Jr. Med. Res. 2020;3(3): 15-19. <https://doi.org/10.32512/jmr.3.2.2020/15.19>. IF = 0.76.

6. Evaluation of age-related macular degeneration with optical coherence tomography / Keane P.A., Patel P.J., Liakopoulos S., Heussen F.M., Satta S.R., Tufail A. // Surv. Ophthalmol. 2012;57(5):389-414. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.01.006. IF= 5.24.

7. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management / Agarwal A., Invernizzi A., Singh R.B., Foulsham W., Aggarwal K., Handa S., Agrawal R., Pavesio C., Gupta V. // J. Ophthalmic. Inflamm. Infect. 2018;8(1):13. doi: 10.1186/s12348-018-0155-6. IF= 2.016.

8. Morphological characterization of subretinal hyper-reflective material in posterior uveitis using swept-source optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography / Arora A., Agarwal A., Bansal R., Katoch D., Dogra M., Sharma A., Agrawal R., Gupta V. // Indian J. Ophthalmol. 2022;70(8):2972-2980. doi: 10.4103/ijo.IJO_343_22. IF= 2.969.

9. Aflibercept as primary treatment for myopic choroidal neovascularisation: a retrospective study / C. Bruè, A. Pazzaglia, C. Mariotti et al. // *Eye*. 2016;30(1):139-45. doi: 10.1038/eye.2015.199. IF=2.213.

10. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization associated with chorioretinitis: a pilot study / A.R. Korol, O. Zborovska, T. Kustryn et al. // *Clin. Ophthalmol*. 2017;11:1315–1320. doi:10.2147/OPTH.S148326. IF=2.14.

11. ОКТ-ангиография в диагностике и мониторинге болезни Беста / Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Н.Н. Арестова и др. // *Офтальмология*. 2019; 16 (1S): 79-85. IF=0,581.

12. Optical coherence tomography angiography quantitative assessment of macular neovascularization in Best vitelliform macular dystrophy / Parodi M.B., Arrigo A., Bandello F. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2020;61. doi:https://doi.org/10.1167/iovs.61.6.61. IF=4.045.

13. Active surveillance of choroidal neovascularisation in children: incidence, aetiology and management findings from a national study in the UK / M. Moosajee, A. Abbouda, B. Foot, C. Bunce, A.T. Moore, J. Acheson // *Br. J. Ophthalmol*. 2018; 102:438-443. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310445. IF=4.026.

14. Choroidal neovascularization in 36 eyes of children and adolescents / P. Rishi, A. Gupta, E. Rishi, B.J. Shah // *Eye*. 2013; 27: 1158–1168. doi.org/10.1038/eye.2013.155. IF=2.455.

15. Эффективность антиангиогенной терапии хориоидальной неоваскуляризации у детей и подростков / Е.В. Денисова, Л.А.

Катаргина, А.В. Старикова, Н.А. Осипова, А.О. Тарасенков, О.В. Новикова, Б.Н.А. Ибейд // Материалы научной конференции офтальмологов с международным участием «Невские горизонты-2018» СПб., 2018:26-28.

16. Diagnostic evaluation of type 2 (classic) choroidal neovascularization: optical coherence tomography, indocyanine green angiography, and fluorescein angiography / Sulzbacher F., Kiss C., Munk M., Deak G., Sacu S., Schmidt-Erfurth U. // *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152(5):799-806.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.04.011>. IF = 5.258.

17. Choroidal neovascularisation in children / Sivaprasad S., Moore A.T. // *Br. J. Ophthalmol.* 2008;92(4):451-4. doi: 10.1136/bjo.2007.124586. IF= 4.026.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Методы ОКТ и ОКТА применяются у детей для диагностики и мониторинг ХНВ с 2012 года и продемонстрировали высокую эффективность. Клиническая апробация будет проводиться в соответствии с настоящим протоколом, стандартами GCP, оказания офтальмологической медицинской помощи и другими нормативными требованиями. Протокол клинической апробации одобрен локальным этическим комитетом института. Родители всех пациентов будут подписывать информированное согласие на участие в клинической апробации.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации – практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода комплексного применения структурной оптической когерентной томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8) для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода комплексного применения структурной оптической когерентной томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8) метода структурной оптической когерентной томографии заднего отдела глаза без проведения ангио оптической когерентной томографии;

2. Сравнить клиническую эффективность метода комплексного применения структурной оптической когерентной томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8) метода структурной оптической когерентной томографии заднего отдела глаза без проведения ангио оптической когерентной томографии;

3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода комплексного применения структурной оптической когерентной

томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8) метода структурной оптической когерентной томографии заднего отдела глаза без проведения ангио оптической когерентной томографии.

IV. Дизайн клинической апробации

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

ХНВ – тяжелое осложнение, возникающее при широком круге офтальмопатологии детского возраста, включая задние и панuveиты, наследственные дегенерации сетчатки (болезнь Беста, Штаргарта, хориодеремия), патологическую миопию, травму глаза с повреждением сосудистой оболочки, врожденные аномалии ДЗН (друзы, колобома, ямка, синдром выюнка), ангиоидные полосы сетчатки, остеому сосудистой оболочки, гамартому сетчатки и пигментного эпителия и ряд других [3, 13 - 15, 17]. ХНВ у детей отличается от взрослых как по этиологии (у взрослых ведущая причина – возрастная макулярная дегенерация), так и по локализации (преобладает 2 тип ХНВ, отсутствует дезорганизация и кальцификация мембраны Бруха, как правило, одно место вставания аномальных сосудов) [3]. Успех и функциональный прогноз лечения ХНВ во многом определяются своевременностью диагностики и адекватностью оценки ее активности. ОКТ и ОКТА – объективные

неинвазивные методы, позволяющие с высокой точностью визуализировать структурные и микроциркуляторные изменения сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва. Комплексное применение ОКТА и ОКТ для диагностики ХНВ в детском возрасте имеет неоспоримые преимущества перед моноприменением ОКТ, а также инвазивными, дорогостоящими, малодоступными и не всегда информативными методами ФАГ и ИАГ. Так, проведение ОКТА и ОКТ позволило S.S. Ong и соавт. диагностировать и определить активность ХНВ у всех обследованных 8 детей [3]. При исследовании ОКТА у пациентов с болезнью Беста нами выявлена более высокая, чем предполагалось клинически, частота ХНВ (7 и 3 случая соответственно). Кроме того, исследование позволило оценить локализацию, размеры и активность мембраны [15]. Комбинированное проведение ОКТА и ОКТ детям, дало возможность не только выявить ХНВ, но и определить локализацию, активность и особенности сосудистого рисунка мембраны [4, 5]. Оба метода являются неинвазивными, проводятся на сертифицированных приборах и безопасны для пациента [3 - 5].

12. Описание дизайна клинической апробации.

12.1. Основные и дополнительные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации

Основные параметры.

№	Параметр
1.	Острота зрения
2.	Биомикроскопия глазного дна: наличие очага подозрительного на ХНВ; наличие и локализация отека, кровоизлияний и иных изменений сетчатки
3.	ОКТ: размеры очага; наличие, размеры и локализация отека и структурных изменений сетчатки и сосудистой оболочки; изменения прилежащего стекловидного тела
4.	ОКТА: визуализация ХНВ, размеры ХНВ, сосудистая плотность, перфузионная плотность, визуальная оценка ангиоархитектоники, определение активности ХНВ (активная, неактивная)

Дополнительные параметры

№	Параметр
1	Фоторегистрация глазного дна на фундус-камере

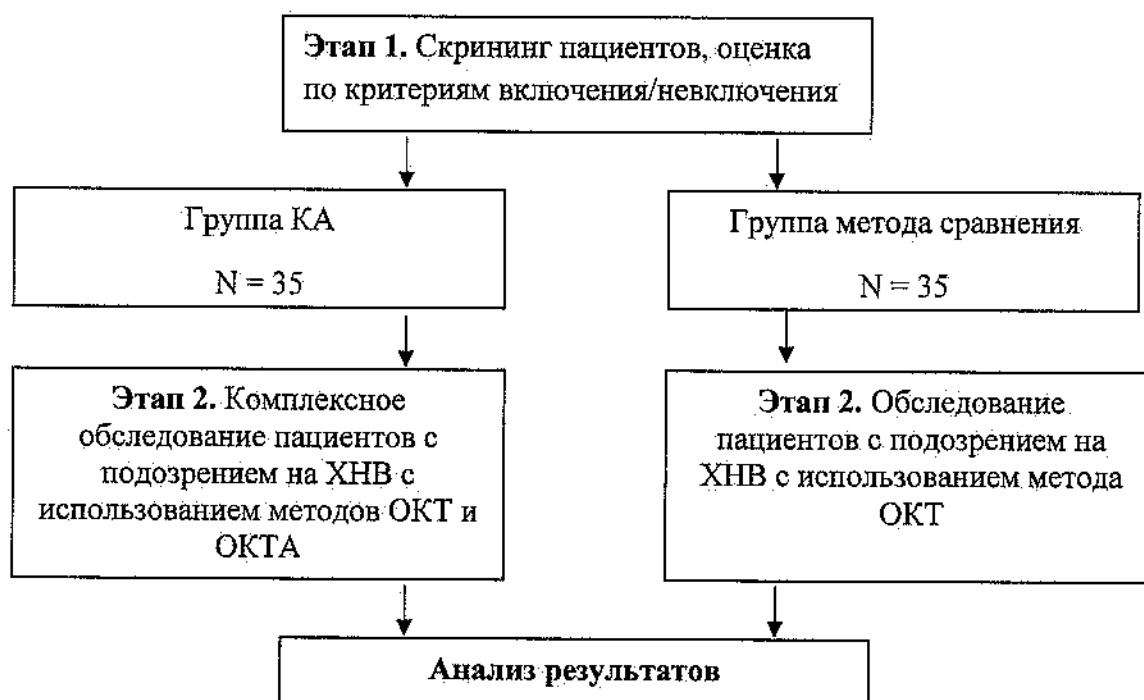
12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения).

Сроки проведения: 2024 - 2025 гг. В клиническую апробацию предполагается включение 35 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет с ХНВ, возникшей как осложнение заднего увеита или панувеита, наследственной дегенерации сетчатки, травмы глаза, патологической миопии или другой офтальмопатологии.

Дизайн исследования, выполняемого в рамках клинической апробации предлагаемого метода: рандомизированное контролируемое исследование.

Метод клинической апробации будет применяться в амбулаторных условиях.

Графическая схема



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Этап 1. Скрининг.

Проводится прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный, включающий базовое офтальмологическое обследование (жалобы, медицинский анамнез, визометрия, рефрактометрия,

биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия). Выявляются дети в возрасте 5-17 лет со сниженной остротой зрения и изменениями глазного дна подозрительными на наличие ХНВ. Каждого такого пациента осматривает врач-консультант (заведующий отделением, к.м.н, д.м.н, врач-офтальмолог высшей категории) и принимает решение о включении/невключении пациента в группу клинической апробации, согласно критериям включения/невключения. Врачом-консультантом проводится беседа с пациентом (законным представителем пациента) с изложением в доступной форме информации о методе комплексного применения структурной оптической когерентной томографии и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела при подозрении на ХНВ, о целях оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации, связанном с ней риске, виде медицинских вмешательств, о последствиях этих медицинских вмешательств, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Разъясняется право отказаться от медицинской помощи в рамках клинической апробации или потребовать её прекращения, возможные последствия такого отказа, в том числе вероятность развития осложнений заболевания (состояния).

Основываясь на полученной информации, пациент (законный представитель пациента) дает информированное добровольное согласие на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации.

Оформляется и частично заполняется индивидуальная

регистрационная карта.

Этап 2. Комплексное обследование пациентов с подозрением на ХНВ с использованием методов ОКТ и ОКТА

Проводится биомикрофотография глазного дна с использованием фундс-камеры. После биомикрофотографии глазного дна проводится комплексное обследование с использованием методов ОКТ и ОКТА

Методика заключается в следующем:

1) Специальной подготовки пациента не требуется. Исследование осуществляется транспупиллярно. Возможно проведение исследований при узком зрачке.

2) Проводится инструктаж пациента о необходимости фиксировать взгляд на метке в процессе исследования. Данные пациента (Фамилия, Имя, дата рождения) вводятся в базу данных прибора.

3) Пациент устанавливает голову на подбородник прибора и фиксирует взгляд на метке.

4) Проводится наведение и фокусировка прибора на участок глазного дна пациента и сканирование тканей глазного дна с использованием программ сканирования ОКТ macula map, macula multi при подозрении на центральную ХНВ, disk map – при подозрении на юкстапапиллярную ХНВ. Полученные изображения сохраняются в базе прибора.

5) ОКТА проводится после завершения ОКТ. ОКТА проводится в режиме «Angioscan» с использованием программы сканирования – macula map, юкстапапиллярную ХНВ – disk map. Площадь

сканирования зависит от размеров анализируемого очага и составляет 3 x 3 мм, 6 x 6 мм или 9 x 9 мм. Полученные изображения сосудов сетчатки и сосудистой оболочки сохраняются в базе прибора.

б) Обработка, анализ и интерпретация полученных данных.

По данным ОКТ оценивается локализация очага, подозрительного на ХНВ, относительно макулы и ДЗН (с измерением расстояния в мкм), его оптическая плотность, наличие отека прилежащей к очагу сетчатки, целостность мембраны Бруха, структурные изменения сетчатки и / или диска зрительного нерва в зоне сканирования. При ОКТА сосудистая и перфузионная плотность в программе macula map в режиме «Angioscan» определяются с помощью программного обеспечения прибора автоматически в 9 квадрантах (верхневисочный, верхний, верхненосовой, носовой, центральный, височный, нижневисочный, нижний, нижненосовой), где центр фовеа определяется автоматически, исходя из соответствующих данных ОКТ. Сосудистая плотность и перфузионная плотность в режиме «Angioscan» оценивается в 8 секторах. При выявлении новообразованных сосудов оценивается их локализация в слоях сетчатки / сосудистой оболочки, площадь, сосудистая и перфузионная плотность, калибр, ветвление, анастомозирование, наличие и размер гипоехогенного кольца вокруг ХНМ.

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 участия пациента в клинической апробации составит 3 дня. Набор пациентов будет осуществляться в течение 2 лет (2024 - 2025 гг.). Завершение клинической апробации для различных пациентов в зависимости от времени включения – в 2024 - 2025 году.

12.5 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации

В ходе исследования на каждого пациента, помимо истории болезни, заполняется индивидуальная регистрационная карта.

1. Дата исследования
2. Острота зрения
3. Описание глазного дна
4. Данные ОКТ
 - локализация очага подозрительного на ХНВ
 - оптическая плотность очага
 - максимальная высота
 - максимальная длина
 - наличие отека сетчатки
 - наличие иных структурных изменений сетчатки

5. Данные ОКТА

- локализация ХНВ
- площадь ХНВ
- перфузионная плотность ХНВ
- сосудистая плотность ХНВ
- конфигурация ХНВ
- калибр сосудов ХНВ
- анастомозирование сосудов ХНВ,
- наличие и размер гипоехогенного кольца вокруг ХНВ

6. Активная, неактивная (в случае диагностики ХНВ)

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

13. Критерии включения пациентов

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Другие уточненные болезни сосудистой оболочки глаза (хориоидальная неоваскуляризация)
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	H31.8
Пол пациентов	Любой
Возраст пациентов	5 - 17 лет
Другие дополнительные сведения	Прозрачность оптических сред глаза, достаточная для проведения ОКТ и ОКТА исследования
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия родителей (законных представителей) ребенка на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания.
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.
3	Лица, страдающие психическими расстройствами.
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Непрозрачные оптические среды глаза
6	Сопутствующая тяжелая соматическая патология и/или психическое заболевание, препятствующие проведению исследования

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Нарушение пациентом протокола клинической апробации	На любом этапе
2	Развития у пациента другого заболевания, требующего длительного пребывания в профильном стационаре или специфической терапии, которая может повлиять на результаты исследования	На любом этапе
3	Отказ пациента (родителей пациента) от продолжения участия в клинической апробации по собственному желанию	На любом этапе

Пациент (родители пациента) могут прекратить участие ребёнка в клинической апробации в любой момент, не приводя никаких причин и написав письменный отказ от продолжения участия в клинической апробации.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи – первичная специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма оказания медицинской помощи – плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи – амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги	Кратность	Цель назначения
Этап 1 Скрининг.				
1.1	В01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	Выявление подозрения на ХНВ.
1.2	В01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1	Осмотр врача-офтальмолога - консультанта: заведующего профильным отделением, врача высшей категории, к.м.н., д.м.н. Определение критериев включения/исключения Разъяснение пациенту (законному представителю) сути метода клинической апробации.
1.3	А01.26.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии глаза	1	Сбор анамнеза и жалоб
1.4	А03.26.008	Рефрактометрия	1	Исследование объективной рефракции пациента с помощью авторефрактометра

1.5	A02.26.004	Визометрия	1	Выявление снижения корректированной остроты зрения
1.6	A02.26.013	Определение рефракции с помощью набора пробных линз	1	Определение рефракции очковых линз с которой достигается максимальная острота зрения
1.7	A03.26.001	Биомикроскопия глаза	1	Оценка переднего отрезка глаза и стекловидного тела
1.8	A02.26.003	Офтальмоскопия	1	Оценка состояние глазного дна, Выявление подозрения на ХНВ
1.9	A03.26.018	Биомикроскопия глазного дна	2	Детальная оценка глазного дна с увеличением
1.9	A14.26.002	Инстилляции лекарственных веществ в конъюнктивальную полость	1	Расширение зрачка
Этап 2. Амбулаторно. Комплексное обследование пациентов с подозрением на ХНВ с использованием методов ОКТ и ОКТА				
2.1	A03.26.019	Оптическое исследование заднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора	2	Оценка структуры и ангиоархитектоники заднего отдела глаза
2.2	A03.26.005.00 1	Биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры	1	Фиксация визуальных изображений глазного дна

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

№	Международное непатентованное наименование / группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Этап 1. Скрининг									
1.1	Циклопентолат	1%	В конъюнктивный мешок	по 2 капли	2 раза	1 день	4 капли	Капля	Для определения клинической рефракции и осмотра глазного дна

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

специализированных продуктов лечебного питания не требуется

Перечень используемых биологических материалов;

Биологические материалы использоваться не будут

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека.

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
Этап 1. Скрининг			
1.1	Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, не антибактериальные (185830)	3 пары	Для осмотра пациента
1.2	Салфетка для очищения/дезинфекции медицинских изделий (136940)	6 шт.	Для обработки приборов
1.3	Бахилы (141650)	2 пары	Для пациента
1.4	Шапочка хирургическая, одноразового использования, нестерильная (182410)	3 шт.	Для персонала
1.5	Маска хирургическая/медицинская, антибактериальная, одноразового использования (385320)	3 шт.	Для защиты органов дыхания персонала
1.6	Халат процедурный одноразового использования (164050)	3 шт.	Для персонала
Этап 2. Амбулаторно. Комплексное обследование пациентов с подозрением на ХНВ с использованием методов ОКТ и ОКТА			
2.1.	Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, не антибактериальные	1 пара	Для осмотра пациента
2.2.	Салфетка для очищения/дезинфекции медицинских изделий	2 шт.	Для обработки контактных поверхностей приборов
2.3.	Шапочка хирургическая, одноразового использования, нестерильная (182410)	2 шт.	Для персонала
1.4.	Маска хирургическая/медицинская, антибактериальная, одноразового использования (385320)	2 шт.	Для защиты органов дыхания персонала
1.5.	Бахилы (141650)	2 пары	Для пациента
1.6.	Халат процедурный одноразового использования (164050)	2 шт.	Для персонала

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Наименование первичного критерия эффективности
Увеличение числа случаев раннего выявления ХНВ не менее, чем на 80% по сравнению с методом сравнения на 2 этапе клинической апробации

20. Перечень критериев дополнительной ценности

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Неинвазивное определение типа ангиоархитектоники при ХНВ, диагностика «активной» и «неактивной» ХНВ, рациональный выбор тактики лечения
2.	Отсутствие необходимости в дополнительном использовании инвазивных методов (ФАГ и ИАГ) диагностики и оценки ХНВ

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Увеличение числа случаев раннего выявления ХНВ не менее, чем 80% по сравнению с методом сравнения на 2 этапе клинической апробации	Комплексное применение ОКТ, ОКТА	2 этап
2.	Неинвазивное определение типа ангиоархитектоники при ХНВ, диагностика «активной» и «неактивной» ХНВ, рациональный выбор тактики лечения	Комплексное применение ОКТ, ОКТА	2 этап
3.	Отсутствие необходимости в дополнительном использовании инвазивных методов (ФАГ и ИАГ) диагностики и оценки ХНВ	Комплексное применение ОКТ, ОКТА	2 этап

VIII. Статистика

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

Проводимое исследование является рандомизированным контролируемым исследованием.

Все данные о пациенте, результаты исследований и динамического наблюдения будут архивированы и обработаны.

Принята основная параметрическая сложная статистическая гипотеза, в которой закон распределения результатов измерения является нормальным. В процессе проводимых исследований будут оцениваться как количественные показатели (числовые), так и качественные (категории).

Все данные о пациенте, данные первичного обследования и результаты динамического наблюдения будут архивированы и обработаны отсрочено. Статистическая обработка результатов будет проведена с использованием параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Манн-Уитни) критериев (в зависимости от характера распределения полученной выборки). Расчеты предполагается проводить в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 7). Уровень значимости статистических методов – менее 0,05.

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

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 80% в группе клинической апробации метода и 45% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчёта необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

Расчетное количество случаев апробации для каждой группы составило 35 детей. Планируется проведение клинической апробации в течение 2 лет: в 2024 – 17 детей, в 2025 – 18 детей. Группа сравнения – 35 пациентов с подозрением на ХНВ.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах диагностики в амбулаторных условиях и оценки результатов.

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента.

Объем расходов на выполнение протокола клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты) и затрат, на общехозяйственные нужды (косвенные затраты).

К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации. К ним относятся: оплата труда основного персонала, начисления на оплату труда основного персонала, затраты на приобретение материальных запасов

и особо ценного движимого имущества используемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.).

К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемые непосредственно в процессе клинической апробации. К ним относятся: оплата труда учрежденческого персонала, начисления на оплату труда учрежденческого персонала, затраты на коммунальные услуги, затраты на содержание объектов недвижимого имущества, затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, затраты на приобретение услуг связи, хозяйственные затраты (затраты на материалы и предметы).

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Этап 1. Скрининг						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1.2	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1500	1	1	1500	Прейскурант цен ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца
1.3	Рефрактометрия	400	1	1	400	Прейскурант цен ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца
Этап 2. Амбулаторно. Комплексное обследование пациентов с подозрением на ХНВ с использованием методов ОКТ и ОКТА						
2.1	Оптическое исследование заднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора	2500/3800	2	1	6300	Прейскурант цен ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца
	Биомикротография глазного дна с использованием фундус-камеры	1000	1	1	1000	Прейскурант цен ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца

Перечень используемых лекарственных препаратов для
 медицинского применения (наименования и кратность применения),
 зарегистрированных в Российской Федерации в установленном
 порядке

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Циклопентолат	7,885	2	15,77	1	15,77	ГРЛС

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы, руб.	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, не антибактериальные (185830)	2,77	4 пары	1	11,08	фактическая стоимость
2	Салфетка для очищения/дезинфекции медицинских изделий (136940)	5,09	8 шт.	1	40,72	фактическая стоимость

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы, руб.	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
3	Бахилы (141650)	2,34	4 пары	1	9,36	фактическая стоимость
4	Шапочка хирургическая, одноразового использования, нестерильная (182410)	1,22	5 шт.	1	6,1	фактическая стоимость
5	Маска хирургическая/медицинская, антибактериальная, одноразового использования (385320)	6,33	5 шт.	1	31,65	фактическая стоимость
6	Халат процедурный одноразового использования (164050)	39,16	5 шт.	1	195,8	фактическая стоимость

Расчет
финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному
пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов
профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (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	18,89
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	1,51
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
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)	10,3
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	7,5
Итого:	30,70

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2024	17	521,9
2025	18	552,6
Итого:	35	1074,5

Директор ФГБУ «НМИЦ ГБ
им.Гельмгольца» Минздрава России
профессор, академик РАН

« 01 » 03 2023г.



В.В. Нероев

Проект индивидуальной регистрационной карты
наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода
комплексного применения структурной оптической когерентной томографии и ангио
оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 - 17 лет с подозрением
на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8)

ФИО	Возраст	Пол	М	Ж
№ амб. карты				
Диагноз при поступлении				
Информированное согласие	ДА	НЕТ		

Наименование исследования	Этап 1. Скрининг	
Жалобы и анамнез		
Визометрия без коррекции и с коррекцией	OD	
	OS	
Рефрактометрия	OD	
	OS	
Биомикроскопия переднего отрезка	OD	
	OS	
Офтальмоскопия и биомикроскопия глазного дна	OD	
	OS	
Наименование исследования	Этап 2.	
Фоторегистрация глазного дна*		
	ОКТ	
Локализация очага		
Оптическая плотность очага		
Максимальная высота		
Максимальная длина		
Наличие отека сетчатки		
Наличие иных структурных изменений сетчатки		
	ОКТА	
Визуализация зоны ХНВ	ДА	НЕТ
Локализация ХНВ		
Площадь ХНВ		
Перфузионная плотность ХНВ		
Сосудистая плотность ХНВ		
Конфигурация ХНВ		
Калибр сосудов ХНВ		
Анастомозирование сосудов ХНВ		
Наличие и размер гипохогенного кольца вокруг ХНВ		

*В ячейках отмечается проведенное обследование

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава РФ в сети «Интернет»**

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней
имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
дает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода
«Комплексное применение структурной оптической когерентной томографии
и ангио оптической когерентной томографии заднего отдела глаза у детей 5 -
17 лет с подозрением на хориоидальную неоваскуляризацию (НЗ1.8) с целью
ранней ее диагностики по сравнению с применением структурной
оптической когерентной томографии заднего отдела глаза без проведения
ангио оптической когерентной томографии» на официальном сайте
Минздрава России в информационно-телекоммуникационной системе
«Интернет»

Директора ФГБУ «НМИЦ ГБ
им. Гельмгольца» Минздрава РФ
профессор, академик РАН

« 01 » 03 2023



В.В. Нерсисян