

Протокол
клинической апробации метода профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод). «Оказание медицинской помощи пациенту с сахарным диабетом с использованием конфокальной микроскопии роговицы и оптической когерентной томографии сетчатки для выявления ранних признаков повреждения периферической нервной системы».

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

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.
117036, Москва, Дм.Ульянова д.11

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

Дедов Иван Иванович - Директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН

Мельниченко Галина Афанасьевна - Заместитель Директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, академик РАН
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации. 117036, Москва, Д.Ульянова д.11

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) – новый неинвазивный метод, позволяющий выявлять признаки раннего повреждения, исследовать динамику изменений и служить суррогатной точкой для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов, что, безусловно, открывает новые перспективы в лечении пациентов с диабетической нейропатией. Преимущество метода заключается в возможности быстро и безболезненно получать качественные изображения различных слоев роговицы и проводить морфометрический анализ различных клеточных структур.

Как известно, роговица содержит около 7000 чувствительных нервных окончаний на 1 мм^{-2} эпителия и является наиболее иннервируемой поверхностной тканью человеческого тела, тогда как кожа имеет около 2000 нервных окончаний на 1 мм^2 . Соответствующее анатомическое строение, наличие большого числа А δ и С-волокон дает возможность использовать роговицу для оценки изменений периферической нервной системы, возникающих при воздействии различных повреждающих факторов. Метод конфокальной микроскопии позволяет получать качественные изображения суббазального нервного сплетения центральной части роговицы и оценивать плотность нервных волокон роговицы на 1 мм^2 , длину нервных волокон на 1 мм^2 ; плотность нервных ветвей нервов на 1 мм^2 [Tavakoli M1, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJ MR, 2007].

Внедрение метода конфокальной микроскопии в клиническую практику позволит определить сроки начала повреждения периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом, что позволит сформулировать необходимые алгоритмы диагностики и динамического мониторинга, а также позволит оптимизировать существующие протоколы лечения.

Согласно современным представлениям нейродегенерация клеток сетчатки при диабете предшествует сосудистым изменениям. Маркеры апоптоза нервных клеток сетчатки были идентифицированы как по результатам аутопсий, так и на моделях мышей с индуцированным сахарным диабетом. Истончение слоя нервных волокон обусловлено гибелью значительного числа ганглиозных клеток и соответственно потерей числа их аксонов. [Simó R. et al. 2012]. Различные исследования функций зрительного анализатора позволяют предположить, что именно нервные клетки первыми вовлекаются в процесс повреждения. Согласно некоторым работам, наиболее ранним зрительным дефицитом при сахарном диабете является расстройство цветового восприятия, что является очевидным следствием нейродегенерации. [Ismail GM, Whitaker D. 1998]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет отображать структуру биологических тканей в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения, обеспечивая получение информации о морфологических структурах на микроскопическом уровне *in vivo*. Снижение толщины слоя нервных волокон - RNFL за счёт потери преимущественно ганглиозных клеток можно считать ранним предиктором развития диабетической ретинопатии. Выявление ранних признаков нейродегенерации может позволить предупредить повреждение гемато-ретиального барьера и развития микрососудистой патологии глазного дна. Новый взгляд на патогенез ретинопатии открывает перспективы применения нейротропротективных препаратов.

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

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространённых поздних осложнений сахарного диабета, а также главным этиологическим фактором развития язвенных дефектов стоп [Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. 2003]. По современным представлениям

распространённость нейропатии на стадии явных клинических симптомов может достигать 21,9% [Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, et al. 2002], в то время как неврологический дефицит уже имеют около 50% пациентов с СД [Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. 1993]. Крупное эпидемиологическое исследование, проведённое Ziegler D. и соавт., демонстрирует, что распространённость нейропатии среди лиц с СД составляет около 28%, однако начальные признаки повреждения периферической нервной системы обнаруживались уже у 13% пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. 2008]. Различия в частоте встречаемости ДПН обусловлены отсутствием надёжных методов диагностики, а также использованием различных критериев оценки степени тяжести нейропатии. Вероятно, повреждение нервных волокон может предшествовать развитию других осложнений СД и, в ряде случаев, быть первым клиническим признаком нарушения углеводного обмена.

На сегодняшний день в клинической практике не существует надёжных методов диагностики ранних проявлений ДПН. Необходимость выявления ДПН на доклинической стадии очевидна, с точки зрения возможности раннего терапевтического воздействия и, следовательно, предотвращения терминальных осложнений диабетической нейропатии, в частности развития синдрома диабетической стопы и малых ампутаций, влекущих раннюю инвалидизацию и высокую заболеваемость. Электрофизиологические методы дают представление о состоянии крупных миелинизированных нервных волокон, которые вовлекаются в процесс повреждения позже, а рутинные методы оценки неврологического дефицита, являются крайне субъективными и не могут служить надёжным методом для выявления начального повреждения нервного волокна. Проведённые исследования доказывают, что конфокальная микроскопия может служить надёжным морфометрическим методом, позволяющим дать более точную оценку тяжести нейропатии, по сравнению со шкалами и электрофизиологическими тестами, имеющими значительную вариабельность результатов у одного и того же пациента

[Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C et al., 2003].

Пункционная биопсия кожи и биопсия нервов позволяют выявить патологию на доклинической стадии, однако являются инвазивными и не могут быть использованы в качестве инструмента динамического мониторинга, а кроме того, сопряжены с риском развития инфекционных осложнений, что лимитирует возможность их применения, как у детей, так и у взрослых. Согласно данным последних исследований, КМР является более чувствительным и специфичным методом по сравнению с «золотым стандартом» выявления повреждения в структуре тонких нервных волокон – пункционной биопсией кожи (определение плотности нервных волокон в роговице имело чувствительность – 82% и специфичность - 71 % по сравнению с плотностью нервных волокон в коже – 53% и 76% соответственно) [Chen X, Graham J, Dabbah M, Petropoulos I et al., 2015]. Конфокальная микроскопия роговицы является малоизученным, однако перспективным методом обнаружения начальных изменений в структуре тонких немиелизированных нервных волокон.

Внедрение методики конфокальной микроскопии в клиническую практику открывает перспективы более раннего выявления ДПН, возможность проведения динамического мониторинга. Предупреждение развития нейропатии может привести к значительному снижению частоты образования нейропатических язв стопы, снизить прямые и косвенные затраты на лечение данной категории пациентов, повлиять на частоту малых ампутаций, заболеваемость и раннюю инвалидизацию.

Как известно, диабетическая ретинопатия остается основной причиной слепоты среди людей трудоспособного возраста в развитых странах. Существующее на сегодняшний день лечение сопряжено с существенными отрицательными воздействиями, такими как риск инфицирования и развития эндофтальмита при проведении интравитреальных инъекций глюкокортикоидов или анти-VEGF препаратов, или потерей центрального зрения, контрастной чувствительности, нарушением темновой адаптации

после проведения лазерной фотokoагуляции. Необходимость разработки новых методов лечения, применимых на ранних стадиях заболевания и позволяющих предупредить развитие дальнейших изменений, очевидна. Дальнейшее изучение патогенеза диабетической ретинопатии, совершенствование методов инструментальной диагностики позволили изменить бытующее представление о ретинопатии только лишь как о микрососудистом осложнении СД. Однако необходимо продолжение изучения данных неинвазивных методов диагностики нейродегенерации в рамках клинических исследований с целью стандартизации методики.

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

Согласно рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации, обследование на предмет наличия диабетической полинейропатии необходимо проводить пациентам с СД 2 типа с момента установки диагноза, а пациентам с СД 1 типа спустя 5 лет от дебюта заболевания (American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes—2015). Методы диагностики включают исследование различных видов чувствительности (температурной, болевой тактильной и вибрационной) при помощи рутинного инструментария (градуированный камертон 128 Гц, ТипТерм, покалывание неврологической иглой, монофиламент массой 10 г), а также с использованием опросников и шкал. Согласно ряду зарубежных исследований, а также данные собственных исследований, эти методы не дают возможность выявлять начальные признаки повреждения нервного волокна, что не позволяет своевременно начать терапевтическое воздействие [Petropoulos, I.N., Alam, U., Fadavi, H., Marshall, A., et al, 2014].

Согласно рекомендациям Американской Диабетической Ассоциации, обследование на предмет наличия диабетической ретинопатии необходимо проводить пациентам с СД 2 типа с момента установки диагноза, а пациентам

с СД 1 типа спустя 5 лет от дебюта заболевания, в качестве метода предлагается использовать осмотр глазного дна. Данный метод не позволяет определить состояние нейронов сетчатки и выявить характер и локус повреждения.

В рамках заявленной апробации при помощи конфокальной микроскопии роговицы впервые будут исследованы доклинические признаки повреждения периферической нервной системы (тонких немиелинизированных нервных волокон в структуре роговицы) у пациентов с небольшой длительностью заболевания (до 5 лет), а также возможные изменения в автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при помощи холтеровского мониторирования ЭКГ и функциональных тестов; при помощи оптической когерентной томографии оценена степень нейродегенеративных изменений в сетчатке у лиц, не имеющих признаков диабетической ретинопатии.

Полученные данные позволят судить о сроках возникновения тех или иных нейродегенеративных изменений, характере и особенностях течения в зависимости от сроков манифестации сахарного диабета (допубертатный, пубертатный, постпубертатный период), разработать оптимальный алгоритм диагностики и лечения осложнений сахарного диабета.

Методы диагностики, заявленные в клинической апробации, являются инновационными, впервые внедряются в клиническую практику в России для диагностики ранних признаков нейродегенерации у пациентов с сахарным диабетом и не входят в стандарты оказания ОМС и ВПМ. В перечень исследований ОМС и ВПМ входят рутинные методики, которые не позволяют выявлять изменения на доклинической стадии.

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

Потенциальные риска и осложнения не зарегистрированы.

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. Tavakoli, M., et al., *Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy*. Diabet Med. **28**(10): p. 1261-7. Impact Factor: 3.115
2. Tavakoli, M., et al., *Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30**(7): p. 1895-7. Impact Factor: 8.420
3. Tavakoli, M. and R.A. Malik, *Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies*. J Vis Exp, (47). Impact Factor: 1.325
4. Petropoulos, I.N., Alam, U., Fadavi, H., Marshall, A., Asghar, O., Dabbah, M.A., Chen, X., Graham, J., Ponirakis, G., Boulton, A.J., Tavakoli, M., Malik, R.A., *Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Apr 3; **55** (4): 2071-8. Impact Factor: 3.404
5. Tavakoli, M., Mitu-Pretorian, M., Petropoulos, I.N., Fadavi, H., Asghar, O., Alam, U., Ponirakis, G., Jeziorska, M., Marshall, A., Efron, N., Boulton, A.J., Augustine, T., Malik, R.A. *Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation*. Diabetes. 2013 Jan; **62**(1):254-60 Impact Factor: 8.420
6. Chen, X., Graham, J., Dabbah, M.A., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., Asghar, O., Alam, U., Marshall, A., Fadavi, H., Ferdousi, M., Azmi, S., Tavakoli, M., Efron, N., Jeziorska, M., Malik, R.A., *Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density*. Diabetes Care. 2015 Jun;

38(6):1138-44. Impact Factor: 8.420

7. Petropoulos, I.N., Ferdousi, M., Marshall, A., Alam, U., Ponirakis, G., Azmi, S., Fadavi, H., Efron, N., Tavakoli, M., Malik, R.A. The Inferior Whorl For Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy Using Corneal Confocal Microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Apr 1; 56 (4): 2498-504. Impact Factor: 3.404

8. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. Diabetologia.2003;46:683–688. doi: 10.1007/s00125-003-1086-8 Impact Factor: 6.671

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Новизна описываемого метода заключается в совершенно новом подходе к диагностике микрососудистых осложнений сахарного диабета: нейропатии и ретинопатии. Оба метода (конфокальная микроскопия роговицы и оптическая томография сетчатки) являются морфометрическими, что позволяет дать точную количественную характеристику выявляемым изменениям. Обе методики являются воспроизводимыми и не зависят от навыков исследователя, являются неинвазивными, безболезненными и занимают не более 10 минут, что является важным в отношении приверженности пациентов к динамическому наблюдению.

III. Цели и задачи клинической апробации

9. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Оценка клинической эффективности метода конфокальной микроскопии роговицы и оптической когерентной томографии сетчатки для диагностики раннего повреждения периферической нервной системы у пациентов с сахарным диабетом.

Задачи:

1. Определить наличие ранних проявлений диабетической дистальной полинейропатии при помощи конфокальной микроскопии роговицы.
2. Провести сравнительный анализ между отклонениями, выявленными в ходе микроскопии роговицы при 1 визите и в конце исследования.
3. Определить наличие повреждения автономной нервной системы методом холтеровского мониторинга ЭКГ с проведением функциональных автономных кардио-васкулярных тестов.
4. Проанализировать динамику восстановления плотности немиелинизированных нервных волокон в роговице на фоне компенсации углеводного обмена.
5. Расширение диагностических возможностей оптической когерентной томографии в выявлении повреждения нейронов сетчатки (толщина слоя ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при 1 визите и в конце исследования).
6. Определить группы риска по развитию диабетической ретинопатии.

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

Необходимость поиска нового неинвазивного метода диагностики ранних изменений периферической нервной системы, который прочно занял место в рутинной клинической практике, стала в последние годы важнейшей задачей для исследователей.

На сегодняшний день вышеуказанным требованиям отвечает конфокальная микроскопия роговицы (КМР). КМР является неинвазивным морфометрическим методом, который, наряду с «золотым стандартом» - пункционной биопсией кожи, позволяет выявлять признаки раннего повреждения (Tavakoli M., Petropoulos I. N., Malik R. A, 2012), исследовать

динамику изменений и служить суррогатной точкой для оценки терапевтической эффективности лекарственных препаратов, что, безусловно, открывает новые перспективы в лечении пациентов с диабетической нейропатией.

Выявление диабетической нейропатии на доклинической стадии наиболее актуально у детей и подростков, поскольку использование инвазивных методик у данной категории больных невозможно, а электрофизиологических значительно ограничено. Единственное пилотное исследование по диагностике начальных проявлений периферической нейропатии у детей с СД 1 типа проводится рядом учёных Центра Эндокринологии и Диабета Университета города Манчестер (Sellers E. A. C. et al. The acceptability and feasibility of corneal confocal microscopy to detect early diabetic neuropathy in children: a pilot study //Diabetic Medicine. – 2013. – Т. 30. – №. 5. – С. 630-631). Аналогичных исследований в Российской Федерации не проводилось. Перспективным представляется оценка характера и течения повреждения периферической нервной системы у детей с сахарным диабетом 2 типа, поскольку по сравнению со взрослыми пациентами другие факторы риска повреждения нерва, такие как дислипидемия, диспротеинемия и т.д. у данной категории больных отсутствуют.

Кроме того, планируется провести оценку состояния нейронов сетчатки у пациентов, не имеющих диабетической ретинопатии. Согласно современным взглядам на патогенез (Simo R., Hernandez C., 2013) именно дегенерация нейронов сетчатки приводит к повреждению гематоретинального барьера и развитию диабетической ретинопатии. В рамках работы методом оптической когерентной томографии будет оценено изменение толщины слоя ганглиозных клеток, а также их аксонов, образующих зрительный нерв. Выявление начальных нейродегенеративных процессов в сетчатке позволит определять группы риска развития диабетической ретинопатии, прогнозировать и предупреждать прогрессирования изменений, минимизировать степень инвазивного вмешательства и избежать потери зрения в дальнейшем.

Метод конфокальной микроскопии роговицы получил широкое распространение в офтальмологии для оценки состояния клеточного состава переднего отрезка глаза до и после хирургических вмешательств, однако с целью выявления ранних признаков повреждения периферической нервной системы данный метод на территории РФ не применялся. Согласно данным зарубежных и отечественных исследований, метод позволит выявлять повреждение нервной системы на доклинической стадии, что позволит предупреждать развитие осложнений.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

1. Общий клинический осмотр, антропометрические данные (масса тела, рост, ИМТ, ОТ, ОБ), артериальное давление, физикальное исследование (температурная, болевая, тактильная и вибрационная чувствительности), опросники и шкалы неврологических расстройств (NSS, NDS)
2. Клинический анализ крови
3. Биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, креатинин, мочевины, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, билирубин, С-реактивный белок, К, Na, Ca, P, СКФ (MDRD), общий белок, альбумин)
4. Определение уровня гликированного гемоглобина
5. Гормональный анализ крови (ТТГ).
6. Общий анализ мочи, определение соотношения альбумин/креатинин.
7. Система суточного мониторирования ЭКГ "ДМС Передовые Технологии" (Холтер-ЭКГ) с встроенным датчиком физической активности с программой автоматической оценки показателей variability ритма сердца (SDNN, SDANN, SDNNindex, NN50, pNN50, RMSDD, SDDSD, вариации короткого участка ритмограммы (BKPM1-8), средневзвешенной вариацией

ритмограммы(СВВР)), длительности желудочковой реполяризации (QT), сегмента ST.

8. Конфокальная микроскопия роговицы (Heidelberg Retina Tomograph III)

9. Оптическая когерентная томография сетчатки с определением толщины слоя нервных волокон у диска зрительного нерва (RNFL) и слоя ганглиозных клеток сетчатки в макулярной области (GCL) (Zeiss Cirrus 4000 HD OCT Spectral Domain).

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

В клиническую апробацию будет включено 90 пациентов сахарным диабетом длительностью заболевания от 1-5 лет с различным типом сахарного диабета, которые будут разделены на группы соответственно типу СД. В рамках скрининга каждый пациент, подходящий для участия в клинической апробации, пройдет необходимое обследование для исключения патологии, которая может обуславливать наличие нейропатии и ретинопатии, после чего пациенты будут включены в исследование. Период наблюдения составит 12 месяцев и будет разделён на 4 визита в рамках амбулаторных приемов. Каждый визит по продолжительности будет занимать 1 день и будет включать указанное лабораторное и инструментальное обследование (осмотр офтальмолога и эндокринолога с выполнением перечня инструментальных исследований). Кроме того, пациенты получают в процессе клинической апробации рекомендации от врача, по основным вопросам сахарного диабета направленные на улучшение показателей гликемии, а также коррекции других факторов риска повреждения периферической нервной системы, будет проводиться коррекция проводимого лечения.

Исследования	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
	2 дня	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес.
Критерии включения/ не включения	X				
Информ. согласие	X				
Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления	X	X	X	X	X
Физикальное обследование	X	X	X	X	X
Клиническая оценка нейропатии (NSS, NDS)	X		X		X
Офтальмологическое обследование:	X		X		X
визометрия,	X		X		X
рефрактометрия,	X		X		X
тонометрия	X		X		X
биомикрофотографирование	X		X		X
глазного дна фунус-камерой в бескрасном свете					
оптическая когерентная томография	X		X		X
Конфокальная микроскопия роговицы	X		X		X
Лабораторные методы обследования	X	X	X	X	X
ХмЭКГ	X		X		X

12.3. Описание апробируемого метода, инструкции по его проведению.



Апробируемый метод направлен на выявление ранних признаков повреждения периферической нервной системы у пациентов с минимальной длительностью заболевания с помощью конфокальной микроскопии роговицы и оптической когерентной томографии сетчатки (для выявления признаков повреждения нейронов сетчатки) и разными типами сахарного диабета.

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

В исследование будут включены пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типа, LADA, MODY, длительностью заболевания до 5 лет. После включения в исследования пациентом будет проведено обследование на предмет состояния периферической нервной системы: оценка симптомов и неврологического дефицита, панель тестов для определения нарушений автономной нервной системы – Холтеровское мониторирование ЭКГ с функциональными тестами и апробируемый метод – конфокальная микроскопия роговицы, оптическая когерентная томография сетчатки. В рамках апробации метода предусмотрено 4 визита – 3-6-9-12 мес., в ходе которых наряду с клиническим и лабораторным обследованием будет проведена оценка динамики изменений периферической нервной системы вышеописанными методами на фоне компенсации углеводного обмена, а также других факторов риска развития повреждения нервного волокна.

Кроме того, пациенты будут обследованы на предмет наличия микрососудистой патологии глазного дна, в том числе с использованием методов оценки состояния нейронов сетчатки. Проспективный характер наблюдения позволит выявить маркёры раннего повреждения сетчатки, выделить группы риска по развитию диабетической ретинопатии.

Общая продолжительность участия пациентов в клинической апробации 12 месяцев.

Скрининг.

Этот период составляет 1 день до включения в исследование.

В течение этого периода будут выполнены следующие действия для всех пациентов, соответствующих критериям включения:

- Получить письменное информированное согласие
- Записать демографические данные
- Записать медицинский анамнез и принимаемые препараты
- Физикальное обследование

- Записать все серьезные и несерьезные нежелательные явления, которые могут возникнуть в течение этого периода
- Клиническая оценка нейропатии (NSS, NDS)
- Офтальмологическое обследование:
 - визометрия, рефрактометрия, тонометрия
 - биомикрофотографирование глазного дна фунус-камерой в бескрасном свете
 - оптическая когерентная томография
- Конфокальная микроскопия роговицы
- ХмЭКГ
- Лабораторные методы обследования

Визит 1-4 (продолжительность визита 1 день).

Будут выполнены следующие исследования, согласно указанной схеме:

Все данные исследований будут вноситься в индивидуальную регистрационную карту пациента, включая лабораторные исследования.

- Изменения в приеме препаратов;
- При необходимости провести коррекцию получаемой терапии
- Записать все серьезные и несерьезные нежелательные явления, которые могут возникнуть в течение этого периода
- Физикальное обследование;
- Клиническая оценка нейропатии (NSS, NDS)
- Офтальмологическое обследование:
 - визометрия, рефрактометрия, тонометрия
 - биомикрофотографирование глазного дна фундус-камерой в бескрасном свете
 - оптическая когерентная томография
- Конфокальная микроскопия роговицы
- ХмЭКГ
- Лабораторные методы обследования

Визит 4 (через 12 месяцев после скрининга±2 дня – окончание исследования)

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

1. Создание индивидуальной регистрационной карты с учетом демографических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования.
2. Архивирование изображений и результатов анализа параметров конфокальной микроскопии роговицы: плотность нервных волокон в роговице, общая длина нервных волокон роговицы, общее количество ветвей нервных волокон.
3. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки: толщина слоя нервных волокон у диска зрительного нерва, толщина слоя ганглиозных клеток в макулярной области.
4. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ.
5. Результаты офтальмологического обследования:
 - визометрия, рефрактометрия, тонометрия
 - биомикрофотографирование глазного дна фунус-камерой в бескрасном свете
6. Клиническая оценка нейропатии (NSS, NDS)

**V. Отбор и исключение пациентов, участвующих
в клинической апробации**

13. Критерии включения пациентов.

1. Сахарный диабет 1 типа и LADA у пациентов старше 18 лет, длительностью течения заболевания до 5 лет (диагноз впервые установлен не менее чем за 1 год до включения в клиническую апробацию)
2. Дети с СД 1 типа и СД 2 типа, MODY старше 10 лет и младше 18 лет.
3. Подписанное добровольное информированное согласие в двух экземплярах
4. Желание принимать участие в Процедурах клинической апробации;

14. Критерии не включения пациентов.

1. Наследственные сенсо-моторные полинейропатии, хронические воспалительные демиелинизирующие нейропатии (синдром Гийена-Барре), амилоидоз, саркоидоз
2. Инфекционные заболевания (ВИЧ-инфекция), паранеопластические нейропатии
3. Гипотиреоз, дефицит витамина B12
4. Системные аутоиммунные заболевания, системные васкулиты
5. Нарушение электролитного состава крови (калий, кальций, натрий), дислипидемия, диспротеинемия
6. Приём токсических препаратов, алкоголя не более 3-4 юн. в день (30-10 мл этанола)
7. Хроническая печёночная и почечная недостаточность
8. Помутнения преломляющих сред, препятствующие осмотру и фотографированию глазного дна, глаукома и глазная гипертензия, аметропия средней и высокой степени, перенесенные травмы и операции на глазах, ношение контактных линз
9. Возраст старше 45 лет

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

1. Отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию
2. Пропуск 2 последовательных визитов в ходе периода наблюдения
3. Возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.
4. Помутнения преломляющих сред, препятствующие осмотру и фотографированию глазного дна, развитие глазной гипертензии, перенесенные травмы и операции на глазах.

Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине, включая причины личного характера. Врачи также имеют право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев для исключения. Врачи должны заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в ИРК с объяснением причины отказа.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации

Форма: плановая

Условия оказания медицинской помощи: дневной стационар.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень исследований выполняется всем пациентам, включенным в клиническую апробацию
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях (дневной стационар) без питания
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога
Стандартное офтальмологическое исследование (острота зрения, биомикроскопия при помощи щелевой лампы)
Конфокальная микроскопия роговицы
Биомикрофотографирование глазного дна с использованием фундус-камеры
Оптическая когерентная томография сетчатки
ХмЭКГ
Биохимический анализ крови
Общий анализ крови (Гемоглобин, Гематокрит, Эритроциты, Тромбоциты, Лейкоциты, Лейкоцитарная формула)
Гормональный анализ крови (ТТГ)
Липидный профиль (Общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ)
НbA1c (гликированный гемоглобин)
Общий анализ мочи
Альбумин в моче и Альбумин/креатинин соотношение

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

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

перечень используемых биологических материалов - нет;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в

организм человека - нет;

и иное - нет.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

1. Исследование прогностической значимости метода конфокальной микроскопии роговицы в прогрессировании ДПН (сравнительный анализ динамики изменений нервов в роговице на фоне оптимизации контроля гликемии).

2. Исследование прогностической значимости метода оптической когерентной томографии в выявлении нейродегенеративных изменений сетчатки (сравнительный анализ динамики изменений слоя нервных волокон и слоя ганглиозных клеток в сетчатке на фоне оптимизации контроля гликемии).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Частота обращений к врачу с симптомами периферической нейропатии и снижения остроты зрения.

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

Период наблюдения для оценки прогностической значимости метода - 6-12 мес.

Оценка показателей эффективности будет проводится в конце исследования по сравнению с началом. Регистрация и учет показателей эффективности будет проводится в ИРК пациентов. Анализ параметров эффективности будет проводится по окончании исследования с использованием заранее определенных статистических методов.

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка полученных данных будет выполнена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков будет оценена с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, будут использованы непараметрические методы анализа данных. Сравнение независимых групп по количественным признакам будут осуществлены непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Сравнение зависимых групп по количественным признакам будет осуществлено непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение независимых групп по качественным признакам будет осуществлено непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для несвязанных групп. Статистически значимыми будут считаться различия при $p < 0,05$. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков будет осуществлено непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а также связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

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

Основная конечная точка данного исследования – количественные показатели плотности нервных волокон в роговице и параметры нервных волокон в

сетчатке через 12 месяцев относительно исходного уровня. Для доказательства эффективности протокола необходимо набрать 90 пациентов. В 2015 году планируется набор 30 пациентов. В 2016 году 60 пациентов.

Объем выборки, составляющей 90 обследуемых в группе, является достаточным для обнаружения различий между группой пациентов и группой контроля относительно исходных показателей плотности нервных волокон в роговице, предполагая уровень значимости 0.05 и используя двусторонний t-критерий для двух выборок с мощностью 90%.

При предположительной доле выбывания из исследования, составляющей 20%, в исследование будет включено около 108 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Затраты на оказание единицы i -той услуги (Z_i) определяются по формуле:

$$Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{уc} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i, \text{ где}$$

Q_i - планируемое количество (объем) единиц оказания i -той государственной услуги,

$Z_{от}$ - планируемые затраты по оплате труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала

$Z_{рм}$ - планируемые затраты на приобретение расходных материалов, связанных с оказанием услуги на основе расходов: из КОСГУ 340 – сырье, материалы, медикаменты, продукты питания, готовая продукция и т.д.; из КОСГУ 310 - учебные пособия, костюмы и т.д.;

$Z_{уc}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222, из КОСГУ 226 - реклама, подписка и др. по решению органа исполнительной власти;

$Z_{си}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой коммунальных услуг, и иные затраты, связанные с использованием имущества на основе затрат:

- на потребление тепловой энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на водоснабжение и водоотведение в размере не менее 80% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на потребление электрической энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на потребление газа в размере не менее 50% в случае газового отопления или 100% в иных случаях от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);
- на содержание особо ценного движимого имущества из КОСГУ 225 – не менее 70%: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

Зин - иные планируемые затраты, связанные с оказанием услуги.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения);

1. Перечень медицинских услуг:	Частота предоставления
Один день лечения и обследования в амбулаторных условиях	5
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога	5
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	5
Стандартное офтальмологическое исследование (острота зрения, биомикроскопия при помощи щелевой лампы)	3
Конфокальная микроскопия роговицы	3
Биомикрофотографирование глазного дна с использованием фундус-камеры	3
Оптическая когерентная томография сетчатки	3

ХмЭКГ	3
Биохимический анализ крови	5
Общий анализ крови (Гемоглобин, Гематокрит, Эритроциты, Тромбоциты, Лейкоциты, Лейкоцитарная формула)	5
Гормональный анализ крови (ТТГ)	1
Липидный профиль (Общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ)	5
НbA1c (гликированный гемоглобин)	5
Общий анализ мочи	3
Альбумин в моче и Альбумин/креатинин соотношение	3

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке – не применяется;

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

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не применяется; виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не применяется; иное - не применяется.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 193,11 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 90.

Общая стоимость апробации составит 17 379,90 тыс. руб.,

в том числе в 2015 году - 30 пациентов на сумму 5 793,30 тыс. руб., в

2016 году - 60 пациентов на сумму 11 586,60 тыс. руб.

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

Наименование расходов	Стоимость, тыс.руб.
1. Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	78,00
2. Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий)	72,00
3. Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	-
4. Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	43,11
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	19,0
Итого:	193,11

Директор ФГБУ «Эндокринологический
научный центр» Минздрава России
Академик РАН



И.И. Дедов

" 14 " августа 2015 г.