

**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 «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ННИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России)
2.	Адрес места нахождения организации	Фрунзе ул., д. 17, Новосибирск, 630091
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Телефон: (383) 373-32-01, 8-913-952-27-77; факс: (383) 224-55-70 E-mail: niito@niito.ru; motorist@inbox.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Хирургическое лечение крузартроза методом эндопротезирования голеностопного сустава с использованием модульного эндопротеза
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Число пациентов – 80 2020 г. – 5 2021 г. – 45 2022 г. – 30

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 34 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 18 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» на 1 л.

Главный врач ФГБУ «ННИТО  
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России



*Е.В. Губина*

Е.В. Губина

« *25 февраля* 2020 »

СОГЛАСИЕ НА ОПУБЛИКОВАНИЕ  
ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации «Хирургическое лечение круартроза методом эндопротезирования голеностопного сустава с использованием модульного эндопротеза» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»

Главный врач ФГБУ «ННИИТО  
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

*ЕВ*

Е.В. Губина



"25" февраля 2020

## Протокол клинической апробации

Идентификационный номер № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

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

Хирургическое лечение крузартроза методом эндопротезирования голеностопного сустава с использованием модульного эндопротеза.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России); адрес: 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, дом 17; телефон: 8 (383) 373-32-01.

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

Губина Елена Владимировна, главный врач, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, к.м.н.

### II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

**4. Аннотация метода**

Метод заключается в эндопротезировании голеностопного сустава (ГС) путем замещения пораженного сустава на искусственный эндопротез в модульном исполнении конструкции, предназначенный для интрамедуллярной имплантации, что позволяет сформировать тибиальную часть эндопротеза без необходимости выполнения остеотомии голени (сохранив тем самым прочность кости в данной локализации) и одновременно сформировав индивидуально подобранную для пациента длину тибиальной части эндопротеза (что улучшает стабильность имплантированного эндопротеза).

Метод предполагает стационарный и амбулаторный этапы лечения и наблюдения пациентов.

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

Деформирующий остеоартроз (ДОА) ГС (крузартроз) является исходом дегенеративных, травматических, системных его поражений, приводит к инвалидности и резко нарушает качество жизни за счет деформации, выраженного

болевого синдрома в ГС, невозможности ношения больным обычной обуви [1, 2]. Оценка распространенности крузартроза в популяции весьма затруднительна, так как отсутствует соответствующий ему шифр МКБ-10 [3], но косвенно о его распространенности крузартроза можно судить на основе данных о распространенности коксартроза, которые примерно равны таковым при крузартрозе и могут быть сопоставимы в количественном выражении [2]. Инвалидизация по причине ДОА среди лиц старше 50 лет может достигать до 50% [4].

В течение последних двух десятилетий произошло изменение взглядов на механизмы патогенеза ДОА – от модели прежнего упрощенного понимания развития ДОА, как сугубо последствий износа хрящевой ткани, к модели формирования воспалительного процесса на молекулярном уровне вследствие дисбаланса между повреждающими факторами и индукторами регенерации хондроцитов, чему может способствовать большое количество предрасполагающих и этиологических факторов, ключевыми из которых можно назвать исходно измененные хондроциты и избыточное количество стресс-воздействий на хрящевую ткань [5-10].

Выявление у таких пациентов признаков ДОА при использовании рентгеновской томографии или МРТ-исследования [11] влечет за собой выбор соответствующего вида и объема оказываемой помощи. При начальных стадиях крузартроза с успехом применяют консервативные методы лечения, тогда как проблему представляют запущенные формы с тяжелым болевым синдромом и деформациями голеностопной области, где уже необходимо использовать оперативные методы лечения [12, 13]. До 70-х годов прошлого века основным методом лечения крузартроза была операция артротомии ГС, причем в отечественной травматологии и ортопедии существовало мнение о наилучшей пригодности аппаратов для внеочагового остеосинтеза при выполнении артротомии ГС [14, 15].

На современном этапе развития подиатрии при лечении пациентов с ДОА большинство травматологов-ортопедов стараются придерживаться концепции, заключающейся в ликвидации болевого синдрома при сохранении движений в пораженном ГС. Публикуются работы об эндоскопическом лечении крузартроза [16], о транспозиции аллосуставов и полусуставов, хондропластике [17, 18], но с каждым годом лидирующую позицию завоевывает эндопротезирование ГС [19, 20]. Эволюция эндопротезирования ГС была сложной и драматичной, поскольку основная масса публикаций до середины 90-х годов свидетельствовала о неудовлетворенности врачей и пациентов результатами эндопротезирования ГС, вплоть до полного его неприятия. По ряду причин (не всегда напрямую относящихся к системе здравоохранения) в отечественной ортопедо-травматологической практике эндопротезирование ГС не нашло широкого применения, хотя российские исследователи не были в стороне от мировых тенденций и предлагали ряд оригинальных конструкций эндопротезов ГС [21-23].

Однако, по мере совершенствования техники операции, появления несвязанных эндопротезов третьего поколения и уточнения показаний и противопоказаний к эндопротезированию ГС, отзывы изменились радикально в позитивном направлении, поскольку этот метод лечения позволяет отказаться от выполнения артротомии ГС.

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

Выполнение эндопротезирования ГС позволяет восстановить биомеханику движений в ГС, близкую к естественной, и тем самым вернуть пациентам возможность осуществления биомеханической фазы переката через таранную кость стопы при совершении акта ходьбы. При этом несомненной новизной является прецизионная техника имплантации и фиксированный в тиббиальном компоненте эндопротеза полиэтиленовый вкладыш. Абсолютной новизной является возможность применения предполагаемого к использованию в рамках настоящей клинической апробации (КА) эндопротеза не только как конструкции для первичного эндопротезирования, но и как ревизионной конструкции, а также возможность комбинации его таранного компонента с ответными тиббиальными частями низкопрофильных эндопротезов ГС в том случае, если у пациента диагностирован коллапс блока таранной кости.

В существующих на настоящий момент системах эндопротезирования ГС третьего поколения вышеназванные преимущества не могут быть реализованы в силу конструктивных особенностей таковых систем. Необходимо обратить внимание на то, что до настоящего момента на территории РФ имплантацию предлагаемых к апробации модульных конструкций эндопротезов не проводили. Учитывая сложность хирургической техники имплантации и необходимость опыта эндопротезирования ГС, выполнение КА подобных модульных эндопротезов целесообразно проводить в условиях федеральных медицинских учреждений, оказывающих специализированную высокотехнологическую помощь и укомплектованных квалифицированными кадрами.

В ходе настоящей КА предполагается применение сборной модульной конструкции эндопротеза для интрамедуллярной имплантации, что позволяет сформировать тиббиальную часть эндопротеза без необходимости выполнения остеотомии голени (сохранив тем самым прочность кости в данной локализации) и одновременно сформировав индивидуально подобранную для пациента длину тиббиальной части эндопротеза (что улучшает стабильность имплантированного эндопротеза). Все вместе это позволит достигнуть большей тиббиоталарной стабильности эндопротеза.

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

Среди рисков при эндопротезировании ГС рассматривается несостоятельность имплантируемого протеза, влекущая за собой ревизию сустава и реэндопротезирование.

Причины несостоятельности эндопротезирования можно разделить на три группы:

I группа - связанные с пациентом;

II группа - связанные с имплантатом и механическими повреждениями последнего;

III группа - связанные с ошибками хирургической техники

Остеолиз и асептическое расшатывание, как результат реакции на продукты износа в паре трения, могут являться одними из причин ревизионного

эндопротезирования ГС и, как правило, ведут к ревизионным операциям в долгосрочном послеоперационном периоде после имплантации.

К осложнениям, встречающимся в большинстве своем на более ранних сроках после имплантации, относят проблемы, связанные с механическими повреждениями самих конструкций и пациент-зависимые факторы (неудовлетворительное качество кости, факторы, ведущие к развитию глубокой инфекции области оперированного сустава, тромбозы вен нижних конечностей, включая тромбоэмболию легочной артерии,).

Основные риски эндопротезирования ГС:

- асептическая/септическая нестабильность компонентов эндопротеза;
- рецидивирующие вывихи эндопротеза;
- механические повреждения компонентов эндопротеза;
- износ в паре трения;
- перипротезные переломы.

**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) Жилиев, А.А. Биомеханика ходьбы больных старших возрастных групп после перелома голеностопного сустава / А.А. Жилиев // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 13. – №. 2. – С. 55–58.
- 2) Диагностика и лечение сочетанных повреждений позвоночника и стоп / И.А. Пахомов, В.В. Рерих, К.О. Борзых, О.В. Фаламеева // Хирургия позвоночника. – 2008. – № 1. – С. 8–13.
- 3) Байтингер, В.Ф. МКБ–10 для хирургии голеностопного сустава и стопы. / В.Ф. Байтингер, Ю.А. Хадыко, А.И. Цуканов и соавт. // «Вопросы реконструктивной и пластической хирургии». – 2003. – Том 7. – № 4. – С. 51–67.
- 4) Меньшикова, И.В. Остеоартроз – как медико–социальная проблема / И.В. Меньшикова // Проблемы управления здравоохранением. – 2009. – №. 6. – С. 44–47.
- 5) Chowdhury, T.T. Dynamic compression counteracts IL–1 beta–induced release of nitric oxide and PGE2 by superficial zone chondrocytes cultured in agarose constructs. / T.T. Chowdhury, D.L. Bader, D.A. Lee // Osteoarthritis Cartilage. – 2003. – Vol. 11. – P. 688–696.
- 6) Cyclic strain stimulates proliferative capacity, alpha2 integrin by human articular chondrocytes from osteoarthritic knee joints. / K. Lahiji, A. Polotsky, D. Hungerford, C. Frondoza // Univ Penn Orthoped J. – 2002. – Vol. 15. – P. 75–81.
- 7) Injurious mechanical compression of bovine articular cartilage induces chondrocyte apoptosis. / A.M. Loening, I.E. James, M.E. Levenston et al. // Arch Biochem Biophys. – 2000. – Vol. 381. – P. 205–212.
- 8) Mandelbaum, B. Etiology and Pathophysiology of Osteoarthritis / B. Mandelbaum, D. Waddell // ORTHOSuperSite. – Feb 2005. – Режим доступа: <http://www.orthosupersite.com/view.aspx?rid=2169>

- 9) Proteoglycan degradation after injurious compression of bovine and human articular cartilage in vitro: interaction with exogenous cytokines. / P. Patwari, M.N. Cook, M.A. DiMicco, et al. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 1292–1301.
- 10) Long-term outcome after 1822 operatively treated ankle fractures: A systematic review of the literature. / S.A. Stufkens, M.P. van den Bekerom, G.M. Kerkhoffs, B. Hintermann, C.N. van Dijk // *Injury.* – Feb 2011. – Vol. 42(2). – P. 119-127.
- 11) Cartilage lesions in the ankle joint: comparison of MR arthrography and CT arthrography / M.R. Schmid, C.W.A. Pfirrmann, J. Hodler, P. Vienne, M. Zanetti // *Skeletal Radiol.* – 2003. – Vol. 32. – P. 259–265.
- 12) Guyer, A.J. Current Concepts Review : Total Ankle Arthroplasty / A.J. Guyer, G. Richardson // *Foot & ankle international* – 2008. – Vol. 29. – Num. 2. – P. 256–264.
- 13) Jahss, M.H. Disorders of the Foot and Ankle: Medical and Surgical Management. / M.H. Jahss 2nd Revised edition. – Saunders (W.B.) Co Ltd., Philadelphia, 1991. – 3274 P.
- 14) Черкес–Заде, Д.И. Хирургия стопы / Д.И. Черкес–Заде, Ю.Ф. Каменев. – М.: Медицина. – 2002. – 328 С. – ISBN: 5–225–04158–2.
- 15) Шевцов, В.И. Чрескостный остеосинтез в хирургии стопы. / В.И. Шевцов, Г.Р. Исмаилов. – М.: Издательство «Медицина», 2008. – 360 С.
- 16) Glanzmann, M.C. Arthroscopic subtalar arthrodesis for symptomatic osteoarthritis of the hindfoot: a prospective study of 41 cases. / M.C. Glanzmann, R. Sanhueza–Hernandez // *Foot Ankle Int.* – Jan 2007. – Vol. 28(1). – P. 2–7.
- 17) Subtalar arthroscopic procedures for the treatment of subtalar pathologic conditions: 115 consecutive cases. / J.H. Ahn, S.K. Lee, K.J. Kim, Y.I. Kim, W.S. Choy // *Orthopedics.* – Dec 2009. – Vol. 32. – Num. 12. – P. 891–896.
- 18) Whats new in surgical options for Hallux Rigidus? / S. Giannini, F. Ceccarelli, C. Faldini, R. Bevoni, G. Grandi, F. Vannini // *The Journal of Bone and Joint Surgery (American).* – 2004. – Vol. 86. – P. 72–83.
- 19) Пахомов, И.А. Диагностика и хирургическое лечение асептического некроза таранной кости (болезнь Муше) / И.А. Пахомов, В.М. Прохоренко, М.А. Садовой // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* – 2008. – № 1. – С. 75–81. (публикация ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России).
- 20) Total ankle replacement in rheumatoid arthritis. / M. Nishikawa, T. Tomita, M. Fujii et al. // *International Orthopaedics (SICOT).* – 2004. – Num. 28. – P. 327–331.
- 21) Головаха, М.Л. К методике разработки элементов крепления эндопротезов (на примере голеностопного сустава). / М.Л. Головаха // *Ортопед., травмат. и протезирование.* – 1994. – №4. – С. 101.
- 22) Пат. 2145822 Российская Федерация, Эндопротез голеностопного сустава [Текст] / Емельянов В.Г., Вольфсон Л.М., Денисов А.Г., Корнилов Н.Н. ; [заявитель и патентообладатель]; [заявл.]; опубл. 27.02.2000, [Бюл. №]. – [ с. ]: ил.
- 23) Компоненты эндопротеза голеностопного сустава. / М. Феллингер, Э. Ортнер, Р. Зиорпаэс, В.Н. Медведев // *Бюллетень Евразийской патентной организации.* – 2007. – №5. – С. 12–14.

- 24) Haddad SL, Coetzee JC, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Nalysnyk L. Intermediate and long-term outcomes of total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis. A systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Sep;89(9):1899-905.
- 25) Saltzman CL, Mann RA, Ahrens JE, Amendola A, Anderson RB, Berlet GC, Brodsky JW, Chou LB, Clanton TO, Deland JT, Deorio JK, Horton GA, Lee TH, Mann JA, Nunley JA, Thordarson DB, Walling AK, Wapner KL, Coughlin MJ. Prospective controlled trial of STAR total ankle replacement versus ankle fusion: initial results. *Foot Ankle Int.* 2009 Jul;30(7):579-96.
- 26) Zaidi R, Cro S, Gurusamy K, Siva N, Macgregor A, Henricson A, Goldberg A. The outcome of total ankle replacement: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J.* 2013 Nov;95(11):1500-7.
- 27) Barg A, Zwicky L, Knupp M, Henninger HB, Hintermann B. HINTEGRA total ankle replacement: survivorship analysis in 684 patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Jul 3;95(13):1175-83.
- 28) Rippstein PF, Huber M, Coetzee JC, Naal FD. Total ankle replacement with use of a new three-component implant. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Aug 3;93(15):1426-35.
- 29) Schweitzer KM, Adams SB, Viens NA, Queen RM, Easley ME, Deorio JK, Nunley JA. Early prospective clinical results of a modern fixed-bearing total ankle arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Jun 5;95(11):1002-11.
- 30) Hsu AR, Haddad SL. Early clinical and radiographic outcomes of intramedullary fixation total ankle arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Feb 4; 97(3):194-200.
- 31) Brigido SA, Galli MM, Bleazey ST, Protzman NM. Modular stem fixed bearing total ankle replacement: prospective results of 23 consecutive cases with 3- year follow-up. *J Foot Ankle Surg.* 2014 Nov-Dec; 53(6): 692-9.
- 32) Пахомов, Игорь Анатольевич. Хирургическая тактика и организация специализированной помощи пациентам с ортопедической патологией стопы с голеностопного сустава : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.05 / Пахомов Игорь Анатольевич; [Место защиты: ФГУ "Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии"].- Новосибирск, 2012.- 280 с.: ил.

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

В рамках настоящей КА предполагается использование зарегистрированного на территории Российской Федерации модульного эндопротеза ГС.

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

### **10. Цель клинической апробации**

Оценка клинико-экономической эффективности эндопротезирования голеностопного сустава модульным эндопротезом у пациентов с дегенеративными заболеваниями, посттравматическими и ревматоидными поражениями голеностопного сустава.

### **Задачи клинической апробации:**

- 1) Оценить клинико-экономическую эффективность хирургического лечения при использовании апробируемого метода.
- 2) Оценить частоту возникновения осложнений при выполнении апробируемого метода.

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

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

Предлагаемое в рамках настоящей КА эндопротезирование ГС, как метод лечения, используют уже на протяжении как минимум двух десятилетий, и за это время оно зарекомендовало себя как безопасный и эффективный способ лечения различных стадий ДОА ГС. С точки зрения практической обоснованности, выполнение эндопротезирования вместо артродеза ГС несет в себе такие преимущества *как восстановление более приближенного к нормальному объема движений*, улучшение биомеханики двигательного акта и потенциально меньшую выраженность артрита подтаранного сустава при сопоставимых величинах болевых ощущений и личной удовлетворенности пациента от выполненного лечения [24-26, 32].

Известно, что применение более ранних вариантов конструкции эндопротезов ГС сопровождалось частотой ревизионных вмешательств от 28 до 39% в течение 3-4 лет с момента имплантации по причине неанатомичной конструкции имплантата, чрезмерной резекции костной ткани и расшатывания эндопротеза. В противовес этому модульные эндопротезы ГС обладают улучшенным вариантом конструкции (более анатомичным нежели у предшествующих изделий), меньшей потребностью в резекции кости в ходе имплантации изделия, меньшим давлением на окружающие ткани и лучшей конгруэнтностью суставных поверхностей [25, 27-29].

Исходя из имеющихся в мировой литературе сведений, частота ревизионных вмешательств при использовании современных модульных эндопротезов ГС по причине просадки имплантата в таранную и/или пяточную кость составляет порядка 8% в сроки в среднем спустя  $32,4 \pm 17,8$  месяцев после имплантации (в интервале от 15 до 50 месяцев наблюдений) [30], наряду с зарегистрированным снижением в течение трехлетнего периода послеоперационных наблюдений выраженности таких явлений, как болевых ощущений, функциональных нарушений и периода нетрудоспособности [31].

Все вышесказанное позволяет говорить о потенциально большей эффективности такого рода вмешательств у пациентов, нуждающихся в эндопротезировании ГС, в сравнении с типично используемыми методами лечения.

##### **12. Описание дизайна клинической апробации**

## 12.1 Основные и дополнительные исследуемые параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации

### *Основная конечная точка:*

Ответ на лечение, определяемый как доля пациентов с достигнутым «хорошим» интегральным исходом лечения, регистрируемая на Визите 4 (финальный визит).

### *Вторичные конечные точки:*

- 1) Изменение величины объема движений в ГС, измеренное в градусах на Визите 4 по сравнению с Визитом 1.
- 2) Частота и вид интегральных исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов, и регистрируемые на Визите 4.
- 3) Частота и вид функциональных исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов и в баллах по шкале AOFAS-Hindfoot соответственно, и регистрируемые на Визитах 1 и 4.
- 4) Частота и вид исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов и в баллах по шкале VAS соответственно, и регистрируемые на Визитах 1 и 4.
- 5) Продолжительность хирургического вмешательства, измеренная в минутах и определяемая на Визите 1.
- 6) Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациентам, измеренное в днях и определяемое на Визите 4 (финальный визит).
- 7) Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и определяемая на Визите 4.
- 8) Частота осложнений, оцениваемая от Визита 1 до Визита 4 (финального визита).

## 12.2 Дизайн клинической апробации (этапы, процедуры, сроки и условиях их проведения):

Настоящая КА направлена на оценку клинико-экономической эффективности применения апробируемого метода у пациентов с дегенеративными заболеваниями, посттравматическими и ревматоидными поражениями ГС. Сравнение результатов лечения пациентов-участников КА будет проведено с результатами хирургических вмешательств в объеме артродезирования ГС, поскольку в обычных условиях артродез является операцией выбора у пациентов такой категории с тяжелыми степенями дегенеративных изменений в ГС (включая дефект костной ткани в области предполагаемого хирургического вмешательства, остаточные деформации голеностопной области различного генеза и т.д.).

Всего в КА в группу пациентов-участников, у которых будет применен апробируемый метод лечения, будет вовлечено **80 пациентов**, удовлетворяющих критериям включения/невключения. Пациентами КА будут пациенты мужского или женского пола в возрасте от 21 до 85 лет включительно с дегенеративными заболеваниями, посттравматическими и ревматоидными поражениями ГС, которым будут проведены ортопедические вмешательства в объеме тотального замещения ГС эндопротезом.

Планируемое распределение объемов эндопротезирования по годам (2020-2022 гг.) представлено ниже. Указанные плановые ежегодные количества могут быть самостоятельно скорректированы организацией-разработчиком протокола КА в зависимости от скорости набора пациентов в настоящую КА.

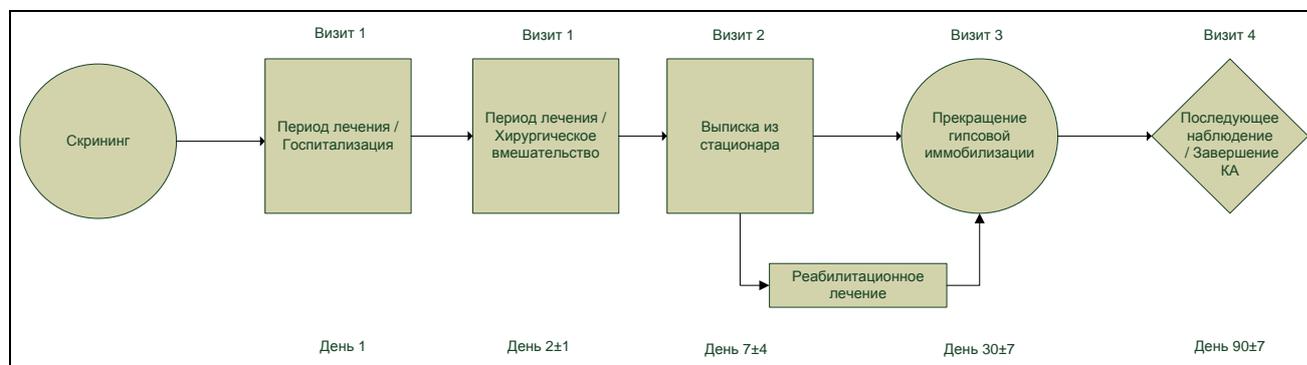
Годы	2020	2021	2022
Кол-во пациентов	5	45	30

Каждый допущенный к участию в КА пациент будет подвергнут однократному хирургическому вмешательству с использованием апробируемого метода, предусматривающего применение эндопротезов ГС, предназначенных для тотального замещения ГС (допускается одновременная билатеральная имплантация эндопротезов у одного и того же пациента).

Оценка результатов лечения пациентов в ходе данной КА будет проведена на Визите 1 в день выполнения хирургического лечения (День  $2 \pm 1$ ), а также на финальном визите (День  $90 \pm 7$ ) через 3 месяца от момента операции.

После финального визита пациента КА для него будет считаться завершенной. График процедур КА содержит Таблица 1, графическое изображение запланированной схемы КА – Рисунок 1.

Визиты 1 и 2 являются этапом стационарного лечения. Визиты 3 и 4 – этап амбулаторного наблюдения пациента.



**Рисунок 1** Схема проведения клинической апробации

### **Скрининг - этап отбора пациентов**

Отбор пациентов для оказания медицинской помощи в рамках КА осуществляется из числа пациентов, направленных в федеральную медицинскую организацию для оказания медицинской помощи в установленном порядке.

Возможность участия пациента в КА будет определена до начала периода лечения в рамках отбора пациентов. Перед принятием решения о предложении пациенту участвовать в КА у пациентов будет собрана необходимая анамнестическая информация.

### **Период лечения / госпитализация пациента (Визит 1)**

После того, как пациенту будет сделано предложение об участии в КА и до того, как будут выполняться какие-либо предусмотренные данным протоколом

мероприятия, непосредственно связанные с выполнением КА, следует получить письменное, подписанное пациентом, информированное согласие (ИС).

На этом Визите всем включенным в КА пациентам будут выполнены необходимые обследования исходного уровня в условиях лечебного учреждения.

### Период лечения / хирургическое вмешательство (Визит 1)

Всем включенным в КА пациентам будет выполнено хирургическое лечение апробируемым методом. В группе сравнения лечение будет проведено с использованием метода-компаратора (группа сравнения будет набрана ретроспективно).

**Таблица 1 План-график процедур клинической апробации**

Периоды КА	Скрининг	Период лечения (Госпитализация)	Период лечения (Хирургическое вмешательство)	Период лечения, выписка из стационара	Период последующего наблюдения/ Прекращение гипсовой иммобилизации	Период реабилитации	Период последующего наблюдения / Завершение КА
Номер визита	-	Визит 1	Визит 1	Визит 2	Визит 3	-	Визит 4
Мероприятия / Дни КА		День 1	День 2±1	День 7±4	День 30±7	-	День 90±7
Получение информированного согласия	X						
Критерии включения/невключения	X						
Критерии досрочного выбывания		X	X	X	X		X
Демографические показатели	X						
Сбор и оценка медицинского анамнеза	X						
Сопутствующая терапия	X	X		X	X		X
Физикальное обследование		X			X		X
Рентгенография ГС (билатерально) в двух проекциях		X	X		X		X
Функциональная рентгенография ГС (сгибание и разгибание)		X					X
МСКТ ГС <sup>1</sup>		X					

<sup>1</sup> МСКТ выполняют при наличии показаний.

Периоды КА	Скрининг	Период лечения (Госпитализация)	Период лечения (Хирургическое вмешательство)	Период лечения, выписка из стационара	Период последующего наблюдения/ Прекращение гипсовой иммобилизации	Период реабилитации	Период последующего наблюдения / Завершение КА
Оценка объема движений в ГС (углы тыльного и подошвенного сгибания)		X					X
Хирургическое вмешательство			X				
Регистрация продолжительности и хирургического вмешательства			X				
Реабилитационное лечение <sup>2</sup>						X	
Гипсовая иммобилизация оперированной стопы			X				
Оценка болевых ощущений по шкале VAS		X		X			X
Оценка результатов хирургического лечения по интегральным критериям							X
Оценка по шкале AOFAS-Hindfoot		X					X
Общий анализ крови		X <sup>3</sup>		X			
Регистрация койко-дней							X
Учет стоимости лечения							X
Регистрация частоты инвалидизации							X
Оценка исхода госпитализации				X			
Регистрация осложнений		X	X	X	X		X

<sup>2</sup> Реабилитационное лечение начинают по истечении срока гипсовой иммобилизации и продолжают в течение трех недель вне рамок КА.

<sup>3</sup> Общий анализ крови на Визите 1 выполняют лишь в случае отсутствия у пациента на момент госпитализации действительных результатов такого обследования.

## **Период лечения / выписка из стационара (Визит 2)**

После хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде пациентам проводится реабилитационное лечение. На данном этапе выполняется иммобилизация ГС гипсовой повязкой. Все пациенты-участники КА, не имеющие противопоказаний для выписки, должны быть выписаны из стационара на  $7\pm 4$  день от момента поступления.

## **Период последующего наблюдения / прекращение гипсовой иммобилизации**

На  $30\pm 7$ -ый день (Визит 3) пациентам-участникам КА в амбулаторных условиях должна быть прекращена гипсовая иммобилизация оперированной стопы для обеспечения возможности начала дальнейших реабилитационных мероприятий.

Данный визит также может быть организован и проведен дистанционно в части консультации врача травматолога-ортопеда.

## **Период реабилитации (вне рамок КА)**

Спустя от 4 до 8 недель после выполнения хирургического вмешательства (по истечении срока гипсовой иммобилизации) у всех пациентов, принимающих участие в КА, в амбулаторных условиях начинают выполнение реабилитационных мероприятий общей продолжительностью до трех недель.

## **Период послеоперационного наблюдения / Завершение КА**

Завершение КА определено как последний визит последнего пациента, на  $90\pm 7$ -ый день (Визит 4) с момента выполнения хирургического лечения (также может быть организован и проведен дистанционно). Оценка эффективности хирургического лечения с контролем его результатов будет проведена в ходе этого визита. Данный визит будет проведен в амбулаторных условиях и будет являться финальным для всех пациентов; все пациенты продолжают наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с рекомендациями клиники-исполнителя КА и клиническими протоколами ведения пациентов с профильным заболеванием. Данный визит будет носить характер амбулаторного и не предполагающего госпитализации, однако клиника-исполнитель КА оставляет за собой право осуществить госпитализацию пациентов при обнаружении соответствующих показаний.

## **Описание визитов клинической апробации**

### **Скрининг (отбор пациентов)**

Скрининг проводится до начала лечения для отбора пациентов, предварительно соответствующих критериям включения/невключения в настоящую КА.

Во время данного визита проводят сбор и оценку анамнеза (демографические данные, анамнез основного заболевания, а также значимых перенесенных и сопутствующих заболеваний), выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии, детальный ортопедический осмотр, оформление локального статуса.

На Визит 1 (период лечения) будут допущены все пациенты, прошедшие скрининг, намеренные участвовать в КА, соответствующие всем критериям включения/невключения в настоящую КА и не имеющие противопоказаний к планируемому лечению.

### **Информированное согласие**

Врач, участвующий в проведении КА должен получить документально оформленное согласие от каждого пациента, являющегося потенциальным участником КА. Согласие должно быть оформлено с использованием утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июля 2015 г. № 474н формы ИС и должно содержать дату и подпись пациента, а также дату и подпись лица, которое информирует пациента о предстоящей КА. Перед началом участия в КА второй экземпляр письменного ИС должен быть выдан пациенту. Подтверждение получения ИС пациента также должно быть документально зафиксировано в медицинских записях пациента до того, как начнется выполнение каких-либо предусмотренных настоящим протоколом КА процедур.

Пациенту должны быть разъяснены: суть предлагаемой КА, назначение всех процедур, все возможные нежелательные последствия, а также польза и риски от участия в КА. Пациенту следует предоставить достаточно времени для обдумывания того, хочет ли он принять участие в КА.

Каждая форма ИС должна содержать разрешение, позволяющие ответственному исполнителю КА использовать и раскрывать информацию, касающуюся здоровья пациента, по которой его можно идентифицировать в соответствии с законодательством. Все подписанные формы ИС следует сохранять вместе с записями, относящимися к проведению КА.

### **Присвоение номера пациента**

Присвоение пациенту индивидуального номера осуществляют при подписании им информированного согласия на участие в КА. Номер каждого пациента является уникальным. Запрещается использование одинаковых номеров для идентификации разных пациентов. Порядок присвоения номеров будет соответствовать порядку, принятому в клинике, и соответствовать номеру индивидуальной регистрационной карты (ИРК). В случае использования электронных ИРК присвоение номеров пациентам осуществляется соответствующим программным обеспечением.

### **Визит 1 - Период лечения / госпитализация пациента (День 1)**

В ходе этого Визита пациента, решившего участвовать в КА и подписавшего ИС на участие в КА, госпитализируют в лечебное учреждение. На этом Визите всем включенным в КА пациентам будут выполнены необходимые обследования исходного уровня в условиях лечебного учреждения.

Во время Визита будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Физикальный осмотр с оценкой объема движений в ГС.

- Рентгенография ГС в двух проекциях.
- Функциональная рентгенография ГС (сгибание и разгибание).
- Определение величины угла тыльного и подошвенного сгибания.
- МСКТ ГС<sup>4</sup>.
- Оценка болевых ощущений пациента по шкале VAS.
- Оценка по шкале AOFAS-Hindfoot.
- Общий анализ крови<sup>5</sup>.
- Регистрация осложнений.

### **Визит 1 – Период лечения / хирургическое вмешательство (День 2±1)**

Хирургическое лечение проводят в порядке, установленном в стационаре и в соответствии с протоколом КА. Подробное описание хирургического лечения, которое будет применено в рамках настоящей КА, представлено в Разделе 12.3. Во время визита будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Хирургическое вмешательство.

#### ***После хирургического вмешательства***

- Рентгенография ГС в двух проекциях.
- Регистрация продолжительности хирургического вмешательства.
- Выполнение гипсовой иммобилизации оперированной стопы.
- Регистрация осложнений.

В периоде реабилитации после выполнения хирургического лечения (по истечении срока гипсовой иммобилизации) каждый пациент должен получить консультацию реабилитолога для формирования индивидуального комплекса реабилитационного лечения. Реабилитационное лечение выполняют в течение трех недель вне рамок КА. Подробное описание реабилитационного лечения представлено в Разделе 12.3.

### **Визит 2 – Период лечения / выписка из стационара (День 7±4)**

В рамках КА в необходимом объеме осуществляется реабилитация в раннем послеоперационном периоде с учетом рекомендаций послеоперационного ведения больных в стационаре, особенностей произведенного хирургического лечения и соматического состояния конкретного пациента.

В день выписки из стационара будут выполнены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Оценка по шкале VAS.
- Выполнение общего анализа крови.
- Оценка исхода госпитализации (выздоровление, ухудшение, улучшение, без изменений).
- Регистрация осложнений.

<sup>4</sup> МСКТ выполняют при наличии показаний.

<sup>5</sup> Общий анализ крови на Визите 1 выполняют лишь в случае отсутствия у пациента на момент госпитализации действительных результатов такого обследования.

Дальнейшее наблюдение пациента будет носить характер амбулаторных визитов в установленные сроки в соответствии с протоколом КА.

### **Визит 3 - Визит последующего наблюдения (День 30±7)**

В ходе этого визита будет осуществлено следующее:

- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Прекращение гипсовой иммобилизации.
- Консультация врача травматолога-ортопеда.
- Рентгенография ГС в двух проекциях.
- Регистрация осложнений.

Данный визит может быть проведен дистанционно в виде заочной консультации для пациентов из территорий не по месту расположения клиники-исполнителя протокола КА. Рентгенологические снимки направляются в адрес клиники-исполнителя протокола КА на заочную консультацию к специалисту, ответственному за проведение данной КА, после которой пациенту выдаются соответствующие рекомендации.

### **Визит 4 – Визит последующего наблюдения / Завершение КА (День 90±7)**

Данный визит будет являться финальным для всех пациентов, в дальнейшем пациенты продолжают наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с рекомендациями клиники-исполнителя КА и клиническими протоколами ведения пациентов с профильным заболеванием. В ходе этого визита будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Физикальный осмотр с контролем области хирургического вмешательства.
- Функциональная рентгенография ГС (сгибание и разгибание) либо измерение углов сгибания-разгибания в ГС при помощи измерительного инструмента без выполнения рентгенографии (при невозможности выполнить рентгенографическое исследование).
- Оценка болевых ощущений пациента по шкале VAS.
- Оценка по шкале AOFAS-Hindfoot.
- Оценка результатов хирургического лечения по интегральным критериям (представлены в Разделе VII).
- Рентгенография ГС в двух проекциях.
- Учет общей стоимости лечения пациента-участника КА.
- Учет общего количества койко-дней, затраченных на лечение пациента - участника КА.
- Учет частоты случаев инвалидизации пациента по причине основного заболевания пациента-участника КА.
- Регистрация осложнений.

Данный визит может быть проведен дистанционно по месту жительства пациента – при этом пациент обязан выслать в адрес лечебного учреждения почтовым пакетом (пакет с заполненным обратным адресом медучреждения должен

быть выдан каждому иногороднему пациенту при выписке) либо по электронной почте результаты предусмотренных настоящим Визитом диагностических обследований.

### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

**Правильное позиционирование стопы.** Выполняют передний надрез длиной около 12,5 см, расположив ногу в фиксаторе стопы. Проверяют точность позиционирования в переднезадней проекции с помощью рентгенографического исследования в переднезадней проекции. Фиксируют и затягивают стельку.

**Сверление первичного отверстия.** Вкручивают первичный фитинг. Вставляют зажимную втулку в срединно-боковую пластину, после чего необходимо легким усилием накрутить на муфту канюли. Вставляют троакар в канюли, острие устанавливают к кожным покровам, чтобы маркировать точку разреза. Удаляют конструкцию первичного фитинга. Вкручивают конструкцию первичного фитинга обратно в срединно-боковую пластину. Вводят троакар в канюлю, затем вводят эту конструкцию в конструкцию первичного фитинга. Проталкивают троакар и канюлю через мягкие ткани в нижней части стопы, вращая канюлю до момента, когда конструкция слегка коснется пяточной кости. Затем сверло диаметром 6 мм вводят в заднее отверстие канюли и медленно углубляют сверло периодической подачей (периодическим сверлением, прерывистым сверлением). Затем вставляют обратно канюли нижней части стопы до пяточной кости и еще раз вводят сверло поступательным сверлением в нужном направлении. Продвигают переднезадние направляющие вдоль большеберцовой кости, убедившись, что сверло следует направляющим. С помощью отвертки вводят винт для остеозектомии в резецированный участок большеберцовой кости. Прикрепляют ручку храпового механизма к винту для остеозектомии для удаления оставшихся элементов большеберцовой кости вытяжением. Вынимают 6 мм сверло и **незамедлительно** вставляют приводной стержень расширителя с прикрепленным зажимным патроном.

Затем выберите насадку расширителя (её диаметр зависит от типоразмера используемой большеберцовой ножки), выберите расширитель того же размера, что и используемый верхний и средний фрагменты ножки большеберцового компонента. Рекомендуется оставить запас в 2 мм для обеспечения прессовой посадки (тугой посадки, pressfit) компонента основания большеберцовой ножки, если есть такая возможность. Например, если площадка большеберцовой интрамедулярной ножки = 16 мм, тогда размер расширителя будет = 14 мм. Удерживающим захватом введите наконечник сверла - расширителя большеберцовой ножки (компонента). Вручную накрутите привод расширителя, чтобы избежать кривой посадки. Высверлите отверстие интрамедулярного канала до глубины проникновения большеберцовой ножки, определенной конструкцией компонентов ножки. Макет компонентов ножки должен быть собран предварительно (5-7 см).

**Установка большеберцовой ножки.** В большинстве случаев, верхний компонент большеберцовой ножки и первый срединный компонент большеберцовой ножки могут быть предварительно собраны, а затем помещены в суставную щель. Подберите подходящий компонент основания большеберцовой

ножки и установите его с использованием скобы. Туго закрутите компонент основания с помощью X-спицы. Удалите скобу и установите ключ на компонент основания. Если вы используете костный цемент – наносите его на верхнюю и боковые стороны компонента большеберцового желоба.

Плотно посадите конструкцию в большеберцовую кость с помощью молотка и подбивного стержня. Подберите купол таранной кости подходящего размера и фиксирующий инструмент для купола таранной кости. При примерке оцените нависание купола таранной кости в передне-задней и латеральной плоскостях и выберите таранный компонент соответствующего типоразмера.

Обратите внимание, что когда таранный компонент зафиксирован спицами, хирург должен еще раз проверить объем движения в суставе, чтобы убедиться в конгруэнтности большеберцовой и таранной суставных поверхностей. Дополнительно проверьте с помощью рентгенографии в боковой проекции, что протез не сместился вперед с помощью 4мм фронтального шуруповерта. Просверлите два отверстия через медиальный и латеральный проходы тестового таранного купола. На сверле есть специальный стопор, для регулирования глубины сверления в таранной кости для фронтальных стержней таранного купола. Установите 2.4 мм гвоздь через центр тестового таранного купола на глубину выбранной таранной ножки, оцените латеральный ракурс, чтобы проверить глубину. Прежде чем устанавливать гвоздь, убедитесь, что тестовый таранный купол посажен точно по линии отпила таранной кости.

**Сборка таранной ножки.** Вставьте таранную ножку соответствующего размера в основание таранного купола, выровняв овалы рычага и совместив овальное отверстие в таранном компоненте. Таранная ножка и фронтальные штыри должны быть параллельны. Вставьте таранную ножку и таранный купол в подгоночный блок.

**Установка таранного купола.** Приведите стопу в положение подошвенного сгибания. Вставьте в большеберцовый желоб голубой желобный вкладыш, чтобы защитить поверхность таранного купола от повреждения во время установки. Если вы используете костный цемент, наносите его на поверхность основания таранного купола. С помощью фиксирующего инструмента вставьте таранный купол, выравнивая таранную ножку и штыри с заранее подготовленными отверстиями в таранной кости.

**Установка полиэтиленового вкладыша.** Подберите подходящий размер инструмента для установки полиэтиленового вкладыша и проталкивающий поршень. Поместите гаечный вкладыш в паз инструмента для установки полиэтиленового вкладыша. Установите проталкивающий поршень с задней стороны инструмента и удерживайте с помощью расширяющего винта. Вставьте всю конструкцию установки полиэтиленового вкладыша на закрепительный винт и точно выровняйте по фронтальной поверхности большеберцового желоба. Накрутите закрепительную муфту, чтобы закрепить инструмент для установки полиэтиленового вкладыша, проверните расширяющий винт, чтобы углубить полиэтиленовый вкладыш в большеберцовом желобе. Сделайте заключительные рентгеновские снимки в прямой и боковой проекциях для контроля результата.

**Итоговые процедуры:** Проверьте объем движений в суставе. Закройте рану. Зафиксируйте стопу в положении небольшого подошвенного сгибания. После этого пациенту накладывают гипсовую лонгету сроком на 4 недели.

### **Период реабилитации (вне рамок КА)**

В качестве реабилитационного лечения пациентам должны быть выполнены следующие мероприятия: по истечении четырехнедельного срока гипсовой иммобилизации оперированной стопы всем пациентам должна быть предписана дозированная нагрузка на оперированную нижнюю конечность при ходьбе при помощи костылей, сроком на 2 недели, с последующим переходом на двухнедельное использование трости вместо костылей.

После снятия гипса необходимо назначение физиотерапевтического лечения (магнитотерапия длительностью 3 недели) на оперированную стопу, параллельно с сохранением дозированной нагрузки.

Через 8 недель разрешается полная нагрузка на оперированную конечность.

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

Суммарная длительность КА для каждого пациента может составить до  $90 \pm 7$  дней или 3 месяца.

Последовательность и продолжительность периодов клинической апробации описана в Разделе 12.2.

### **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 п.12.1, настоящего протокола клинической апробации**

В настоящей КА почти все данные будут регистрировать в первичной документации пациента, за исключением параметров, которые подлежат обязательной регистрации в ИРК - все параметры, обозначенные в Разделе 12.1 протокола КА, а также оценка исхода госпитализации (выздоровление, улучшение, ухудшение, без перемен) и сведения об инвалидности среди пациентов. На каждого пациента будет заведена стандартная медицинская документация, принятая в медицинском учреждении (амбулаторная карта, история болезни пациента) с пометкой «клиническая апробация».

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

### **13. Критерии включения пациентов**

1) Добровольно подписанное ИС.  
2) Субъект способен и согласен соблюдать все процедуры КА, а также требования протокола КА.

3) Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 21 до 85 лет включительно с дегенеративными заболеваниями, посттравматическими и ревматоидными поражениями ГС.

#### **14. Критерии невключения пациентов**

- 1) Гнойно-воспалительные или другие инфекционные процессы в анамнезе в области планируемого оперативного вмешательства (гнойный бурсит, остеомиелит и др.).
- 2) Выраженный дефицит костной ткани в области ГС, тяжелый остеопороз, остеомалация, случаи повторных вмешательств с невозможностью подбора полного соответствия размера имплантата.
- 3) Мышечная атрофия.
- 4) Невропатические деформации суставов.
- 5) Неврологические и скелетно-мышечные заболевания, способные оказать неблагоприятное воздействие на передвижение пациента и устойчивость к нагрузкам.
- 6) Метаболические расстройства, способные оказать неблагоприятное влияние на формирование костной ткани.
- 7) Плохой прогноз для заживления операционной раны (например, пролежни, сахарный диабет тяжелых степеней, тяжелая недостаточность белка и/или недостаточность питания).
- 8) Активная фаза гепатитов В и С.
- 9) Психические заболевания в стадии обострения.
- 10) Беременность или кормление грудью (в соответствии с приказом Минздрава России №433н от 11.07.2015).
- 11) Прохождение срочной службы в вооруженных силах Российской Федерации на момент скрининга (за исключением службы по контракту) (в соответствии с приказом Минздрава России №433н от 11.07.2015).
- 12) Заключение под стражу на момент скрининга или любая иная, предусмотренная Российским законодательством, форма лишения свободы пациента (в соответствии с приказом Минздрава России №433н от 11.07.2015).

#### **15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации**

Во время проведения КА пациент может быть исключен из неё по следующим причинам:

- 1) Отзыв согласия пациента на участие в КА.
- 2) Серьезные нарушения протокола.
- 3) Появление, по мнению врача, противопоказаний или любых состояний (событий), которые будут препятствовать проведению предусмотренных протоколом КА лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.
- 4) Нежелание или неспособность пациента выполнять требования протокола, включая наличие любого состояния (физического, психического или

социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола.

- 5) Нежелательные явления, делающие участие пациента в КА невозможным либо приведшие к развитию неотложного медицинского состояния, требующего госпитализации.
- 6) В случае действия обстоятельств непреодолимой силы.
- 7) Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом).
- 8) Смерть пациента.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

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

Согласно Федеральному Закону от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вид определен как: медицинской помощи в рамках клинической апробации, **форма** - плановая медицинская помощь, которая оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью, **условия** - стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение) и амбулаторно.

В соответствии с п. 3 приказа Минздрава России №121н от 11.03.2013: «При оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи организуются и выполняются следующие работы (услуги): при оказании высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях по: «травматологии и ортопедии».

Коды видов ВМП, наименование вида ВМП, коды по МКБ 10 и модель пациента представлены в Таблица 2.

**Таблица 2. Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации**

Код вида ВМП	Наименование вида ВМП	Коды по МКБ 10	Модель пациента
16.00.51.010 16.00.51.011	Эндопротезирование коленных, плечевых, локтевых и голеностопных суставов конечностей при выраженных деформациях, дисплазии, анкилозах, неправильно сросшихся и несросшихся переломах области сустава, посттравматических вывихах и подвывихах, остеопорозе, в том	M19, M95.9, M05, M06	деформирующий артроз в сочетании с посттравматическими и послеоперационными деформациями конечности на различном уровне и в различных плоскостях  дегенеративно-дистрофические изменения в суставе на фоне

Код вида ВМП	Наименование вида ВМП	Коды по МКБ 10	Модель пациента
	числе с использованием компьютерной навигации  Эндопротезирование суставов конечностей у больных с системными заболеваниями соединительной ткани		системного заболевания соединительной ткани

## 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Перечень медицинских услуг согласно принятой номенклатуре, намеченных к использованию в рамках КА, представлен в Таблица 3.

**Таблица 3 - Перечень медицинских услуг, оказываемых в рамках клинической апробации**

Код	Наименование	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A01.03.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии костной системы	1	1
A01.03.002	Визуальное исследование костной системы	1	7
A01.03.003	Пальпация костной системы	1	3
A01.30.026	Опрос (анкетирование) на выявление неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития	1	1
A02.04.003	Измерение подвижности сустава (углометрия)	1	2
A06.04.012	Рентгенография голеностопного сустава в 2-х проекциях.	1	10
A06.04.017	Компьютерная томография сустава	0,5	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0.3	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0.3	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	0.3	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
V01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1	1
V01.050.003	Ежедневный осмотр врачом-травматологом-ортопедом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении	1	7
A02.057.01	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции	1	1

Код	Наименование	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.003.01	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	1
V01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1	1
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	1	4
A15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов	1	3
V01.050.001	Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный	1	1
V01.050.04	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный	1	4
V02.003.001	Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации	1	1
A16.03.063.007	Эндопротезирование ортопедическое голеностопного сустава	1	1
A15.03.003.002	Наложение циркулярной гипсовой повязки	1	1
A15.03.010.001	Снятие циркулярной гипсовой повязки	1	1
A27.30.005	Телемедицинская консультация рентгенологических изображений	0,5	1
A27.30.010	Телемедицинские исследования с помощью опросников	0,5	1
A27.03.001	Телемедицинская консультация при заболеваниях костной системы	0,5	1
D04.02	Создание баз данных	1	1
D04.07	Регистрация и накопление диагностических данных на компьютере	1	6
D04.06	Обработка диагностических данных с помощью средств вычислительной техники	1	6

### Имплантаты и изделия медицинского назначения

Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
Модульный эндопротез ГС	1	1
Пластина анатомическая латеральная дистальная для малоберцовой кости	0,5	1
Винт блокированный-саморез	0,5	6
Винт кортикальный	0,5	6

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

Перечень лекарственных препаратов, дозировка, частота применения, курсовая доза представлены в

Таблица 4.

**Таблица 4 - Перечень лекарственных препаратов, применяемых в рамках клинической апробации**

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Наркотические анальгетики		1		
		Фентанил	1	10 мг	50 мг
		Трамадол	1	100 мг	500 мг
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства		1		
		Диклофенак	0,7	50 мг	2100 мг
		Кетопрофен	0,3	100 мг	1200 мг
Средства, влияющие на кровь			1		
	Антиагреганты		1		
		Пентоксифиллин	0,5	100 мг	2000 мг
		Ацетилсалициловая кислота	0,5	100 мг	2100 мг
		Клопидогрел	0,1	75 мг	1350 мг
	Антикоагулянты		1		
		Эноксапарин натрия	0,25	40 мг	400 мг
		Надропарин кальция	0,25	0,3 мг	3 мг
		Гепарин натрия	0,5	5000 ЕД	50000 ЕД
Анестетики, миорелаксанты			1		
	Местные анестетики		1		
		Прокаин	1	25 мг	1000 мг
Средства для профилактики и лечения инфекций			1		
	Антибактериальные средства		1		
		Пефлоксацин	0,3	400 мг	4000 мг
		Левифлоксацин	0,3	500 мг	5000 мг
		Оксациллин	0,3	500 мг	5000 мг
		Цефуросим	0,3	250 мг	2500 мг
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			0,3		
	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны		1		
		Метилпреднизолон	1	40 мг	200 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,6		
	Диуретики		1		
		Фуросемид	0,3	20 мг	100 мг
		Ацетазоламид	0,7	250 мг	1000 мг

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <***>	ЭКД <***>
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия		1		
		Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1	500 мл	1500 мл
Средства для лечения аллергических реакций			0,7		
	Антигистаминные средства		1		
		Хлоропирамин	1	20 мг	200 мг
Антисептики и средства для дезинфекции			1		
	Средства для дезинфекции		1		
		Этанол	1	10,0 мл	400,0 мл
Средства, влияющие на центральную нервную систему			0,7		
	Прочие средства, влияющие на центральную нервную систему		1		
		Неостигмина метилсульфат	1	0,5 мг	10 мг

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<\*\*\*> Ориентировочная дневная доза.

<\*\*\*> Эквивалентная курсовая доза.

### **Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:**

В рамках КА будет использован инструментарий для имплантации эндопротеза, компоненты эндопротеза и дополнительные имплантаты, состоящие из следующей номенклатуры:

- Оригинальный специализированный инструментарий для имплантации модульного эндопротеза.
- Тиббиальный компонент тотального эндопротеза ГС для эндопротезирования бесцементной фиксации, должен быть для левой и правой голени и изготовлен из материалов, включая кобальтохромовый сплав, титановый сплав, а также технический чистый титан.

Назначение: эндопротез должен подходить как для первичного, так и для реэндопротезирования ГС, при нестабильности компонентов эндопротеза, при перипротезных переломах с нарушением и без нарушений стабильности компонентов эндопротеза, рецидивирующих вывихов и при глубокой инфекции в области эндопротеза.

Тип: Тиббиальный компонент должен иметь пин для крепления тиббиального стержня. Поверхность тиббиального компонента должна быть с титано-плазменным напылением, обеспечивающим первичную стабильность за счет техники пресс-фит. Поверхность, обращенная к вкладышу, должна быть полированная без отверстий, изготовленная из титанового сплава. Компоненты должны быть стерильны, в стерильной упаковке, не подлежащие повторной стерилизации. Размеры: от 2 до 6 типоразмеров (левый и правый), включая размеры 2-5 удлиненный (левый и правый).

- Тиббиальный стержень / Модульная тиббиальная ножка - Сборный тиббиальный стержень тотального эндопротеза ГС для эндопротезирования бесцементной

фиксации должен содержать от 2 до 8 компонентов, фиксируемых к тиббиальной платформе при помощи конических переходников. Модульная ножка должна содержать по три элемента: основа, середина и верхушка. Модульную ножку можно собрать по частям из соединяющихся элементов, поочередно опускаемых в пространство сустава, обеспечивая вертикальную и большую степень фиксации. Интрамедуллярное направление обеспечивает точное, воспроизводимое и анатомическое позиционирование имплантата.

Размеры: Модульная тиббиальная ножка, верхний компонент – 12, 14, 16 мм. Модульная тиббиальная ножка, средний компонент – 12, 14, 16, 18 мм. Модульная тиббиальная ножка, основа – 16, 18 мм.

- Таранный компонент тотального эндопротеза ГС для эндопротезирования бесцементной фиксации, должен быть из материалов, включая кобальто-хромовый сплав, титановый сплав, а также технический чистый титан. Эндопротез должен подходить как для первичного, так и для случаев с нарушениями функций ранее имплантированных протезов. Назначение: эндопротез должен подходить как для первичного, так и для реэндопротезирования ГС, при нестабильности компонентов эндопротеза, при перипротезных переломах с нарушением и без нарушений стабильности компонентов эндопротеза, рецидивирующих вывихов и при глубокой инфекции в области эндопротеза. Должен подходить для операций пациентам, страдающим тяжелым ревматоидным, посттравматическим и дегенеративным артритом.

Компоненты должны быть стерильны, в стерильной упаковке, не подлежащие повторной стерилизации.

Имплантируемая поверхность должна иметь два внешних килевидных пина с титановым покрытием пресовой посадки, шириной не менее 4,8 мм.

Пины должны обеспечивать ротационную стабильность и равномерное распределения нагрузки, увеличения поверхности для врастания кости. Нижняя поверхность таранного купола должна быть из титанового покрытия, а пины исполнены титано-плазменным напылением. Таранный компонент должен иметь желобки спереди и сзади, чтобы создавать эффект расклинивания и обеспечивать начальную осевую и плоскостную стабильность. Размеры – от 1 до 6 типоразмеров.

- Таранный стержень, присоединяемый к куполу при помощи конического переходника. Стержень должен обеспечивать максимальную фиксацию в таранной кости. Стержень должен быть стерильный, в стерильной упаковке, не подлежащие повторной стерилизации. Длина: 10 мм удлиненный и 14 мм удлиненный

- Вкладыш тотального эндопротеза ГС для эндопротезирования бесцементной фиксации, должен быть универсальный и изготовлен из сверхвысокомолекулярного полиэтилена высокой плотности. Эндопротез должен подходить как для первичного, так и для ревизионного эндопротезирования. Вкладыш должен быть стерильный, в стерильной упаковке, не подлежащий повторной стерилизации. Таранная поверхность вкладыша с высокой конгруэнтностью должна полностью повторять форму таранного компонента. Вкладыш должен иметь переднюю и заднюю ориентацию.

Размеры – от 1 до 6. Толщина от 6 до 16 мм.

- Спицы 2,4 мм - тонкий хирургический гвоздь (штифт), который вводят в нижний конец бедренной кости или верхний конец большеберцовой кости для

выполнения тракции (вытяжения) при лечении переломов, при установке без цементного эндопротеза ГС. Диаметр 2.4 мм. Длина 219 мм.

- Винт кортикальный, диаметром 3,5 мм, длиной от 14 до 44 мм, изготовленный из титана, поставляемый в нестерильной упаковке.
- Винт блокированный-саморез, диаметром 2,7 мм, длиной от 12 до 60 мм, поставляемый в нестерильной упаковке.
- Пластина анатомическая латеральная дистальная для малоберцовой кости, длина от 46 до 112 мм, правая либо левая, с отверстиями под винты диаметром 2,7-3,5 мм, поставляемая в нестерильной упаковке.
- Х-образная блокированная пластина 2.4/2.7,
- Пластина блокируемая 2,7 Т-образная, 2+3 отверстия.
- Винт 4.0 мм. канюлированный, самосверлящий, саморез с каналом.
- Шайба 7.0 мм для малых спонгиозных винтов.
- Спица направляющая с резьбой 1,25\*150мм для и 4,0мм винтов с каналом.
- Болт-стяжка д.3,0мм.
- Блокированный винт 2.7 мм. Саморез.
- Цемент костный для ортопедии и остеосинтеза в порошке (полиметилметакрилат, полиметилакрилат) с растворителем (метилметакрилат) с принадлежностями.

Медицинские изделия, применяемые в рамках КА, зарегистрированы в установленном порядке и разрешены к обращению на территории Российской Федерации.

## VII. Оценка эффективности метода

Основной и второстепенные (дополнительные) параметры эффективности будут проанализированы в популяции по назначенному лечению (Intent to treat population - ITT) и дополнительно - в популяции, завершившей лечение по протоколу (Per Protocol - PP).

Приоритетно результаты хирургического лечения будут оценивать на основе интегральных критериев характеристики результатов лечения, характеризуя их как «хороший», «удовлетворительный» или «неудовлетворительный (Таблица 5). Данные критерии заложены в основную конечную точку исследования.

В случае участия нескольких учреждений в выполнении настоящей КА база данных КА, собираемая на основе ИРК, должна быть **в обязательном порядке консолидирована между всеми учреждениями-исполнителями**. Непосредственно место консолидации базы данных – учреждение, являющееся разработчиком протокола настоящей КА.

Таблица 5 - Интегральные критерии характеристики результатов хирургического лечения

Характеристика результата	Критерии
«Хороший»	Восстановление функции сустава с достижением опороспособности и функциональной состоятельности оперированной стопы.

Характеристика результата	Критерии
	Отсутствие признаков нестабильности, лизиса и перелома имплантата.
«Удовлетворительный»	Наличие болевого синдрома по шкале VAS не более 25 мм, при функциональной состоятельности оперированной стопы и отсутствии рентгенологических признаков лизиса костной ткани вокруг эндопротеза.
«Неудовлетворительный»	Выявление одного из указанных признаков либо их сочетание: Наличие болей в оперированном суставе более 25 мм по шкале VAS или нестабильность компонентов эндопротеза или перелом компонентов эндопротеза или их смещение; наличие рентгенологических признаков лизиса костной ткани вокруг эндопротеза; оперированная стопа функционально несостоятельна.

## 19. Перечень показателей эффективности

### Основная конечная точка

Ответ на лечение, определяемый как доля пациентов с достигнутым «хорошим» интегральным исходом лечения, регистрируемая на Визите 4 (финальный визит).

## 20. Перечень критериев дополнительной ценности

- 1) Изменение величины объема движений в ГС, измеренное в градусах на Визите 4 по сравнению с Визитом 1.
- 2) Частота и вид интегральных исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов, и регистрируемые на Визите 4.
- 3) Частота и вид функциональных исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов и в баллах по шкале AOFAS-Hindfoot соответственно, и регистрируемые на Визитах 1 и 4.
- 4) Частота и вид исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов и в баллах по шкале VAS соответственно, и регистрируемые на Визитах 1 и 4.
- 5) Продолжительность хирургического вмешательства, измеренная в минутах и определяемая на Визите 1.
- 6) Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациентам, измеренное в днях и определяемое на Визите 4 (финальный визит).
- 7) Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и определяемая на Визите 4.
- 8) Частота осложнений, оцениваемая от Визита 1 до Визита 4 (финального визита).

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

### **Основной метод оценки эффективности:**

Оценка результатов хирургического лечения по интегральным критериям характеристики хирургического лечения («Хороший», «Удовлетворительный» и «Неудовлетворительный»), выполняемая в ходе финального визита (Визит 4).

### **Дополнительные методы оценки эффективности:**

- Выполнение оценки функциональных исходов эндопротезирования ГС по шкалам AOFAS-Hindfoot и VAS, производимое на Визитах 1 и 4.
- Выполнение рентгенографического исследования ГС в прямой и боковой проекциях для определения рентгенологических признаков изменения статуса эндопротеза ГС, оцениваемое на Визитах 1 и 4.
- Определение временных затрат на проводимое хирургическое вмешательство, производимое путем учета времени продолжительности операции (Визит 1).
- Определение количества койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, производимое путем учета времени продолжительности пребывания пациента в стационаре за всё время проведения КА, и определяемое на Визите 4 (финальный визит).
- Определение финансовых затрат на лечение одного пациента, производимое путем учета стоимости всех оказанных пациенту медицинских услуг за всё время проведения КА, и оцениваемое на Визите 4 (финальный визит).
- Оценка исхода госпитализации, производимая на основе четырех критериев («Выздоровление», «Улучшение», «Без изменений» и «Ухудшение»), оцениваемая на Визите 2.
- Регистрация возможной присвоенной пациенту инвалидизации по причине основного заболевания за всё время проведения КА, оцениваемая на Визите 4 (финальный визит).

### **Методы оценки безопасности**

Оценка безопасности апробируемого метода будет проведена на протяжении всего периода участия пациента в КА и заключается в мониторинге и регистрации всех нежелательных явлений.

Для оценки безопасности апробируемого метода будет проведено следующее:

### **Оценка клинических параметров безопасности**

Медицинский анамнез: сбор подробного медицинского анамнеза в период лечения.

Ортопедический осмотр: включает обследование пораженной стопы, проводимый во время Визитов 1-4.

Мониторинг осложнений: осуществляют во время каждого визита (Визиты 1-4) пациента. После подписания пациентом бланка ИС врач будет выявлять и регистрировать любые осложнения, связанные с апробируемым методом.

## **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**

### **Общие принципы**

Статистический анализ будет проведен под руководством биостатистика в соответствии с требованиями ИСН и другими применимыми требованиями и законами.

Для описания показателей, собираемых в ходе КА, будет использоваться описательная статистика. Для интервальных переменных будет рассчитано среднее значение (с 95%-ым доверительным интервалом), стандартное отклонение, минимальные и максимальные значения, медиана и квартили. Для номинальных переменных будут рассчитаны частоты категорий, доли в процентах и доверительные интервалы для частот (95%-ые доверительные интервалы).

Сравнение групп по количественным показателям, в случае допустимости применения параметрических методов анализа, будет проведено при помощи дисперсионного анализа с группой в качестве фиксированного фактора – в противном случае будут использованы методы непараметрической статистики. Различия будут считаться статистически значимыми при уровне значимости менее установленного значения 0.05. В рамках дисперсионного анализа будут проведены апостериорные сравнения групп.

Если допущения, принятые при предварительном планировании КА, окажутся ошибочными, способы анализа будут изменены для проведения более подходящего анализа. Проведение промежуточного статистического анализа в рамках настоящей КА не планируется. Статистический анализ результатов будет проведен после окончания КА.

Статистический анализ планируется провести с использованием программного обеспечения с валидированными алгоритмами реализации статистических методов и соответствующей документацией.

### **Основная конечная точка**

Ответ на лечение, определяемый как доля пациентов с достигнутым «хорошим» интегральным исходом лечения, регистрируемая на Визите 4 (финальный визит).

Следующая описательная статистика будет представлена по группам пациентов: число и доля участников, ответивших на лечение, а также 95% доверительные интервалы для долей ответчиков.

Для сравнения групп будет использован точный критерий Фишера.

### **Вторичные конечные точки**

1) Изменение величины объема движений в ГС, измеренное в градусах на Визите 4 по сравнению с Визитом 1.

Изменение будет рассчитано как разность между измеренными значениями на Визите 4 и на Визите 1. Следующие описательные статистики для измеренных значений, а также для рассчитанных изменений будут приведены по группам

пациентов: средние, 95% доверительные интервалы для средних, стандартные отклонения, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения.

Для сравнения будет применен ковариационный анализ: в качестве зависимой переменной будут использованы рассчитанные разности, в качестве фиксированного фактора – группа пациентов, в качестве ковариаты – измеренные значения на Визите 1. В рамках данной модели будут приведены также скорректированные средние и 95% доверительные интервалы. Пригодность модели будет оценена при помощи анализа стьюдентизированных остатков. В случае непригодности модели сравнение будет проведено при помощи критерия Манна-Уитни.

2) Частота и вид интегральных исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов, и регистрируемые на Визите 4.

Следующая описательная статистика будет представлена по группам пациентов: число и доля участников с каждым значением интегрального исхода.

Для сравнения групп будет использован точный критерий Фишера.

3) Частота и вид функциональных исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов и в баллах по шкале AOFAS-Hindfoot соответственно, и регистрируемые на Визитах 1 и 4.

Следующая описательная статистика для частотных исходов будет представлена по группам пациентов: частоты и доля участников для градаций функционального исхода по шкале AOFAS-Hindfoot на Визитах 1 и 4 по группам пациентов. Для сравнения групп будет использован точный критерий Фишера.

Изменение общего балла по шкале AOFAS-Hindfoot будет рассчитано как разность между измеренными значениями на Визите 4 и на Визите 1. Следующие описательные статистики для измеренных интервальных значений, а также для рассчитанных изменений будут приведены по группам пациентов: средние, 95% доверительные интервалы для средних, стандартные отклонения, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения.

Для сравнения измеренных интервальных значений будет применен ковариационный анализ: в качестве зависимой переменной будут использованы рассчитанные разности, в качестве фиксированного фактора – группа терапии, в качестве ковариаты – измеренные значения на Визите 1. В рамках данной модели будут приведены также скорректированные средние и 95% доверительные интервалы. Применимость модели будет оценена при помощи анализа стьюдентизированных остатков. В случае неприменимости модели сравнение будет проведено при помощи критерия Манна-Уитни.

4) Частота и вид исходов после эндопротезирования ГС, выраженная в долях от количества пациентов и в баллах по шкале VAS соответственно, и регистрируемые на Визитах 1 и 4.

Следующая описательная статистика для категоризованных результатов будет представлена по группам пациентов: частоты и доля участников для градаций исхода по шкале VAS на Визитах 1 и 4 по группам пациентов. Для сравнения групп будет использован точный критерий Фишера.

Изменение общего балла по шкале VAS будет рассчитано как разность между измеренными значениями на Визите 4 и на Визите 1. Следующие описательные статистики для измеренных интервальных значений, а также для рассчитанных изменений будут приведены по группам пациентов: средние, 95% доверительные интервалы для средних, стандартные отклонения, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения.

Для сравнения измеренных интервальных значений будет применен ковариационный анализ: в качестве зависимой переменной будут использованы рассчитанные разности, в качестве фиксированного фактора – группа терапии, в качестве ковариаты – измеренные значения на Визите 1. В рамках данной модели будут приведены также скорректированные средние и 95% доверительные интервалы. Применимость модели будет оценена при помощи анализа студентизированных остатков. В случае неприменимости модели сравнение будет проведено при помощи критерия Манна-Уитни.

- 5) Продолжительность хирургического вмешательства, измеренная в минутах и определяемая на Визите 1.

Следующие описательные статистики будут приведены по группам пациентов: средние, 95% доверительные интервалы для средних, стандартные отклонения, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения.

Для сравнения будет применен дисперсионный анализ: в качестве зависимой переменной будут использованы измеренные значения, в качестве фиксированного фактора – группа пациентов. Применимость модели будет оценена при помощи анализа студентизированных остатков. В случае неприменимости модели сравнение будет проведено при помощи критерия Манна-Уитни.

- 6) Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациентам, измеренное в днях и определяемое на Визите 4 (финальный визит).

Следующие описательные статистики будут приведены по группам пациентов: средние, 95% доверительные интервалы для средних, стандартные отклонения, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения.

Для сравнения будет применен дисперсионный анализ: в качестве зависимой переменной будут использованы измеренные значения, в качестве фиксированного фактора – группа пациентов. Применимость модели будет оценена при помощи анализа студентизированных остатков. В случае неприменимости модели сравнение будет проведено при помощи критерия Манна-Уитни.

- 7) Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и определяемая на Визите 4.

Следующие описательные статистики будут приведены по группам пациентов: средние, 95% доверительные интервалы для средних, стандартные отклонения, медианы, квартили, минимальные и максимальные значения.

Для сравнения будет применен дисперсионный анализ: в качестве зависимой переменной будут использованы измеренные значения, в качестве фиксированного фактора – группа пациентов. Применимость модели будет оценена при помощи

анализа стьюдентизированных остатков. В случае неприменимости модели сравнение будет проведено при помощи критерия Манна-Уитни.

8) Частота осложнений, оцениваемая от Визита 1 до Визита 4 (финального визита).

Частоты типов осложнений, а также частоты и доли в процентах участников КА для каждого типа осложнений будут приведены в таблице по группам пациентов. Также частоты и доли участников, имевших хотя бы одно осложнение, будут приведены по группам пациентов с 95% доверительным интервалом. Группы будут сравнивать по долям участников, имевших хотя бы одно осложнение, при помощи точного критерия Фишера.

### **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**

В рамках настоящей КА планируется продемонстрировать статистическое превосходство апробируемого метода в сравнении с методом-компаратором:

Нулевая гипотеза,  $H_0: p_1 - p_0 \leq \delta$

Альтернативная гипотеза,  $H_a: p_1 - p_0 > \delta$

где  $\delta$  – граница превосходства,  $p_0$  и  $p_1$  – доли пациентов с ответом на лечение, определяемым по интегральному исходу «Хороший», регистрируемому на Визите 4 в группах апробируемого и метода метода-компаратора соответственно. Отклонение нулевой гипотезы будет означать, что статистическое превосходство продемонстрировано.

Расчет выполнен с применением формулы расчета размера выборки для двоичной конечной точки и гипотезы превосходства, при условии равных по количеству участников групп<sup>6</sup>:

$$n_0 = n_1 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\varepsilon - \delta)^2} [p_0(1 - p_0) + p_1(1 - p_1)]$$

где  $z_\alpha$  и  $z_\beta$  — соответствующие значения z-функции для запланированных значений ошибки I и II рода;  $p_0$  и  $p_1$  – доли пациентов с ответом на лечение,  $\varepsilon = p_1 - p_0$  – разность долей ответов на лечение.

При выполнении расчета были использованы следующие исходные предположения:

1) Ожидаемая доля пациентов с видом ответа на лечение «Хороший» в группе апробируемого метода: 70%.

2) Ожидаемая доля пациентов с видом ответа на лечение «Хороший» в группе метода-компаратора: 50%.

3) Разность долей ответов на лечение: 20%.

4) Граница превосходства: 0% (статистическое превосходство).

5) Мощность исследования: 80%.

<sup>6</sup> Chow, Shao, Wang, Lokhnygina “Sample Size Calculations in Clinical Research”, Third Edition, CRC Press, 2018, ISBN 9781138740983 (стр. 78, формула 4.8).

б) Уровень значимости: 5%.

При заданных условиях численность каждой из групп должна составить не менее:

$$n_0 = n_1 = \frac{(1.64 + 0.84)^2 \cdot (0.50 \cdot (1 - 0.50) + 0.70 \cdot (1 - 0.70))}{0.20^2} \approx 71$$

С учетом возможного досрочного выбывания участников в ходе проведения КА на уровне приблизительно 10%, в каждую группу необходимо набрать **не менее 79 ≈ 80 человек**, или всего суммарно не менее чем 160 участников в обе группы.

## IX. Объем финансовых затрат

### 24. Описание применяемого метода расчета объемов финансирования.

При расчете объемов финансирования учитывались фактические расходы на оказание данной медицинской услуги, включая в том числе: расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола КА, общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества) и дополненная расходами, связанными с протоколом КА.

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

Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА одному пациенту рассчитывался с учетом перечня медицинских услуг и затрат, связанных с непосредственным исполнением протокола КА.

#### Расчет

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

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	133 058,10

Наименование затрат	Сумма (руб.)
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	473 066,00
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	2 956,80
4. Затраты на общехозяйственные нужды ( коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связи, транспорта, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	55 905,15
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	24 121,65
<b>Итого</b>	<b>689 107,70</b>

При этом для расчета ориентировочной стоимости лекарственных препаратов для медицинского применения, обозначенных в Разделе 18, были использованы следующие величины стоимости (Таблица 6):

**Таблица 6 – Ориентировочный стоимостный перечень лекарственных препаратов, применяемых в рамках клинической апробации, из расчета на одного пациента**

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОД Д <***>	ЭКД <***>	Стоимость за единицу формы выпуска, руб.	Дозировка в форме выпуска	Стоимость ЭКД, руб.
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1					
	Наркотические анальгетики		1					
		Фентанил	1	10 мг	50 мг	20,28	5 мг	202,80
		Трамадол	1	100 мг	500 мг	50,05	2 мг	12512,50

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОД Д <***>	ЭКД <***>	Стоимость за единицу формы выпуска, руб.	Дозировка в форме выпуска	Стоимость ЭКД, руб.
		Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	1					
		Диклофенак	0,7	50 мг	2100 мг	2,845	75 мг	79,66
		Кетопрофен	0,3	100 мг	1200 мг	5,654	50 мг	135,70
Средства, влияющие на кровь			1					
		Антиагреганты	1					
		Пентоксифиллин	0,5	100 мг	2000 мг	3,22	20 мг	322,00
		Ацетилсалициловая кислота	0,5	100 мг	2100 мг	15,42	0,5 мг	647,64
		Клопидогрел	0,1	75 мг	1350 мг	459,83	75 мг	8276,94
		Антикоагулянты	1					
		Эноксапарин натрия	0,25	40 мг	400 мг	2854	40 мг	28540,00
		Надропарин кальция	0,25	0,3 мг	3 мг	236,4	0,3 мг	2364,00
		Гепарин натрия, ЕД	0,5	5000 ЕД	5000 ЕД	106,125	500 ЕД	10612,50
Анестетики, миорелаксанты			1					
		Местные анестетики	1					
		Прокаин	1	25 мг	1000 мг	7,6	25 мг	304,00
Средства для профилактики и лечения инфекций			1					
		Антибактериальные средства	1					
		Пефлоксацин	0,3	400 мг	4000 мг	151,8	400 мг	1518,00
		Левифлоксацин	0,3	500 мг	5000 мг	55	500 мг	550,00
		Оксациллин	0,3	500 мг	5000 мг	8,8	500 мг	88,00
		Цефуроксим	0,3	250 мг	2500 мг	121	750 мг	1210,00
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			0,3					
		Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны	1					

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОД Д <***>	ЭКД <***>	Стоимость за единицу формы выпуска, руб.	Дозировка в форме выпуска	Стоимость ЭКД, руб.
		Метилпреднизолон	1	40 мг	200 мг	170,4	40 мг	852,00
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,6					
	Диуретики		1					
		Фуросемид	0,3	20 мг	100 мг	1,862	20 мг	9,31
		Ацетазоламид	0,7	250 мг	1000 мг	213,72	250 мг	854,88
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1					
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия		1					
		Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1					
		Натрия хлорид 0.9%	1	500 мл	1500 мл	49,5	500 мл	148,50
Средства для лечения аллергических реакций			0,7					
	Антигистаминные средства		1					
		Хлоропирамин	1	20 мг	200 мг	10,89	20 мг	108,90
Антисептики и средства для дезинфекции			1					
	Средства для дезинфекции		1					
		Этанол	1	10 мл	400 мл	11,6	100 мл	46,40
Средства, влияющие на центральную нервную систему			0,7					
	Прочие средства, влияющие на центральную нервную систему		1					
		Неостигмина метилсульфат	1	0,5 мг	10 мг	6,62	0,5 мг	132,40
<b>ИТОГО на одного пациента</b>								<b>69516,13</b>

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<\*\*\*> Ориентировочная дневная доза.

<\*\*\*> Эквивалентная курсовая доза.

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

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	10 644 648,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	37 845 280,00
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	236 544,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связи, транспорта, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	4 472 412,00
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	1 929 732,00
<b>Итого</b>	<b>55 128 616,00</b>

Распределение объемов финансовых затрат на клиническую апробацию по годам

2020 год	2021 год	2022 год
3 445 538,50	31 009 846,50	20 673 2315,00
<b>Общая стоимость КА (рублей)</b>	<b>55 128 616,00</b>	

Главный врач ФГБУ «ННИИТО»  
им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России,  
К.М.Н.



Е.В. Губина