

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2.	Адрес места нахождения организации	105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7 (495)607-73-31 sekr@igb.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Радиотерапия офтальмоаппликаторами на основе стронция/иттрия-90 в комбинированном лечении доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБУ «НМИЦ
им. Гельмгольца» МЗ РФ
академик РАН, профессор

«25» февраля



Handwritten signature

В.В. Нероев

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)

Радиотерапия офтальмоаппликаторами на основе стронция/иттрия-90 в комбинированном лечении доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы (регистрационный номер мед.изделия - РЗН 2014/1750)

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

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

II. Обоснование клинической апробации

4. Аннотация метода.

Птеригиум – субэпителиальное нарастание фиброваскулярной дегенеративно измененной конъюнктивальной ткани на роговицу в виде конуса, как правило, в пределах глазной щели со стороны внутреннего или наружного лимба. Лучевая терапия, проводимая в данном случае в форме брахитерапии, направлена на подавление клеток, находящихся в состоянии высокой митотической активности, т.е. делящихся клеток. Ионизирующее излучение приводит также к подавлению активности и гибели эндотелиоцитов, препятствуя формированию новых сосудов, необходимых для пролиферации эпителиальных конъюнктивальных клеток. Таким образом, использование брахитерапии при птеригиуме и других рецидивирующих пролиферативных доброкачественных заболеваниях конъюнктивы, к которым относятся также эпителиома Боуэна, папиллома конъюнктивы, пингвекула, меланоз конъюнктивы с признаками прогрессии, имеет патогенетическое обоснование.

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

Доброкачественные пролиферативные заболевания конъюнктивы и особенно птеригиум достаточно распространенные состояния. Например, используемый для птеригиума синоним – «синдром серфингиста» – говорит о влиянии морского климата и солнца на его появление и развитие. Ультрафиолетовое излучение солнца считается основным патогенетическим фактором. Заболеваемость растет в сторону экватора: от 2% для северных и средних широт до 10% для южных. Наиболее актуальной в Российской Федерации эта проблема является для жителей Краснодарского Края, Дагестана, Астраханской области, Дальневосточного Округа, Приморья с совокупным населением около 15 млн. Прогрессирующий рост в сторону оптической зоны роговицы наряду с косметическим ущербом приводит к функциональным нарушениям в виде развития астигматизма, ограничения поля зрения, разрыву слезной пленки, что ведет к развитию синдрома сухого глаза, значительному снижению остроты

зрения. Основным методом лечения заболевания является хирургическое удаление в различных модификациях, недостатком которого является высокий показатель рецидивов, составляющий 35-68%. При рецидиве заболевание проявляется в более распространенной и агрессивной форме. Предпринимаемые дополнительные лечебные мероприятия, направленные на профилактику рецидива включают: применение конъюнктивального ауто трансплантата или аллогенных биоматериалов для закрытия дефекта конъюнктивы после удаления птеригиума, фотодинамическая терапия, инстилляции химиотерапевтических противоопухолевых препаратов - митомицина, фторурацила, тиотепа. Однако эффективность этих методик не позволяет гарантировать от рецидива. Применение брахитерапии в комбинации с хирургическим удалением птеригиума и других пролиферативных заболеваний конъюнктивы позволит снизить частоту рецидивов, предотвратить снижение зрения за счет прогрессирования заболевания и уменьшить число операций трансплантации роговицы.

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

Применение брахитерапии при рецидивирующем птеригиуме было описано еще в 1960 году [8]. В отделении офтальмологии Шаньдунского университета Китая эта методика была использована у 104 пациентов с птеригиумом и при наблюдении в течение 10 лет не было отмечено ни одного случая рецидива [2]. В глазном отделении Токийского университета проанализированы результаты лечения 61 пациента и не было отмечено серьезных осложнений [6].

В настоящее время в РФ протоколы применения брахитерапии после хирургического удаления птеригиума и других пролифераций конъюнктивы с целью профилактики рецидива не разработаны. Внедрение данного метода приведет к снижению показателя рецидивирования, повысит качество жизни пациентов и исключит финансовые затраты на повторное лечение и связанную с этим временную нетрудоспособность, а в некоторых случаях позволит избежать инвалидности.

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

Брахитерапия в некоторых случаях может осложняться развитием катаракты, повышением внутриглазного давления, развитием воспалительной реакции в виде иридоциклита, кератита, приводить к истончению фиброзной капсулы глаза – склеры и/или роговицы, нарушением зрительных функций. В нашей группе из 27 пациентов случаев прогрессирования катаракты, развития вторичной глаукомы, перфорации склеры или роговицы за время наблюдения $5,5 \pm 2,7$ лет отмечено не было. Воспалительные явления носили временный характер и эффективно купировались препаратами местного применения.

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) Malozhen SA¹, Trufanov SV¹, Krakhmaleva DA¹. Pterygium: etiology, pathogenesis, treatment. Vestn. Oftalmol. 2017;133(5):76-83 (импакт фактор РИНЦ – 0.780)
- 2) Qin X-j, Chen H-m, Guo L, Guo Y-y (2012) Low-Dose Strontium-90 Irradiation Is Effective in Preventing the Recurrence of Pterygia: A Ten-Year Study. PLoS ONE 7(8): e43500. doi:10.1371/journal.pone.0043500 (impact factor – 2.766)
- 3) Бородин Ю.И., Вальский В.В., Вериге Е.Н. Отдаленные результаты комбинированного лечения, рецидивирующего птеригиума. Офтальмология 4, №3, 2007, стр. 29-33 (импакт фактор РИНЦ – 0.571)
- 4) Pajic B¹, Pugnale-Verillotte N, Greiner RH, Pajic D, Eggspühler A. Results of strontium-yttrium-90 for pterygia. JFrOphthalmol. 2002 May;25(5):473-9 (impact factor – 0.636)
- 5) Вериге Е.Н., Вальский В.В., Бородин Ю.И. Предварительные результаты применения В-терапии при птеригиуме с целью профилактики рецидива. Сб. трудов юбил. науч.-практ. Конференции «Достижения и перспективы офтальмоонкологии» М., 2001, 101-103
- 6) Amano S., Motoyama Y., Oshika T., Eguchi S., Eguchi K., *et al.* Comparative study

of intraoperative mitomycin C and β irradiation in pterygium surgery. Br J Ophthalmol 2000; 84:618–21. 2(impact factor – 3.384)

7) Cameron M.E. Preventable complications of pterygium excision with beta-irradiation Brit. J. Ophthal. I 1972 Jan; 56(1) 52-6 (impact factor – 3.384)

8) Bernstein M., Unger S.M. Experiences with surgery and strontium-90 in the treatment of pteryguim. Am. J. Ophthalmol. 1960, 49: 1024–1029 (impact factor – 4.795)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Радиотерапия доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы в рамках их комбинированного лечения будет проводиться в соответствии с проколом клинической апробации, решением ЛЭК, стандартами GCP и другими необходимыми нормативными требованиями, при одобрении локального этического комитета. Все пациенты включаются в исследование только при наличии подписанного ими добровольного информированного согласия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель – определить противорецидивную эффективность облучения операционного поля аппликатором на основе стронция/иттрия-90 после хирургического удаления доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы.

Задачи:

1. Оценить клиническую эффективность метода в сравнении с используемым в настоящее время методом лечения доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы.

2. Провести оценку безопасности предлагаемого метода

3. Провести сравнительную оценку финансовых затрат при использовании данного метода и применяемого в настоящее время

4. Разработать оптимальный временной интервал для проведения брахитерапии после хирургического удаления доброкачественного

пролиферативного заболевания конъюнктивы.

5. Оценить эффективность брахитерапии в качестве профилактической меры рецидивирования пролиферативного заболевания конъюнктивы.

6. Определить возможность использования радиоактивного излучения аппликатора стронция/иттрия-90 (регистрационный номер мед.изделия - РЗН 2014/1750) в раннем послеоперационном периоде после хирургического удаления пролиферативного заболевания конъюнктивы.

7. Уточнить показания и противопоказания к применению брахитерапии в комбинации с хирургическим удалением для лечения доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Имеющиеся в распоряжении авторов заявки опубликованные результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой достоверности и обоснованности предварительных данных о применении указанной методики.

Научная обоснованность и достоверность полученных данных подтверждена в ходе предварительных исследований (см.публикации) и по данным литературы.

К настоящему времени на базе отдела по лечению онкологических заболеваний органа зрения МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца описываемым методом пролечено и наблюдалось 27 пациентов с рецидивирующим птеригиумом. Возраст пациентов – от 30 до 76 лет, в среднем – 52 года. Женщин – 10, мужчин – 17. При медиане наблюдения $5,5 \pm 2,7$ года рецидив наблюдался у 1-го больного в срок 8 месяцев после проведенного лечения, что составляет 4% и значительно ниже, чем показатели рецидивирования по данным литературы. Учитывая, что все пациенты имели рецидивирующие формы птеригиума и перенесли ранее хирургическое лечение, а 8 пациентов были оперированы более 1 раза, что является отягощающим

фактором, следует ожидать улучшения результатов лечения в случаях первичного заболевания и на более ранних стадиях. За время наблюдения серьезных осложнений не наблюдалось. Воспалительные явления в виде отека конъюнктивы и век, гиперемии глаза, отека эпителия роговицы в зоне операции купировались в сроки от 4 до 12 недель. Явлений иридоциклита, глазной гипертензии, склеро-кератомалиции, развития или существенного прогрессирования уже имеющейся катаракты, о чем предупреждают авторы некоторых работ, не отмечалось. У 12 больных за время наблюдения зафиксировано повышение остроты зрения оперированного глаза в среднем на 0,25. У 8 человек наблюдалось увеличение некорригированной остроты зрения за счет снижения степени астигматизма на 1.0-1.5 дптр.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Основные исследуемые параметры, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

- определение исходной степени заболевания конъюнктивы с указанием глубины (в мм) распространения на роговицу и протяженности в мм по лимбу с фотофиксацией состояния глаза до лечения на фотоцелевой лампе («Nidek Digital Vision 08/14-235426438» с программой обработки и хранения изображений «Epsilon Lyrae»), проведение теста Ширмера, ОКТ переднего отрезка глаза, компьютерной периметрии;
- динамика кератотопографических показателей, с определением степени астигматизма и толщины роговицы (1, 4, 7, 12 месяцев после лечения), и ОКТ переднего отрезка глаза (4, 7, 12 месяцев после лечения);
- степень снижения или повышения функций глаза после проведенного лечения по данным рефрактометрии, компьютерной периметрии, оценки некорригированной и корригированной остроты зрения;
- стойкость клинического эффекта;

- отсутствие или наличие побочных эффектов, полученных в результате проведенного лечения.

При оценке состояния глаза всем пациентам будут проводиться следующие клинические и инструментальные методы обследования – рефрактометрия, визометрия, офтальмотонометрия, биомикроскопия, проба Ширмера, кератотопография, компьютерная периметрия, фотографирование переднего отрезка глаза на фотощелевой лампе, ОКТ переднего отрезка глаза.

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

Брахитерапия стронцием/иттрием-90(регистрационный номер медицинского изделия - РЗН 2014/1750) планируется больным доброкачественными пролиферативными заболеваниями конъюнктивы после хирургического удаления методом «голая склера».

Для определения оптимальных сроков проведения облучения в послеоперационном периоде будут сформированы две группы пациентов:

Группа исследования будет включать две подгруппы:

- в первой группе облучение будет проводиться сразу после операции в течение 1 часа
- во второй группе первый сеанс облучения будет проводиться отсрочено на 7 сутки от операции после наступления первичного заживления операционной раны и эпителизации роговицы.

Группа сравнения – ретроспективная группа (пациенты адекватно подобранные по полу и возрасту) будет включать 30 человек с доброкачественными пролиферативными заболеваниями конъюнктивы, которым проводилось хирургическое лечение.

Таблица 1. Динамическое наблюдение (проводится на всех этапах амбулаторно).

БРАХИТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОНЬЮНКТИВЫ			
СРОКИ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ	КОДЫ УСЛУГ	ОСЛОЖНЕНИЯ РЕЦИДИВ	НАЛИЧИЕ/ ОТСУТВИЕ (+/-)
1 визит – 1 ± 0,5 мес. после лечения			
прием врача-офтальмолога повторный	B01.029.002	иридоциклит	
рефрактометрия компьютерная	A03.26.008	глазная гипертензия	
визометрия	A02.26.004	кератит	
офтальмотонометрия	A02.26.015	керато/ склеромалация	
биомикроскопия глаза	A03.26.001	астигматизм (1/4)	
компьютерная кератотопография	A03.026.019.001	катаракта	
тест Ширмера	A02.26.020	синдром сухого глаза	
биомикрофотография глаза и его придаточного аппарата	A03.26.005	острота зрения (1/4)	
		рецидив	
2 визит – 4 ± 1 мес. после лечения			
прием врача-офтальмолога первичный	B01.029.001	иридоциклит	
рефрактометрия компьютерная	A03.26.008	глазная гипертензия	
визометрия	A02.26.004	кератит	
офтальмотонометрия	A02.26.015	керато/ склеромалация	
биомикроскопия глаза	A03.26.001	астигматизм (1/4)	
компьютерная кератотопография	A03.026.019.001	катаракта	
тест Ширмера	A02.26.020	синдром сухого глаза	
биомикрофотография глаза и его придаточного аппарата	A03.26.005	острота зрения (1/4)	
оптическое исследование переднего отдела глаза с	A03.26.019.001	рецидив	

помощью компьютерного анализатора			
3 визит – 7 ± 1 мес. после лечения			
прием врача-офтальмолога первичный	V01.029.001	иридоциклит	
рефрактометрия компьютерная	A03.26.008	глазная гипертензия	
визометрия	A02.26.004	кератит	
офтальмотонометрия	A02.26.015	керато/ склеромаляция	
биомикроскопия глаза	A03.26.001	астигматизм (↑/↓)	
компьютерная кератотопография	A03.026.019.001	катаракта	
тест Ширмера	A02.26.020	синдром сухого глаза	
биомикрофотография глаза и его придаточного аппарата	A03.26.005	острота зрения (↑/↓)	
оптическое исследование переднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора	A03.26.019.001	рецидив	
4 визит – 12 ± 1 мес. после лечения			
прием врача-офтальмолога первичный	V01.029.001	иридоциклит	
рефрактометрия компьютерная	A03.26.008	глазная гипертензия	
визометрия	A02.26.004	кератит	
офтальмотонометрия	A02.26.015	керато/ склеромаляция	
биомикроскопия глаза	A03.26.001	астигматизм (↑/↓)	
компьютерная кератотопография	A03.026.019.001	катаракта	
тест Ширмера	A02.26.020	синдром сухого глаза	
биомикрофотография глаза и его придаточного аппарата	A03.26.005	острота зрения (↑/↓)	
оптическое исследование переднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора (ОКТ)	A03.26.019.001	рецидив	
компьютерная периметрия	A03.26.020		

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Методика лечения заключается в хирургическом удалении патологического очага без пластики, т.е. склера в зоне операции остается неприкрытой конъюнктивой, т.н. «голая склера», и в проведении брахитерапии на операционное поле аппликатором стронций/иттрий-90 в послеоперационном периоде путем 3-х ежедневных последующих фракций, начиная с 0-го или 7-го дня после хирургического этапа лечения.

- 1) Предварительно до хирургической операции проводится цитологическое исследование соскоба с целью морфологического подтверждения диагноза и исключения злокачественной патологии;
- 2) Хирургическое удаление патологического очага проводится в амбулаторной операционной в условиях местной анестезии, включающей двукратную инстилляцию проксиметакаина 0,5% или оксибупрокаина 0,4 % и инфильтрационную анестезию 2% раствором лидокаина; операция проводится по стандартной методике без пластики, т.н. «голая склера»;
- 3) Удаленный во время операции биологический материал направляется на патоморфологическое исследование;
- 4) Методика проведения брахитерапии не требует наличия стерильных условий и проводится в условиях радиологического процедурного кабинета для брахитерапии амбулаторно;
- 5) С целью обезболивания перед облучением проводится инстилляционная анестезия путем двукратного закапывания проксиметакаина 0,5% или оксибупрокаина 0,4 %.
- 6) Облучение проводится аппликатором стронция/иттрия-90 (регистрационный номер медицинского изделия - РЗН 2014/1750) в течение 11-13 минут в зависимости от мощности выбранного аппликатора; аппликатор выбирается круглой формы, таким образом, чтобы диаметр его активной поверхности соответствовал максимальному размеру операционного поля;
- 7) После сеанса облучения назначаются местно противовоспалительные, антисептические и регенерационные препараты (пиклоксидин или бензилдиметил-миристоиламин-пропиламмоний хлорид моногидрат 0,01%, индометацин 0,1%, таурин 4%, декспантенол 5% в виде геля).

8) Динамическое наблюдение. Первый осмотр пациента через 1 месяц после брахитерапии, амбулаторное обследование. Дальнейшее наблюдение: а) через 4 месяца после брахитерапии, амбулаторное обследование; б) через 7 месяцев после брахитерапии, амбулаторное обследование; в) через 12 месяцев после брахитерапии, амбулаторное обследование, оценка результатов клинической апробации по конкретному случаю.

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 рамках клинической апробации каждый пациент наблюдается на протяжении 12 месяцев. Период последующего наблюдения составит 6 месяцев.

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

ФИО, возраст пациента, диагноз основной и сопутствующий, исходная стадия (если классификация заболевания предусматривает стадийность), локализация и размеры патологического очага, исходные значения остроты зрения, внутриглазного давления; данные рефрактометрии, компьютерной периметрии, кератотопографии, биомикроскопии, офтальмоскопии, фотофиксация переднего отрезка пораженного глаза; дата операции и даты брахитерапии, тип офтальмоаппликатора, время экспозиции. При динамическом наблюдении фиксируются: значения остроты зрения, внутриглазного давления, данные рефрактометрии, компьютерной периметрии, кератотопографии, оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза, наличие или отсутствие рецидива заболевания и осложнений в виде склеро-кератомалиции, внутриглазной гипертензии, иридоциклита, развития или прогрессирования катаракты, нарушения слезопродукции по тесту Ширмера.

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

13. Критерии включения пациентов.

- 1) согласие пациентов на участие в клинической апробации в рамках данного протокола;
- 2) наличие первичного или рецидивного патологического процесса с одним очагом роста на одном глазу, занимающего не более $\frac{1}{2}$ окружности лимба и не более 50% площади роговицы;
- 3) отсутствие хронических воспалительных, инфекционных, дистрофических или онкологических заболеваний век и переднего отрезка глаза;
- 4) отсутствие в анамнезе лучевого лечения глаза или периокулярной области
- 5) отсутствие тяжёлой соматической патологии;

14. Критерии не включения пациентов.

- 1) отказ пациента от участия в клинической апробации;
- 2) распространение патологического процесса на более $\frac{1}{2}$ окружности лимба или более 50% площади роговицы;
- 3) наличие множественных очагов роста на одном глазу;
- 4) наличие тяжелой соматической патологии;
- 5) дети и женщины в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания;
- 6) военнослужащие;
- 7) лица, страдающие психическими расстройствами;
- 8) лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

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

- 1) развитие хронических воспалительных или дистрофических заболеваний переднего отрезка глаза и/или век
- 2) развитие тяжелой соматической патологии
- 3) отказ пациента от дальнейшего участия в клинической апробации
- 4) нарушение протокола клинической апробации

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации: амбулаторная, плановая. Условия оказания – проводится амбулаторно: хирургический этап – в амбулаторной операционной, этап брахитерапии – в поликлинике в отделении радиологии в специализированном процедурном кабинете для брахитерапии.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Таблица 2. Медицинские услуги.

Наименование	Коды услуг	Частота предоставления
Первичное офтальмологическое исследование в ВКПО	В01.029.001	1
Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом	В01.038.003	1
Повторное офтальмологическое исследование в онкологическом кабинете через 1 мес. после лечения	В01.029.002	1
Первичное офтальмологическое исследование в онкологическом кабинете через 4, 7 и 12 мес. после лечения	В01.029.001	3
Кератотопография	А03.026.019.001	4

Наименование	Коды услуг	Частота предоставления
Оптическое исследование переднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора (ОКТ)	A03.026.019.001	4
Компьютерная периметрия	A03.26.020	2
Соскоб с конъюнктивы на цитологию	A11.26.015	1
Цитологическое исследование соскоба с конъюнктивы	A08.26.001	1
Хирургическое удаление птеригиума (или др.)	A16.26.044	1
Брахитерапия при новообразованиях придаточного аппарата глаза с использованием радиоактивного аппликатора	A07.26.005	3
Патоморфологическое исследование биопсийного материала	A08.26.004	1

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

Таблица 3. Лекарственные препараты и диагностические расходные материалы.

№ п. п.	Медикамент, расходный материал	Количество исследований	Количество	Режим и продолжительность приема
1	Проксиметакаин гл. капли 0,5%-15мл. Рег. П.№012071/01 от 11.08.06 АТХ: S01HA04	1	1 флакон	Обезболивание при операции и сеансах брахитерапии
2	Оксибупрокаина гл.капли 0,4%-5мл Рег.П. ЛСР-004626/08 от 17.06.2008АТХ: S01HA02	1	1 флакон	Обезболивание при операции и сеансах брахитерапии

3	Пиклоксидин 0,05%-10 мл. Рег.П. П N014701 /01-030411 Дата регистрации: 22.12.2008 АТХ: S01AX16	1	1 флакон	По 1 капле 4 раза в день 14 дней после операции
4	Тобрамицин гл. капли 0,3% 5 мл., Рег.П. ЛП-000202 Дата регистрации: 11.02.2012 АТХ: S01AA12	1	1 флакон	По 1 капле 3 раза в день 10 дней после операции
5	Декспантенол 5% - 10 г., Рег. № ПN015841/01 от 01.12.2014 АТХ: S01XA12	1	1 тубик	По 1 капле 3 раза в день 30 дней после операции
6	Лидокаина 2%-2 мл, ампулы .Рег. № ЛСР-007747/09 от 02.10.2009 АТХ: N01BB02	1	1 ампула	Инфильтрационная анестезия при операции
7	Индометацин 0,1% гл. капли 5мл фл.-капельница Рег. П.№015363 Дата регистрации: 16.06.09. АТХ: S01BC01	1	3 флакона	По 1 капле 3 раза в день 14 дней после операции
8	Таурин 4% 10 мл. Рег. П.Р N002090/01 Дата регистрации: 25.05.2009 АТХ: S01XA	1	3 флакона	По 1 капле 3 раза в день 30 дней после операции
9	Дексаметазон 1мл 4мг, ампулы. Рег. П.№014218/08 от 10.09.08. АТХ: H02AB02	1	1 ампула	Субконъюнктивальное введение в конце операции 0,5 мл
10	Гентамицин 2,0 мл амп. №10 Рег. П. П N016270/01. Дата регистрации: 07.07.2010 АТХ: J01GB03	1	1 ампула	Субконъюнктивальное введение в конце операции 0,2 мл
11	Офлоксацин 0,3% 3г Рег. П. Р N001953/01. Дата регистрации: 23.01.2009 АТХ: S01AE01	1	1 тубик	По 1 капле 3 раза в день 10 дней после операции
12	Бензилдиметил-миристоиламин-пропиламмоний хлорид моногидрат, гл.капли 0,01% - 10 мл. Рег. П. ФС-000407 от 31.08.2012 АТХ: S01AX	1	1 флакон	По 1 капле 14 дней после операции

13	<u>Полоски офтальмологические диагностические для пробы Ширмера</u> упак. 100 шт., 20 полосок., РЗН № 2013/349 от 22.03.13	4	20 полосок	Проведение теста Ширмера; 1 первичное и 4 при динамическом наблюдении
----	--	---	------------	---

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень параметров эффективности.

Частота возникновения рецидивов доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы; частота и сроки возникновения осложнений; уменьшение степени астигматизма; расширение полей зрения; повышение остроты зрения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Субъективная оценка больного своего состояния, ощущение комфорта в пролеченном глазу /качество жизни/ по бальной шкале: отлично – 4, хорошо – 3, удовлетворительно – 2, плохо – 1.

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

Анализ результатов эффективности брахитерапии после хирургического удаления доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы будет проводиться с интервалами – 1, 4, 7, 12 месяцев после лечения с обязательным проведением перечисленных выше клинико – инструментальных обследований с обязательной фоторегистрацией переднего отрезка глаза. Окончательная оценка по каждому случаю будет проводиться через 12 месяцев после проведения лечения.

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.

Все сведения о пациенте, данные первичного обследования и результаты динамического наблюдения будут архивированы и обработаны отсрочено. Обработка результатов будет проводиться с использованием статистических правил сравнения одной группы с популяцией для случаев неизвестного распределения изучаемого количественного признака. Будет использован способ вычисления 95% доверительного интервала для медианы по таблице рангов с учетом объема выборки = 100. Расчет будет основан на цели демонстрации различия в частоте развития рецидивов птеригиума и других пролиферативных рецидивирующих заболеваний конъюнктивы и осложнений после лечения в опытной группе по отношению к контрольной группе (исторический контроль) при принятом уровне ошибки $\alpha=5\%$ и $\beta=95\%$.

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.

Группа исследования будет включать 100 пациентов: 1 год апробации - 30 человек; 2 год апробации – 30; 3 год апробации – 40 человек.

Общее количество пациентов 100 человек, что необходимо для корректной оценки и статистической обработки полученных результатов.

Группа сравнения – ретроспективная группа (пациенты адекватно подобранные по полу и возрасту) будет включать 30 человек с доброкачественными пролиферативными заболеваниями конъюнктивы, которым проводилось хирургическое лечение.

IX. Объём финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчёта объёма финансовых затрат.

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

К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации. К ним относятся: оплата труда основного персонала, начисления на оплату труда основного персонала, затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества используемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.).

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

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в

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

Таблица 4. Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Кратность применения
1.	Соскоб с конъюнктивы на цитологию	1
2.	Цитологическое исследование	1
3.	Хирургическое удаление птеригиума (или др.)	1
4.	Брахитерапия	3
5.	Патоморфологическое исследование	1

Таблица 5. Осмотры специалистами

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Кратность применения
1	Первичное офтальмологическое исследование в ВКПО	1
2	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом	1

3	Повторное офтальмологическое обследование в онкологическом кабинете в сроки до 3 мес. после базового обследования	1
4	Первичное офтальмологическое обследование в онкологическом кабинете поликлиники в сроки свыше 3 мес. после последнего обследования	3
5	Компьютерная периметрия (1 глаз)	2
6	Оптическое исследование переднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора (ОКТ)	4
7	Компьютерная кератотопография	4

Таблица 6. Применение лекарственных препаратов

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Коэффициент частоты использования
1.	Проксиметакаин 0,5% АТХ: S01HA04	0,2	1	флакон	1
2.	Оксибупрокаин 0,4% АТХ: S01HA02	0,2	1	флакон	1
3.	Индометацин 0,1% АТХ: S01BC01	0,08	1	флакон	1
4	Дексаметазон 1мл 4мг АТХ: H02AB02	0,5	1	ампулы	1

5.	Бензилдиметил-миристоиламин-пропиламмоний хлорид моногидрат 0,01% АТХ: S01AX	0,08	1	флакон	1
6.	Пиклоксидин 0,05% АТХ: S01AX16	0,08	1	флакон	1
7.	Гентамицин 2,0 мл АТХ: J01GB03	0,2	1	ампулы	1
8.	Тобрамицин 0,3% АТХ: S01AA12	0,08	1	флакон	1
9.	Офлоксацин 0,3% АТХ: S01AE01	0,2	1	тюбик	1
10.	Лидокаин 2% - 2 мл АТХ: N01BB02	1	1	ампулы	1
11.	Декспантенол 5% АТХ: S01XA12		1	тюбик	1
12.	Полоски офтальмологические диагностические для пробы Ширмера		5	тест-полоски	4

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи затраты в рамках клинической апробации составляют:

Таблица 7. Затраты в рамках клинической апробации.

Наименование	Кол-во исследований	Кол-во	Стоимость (руб.)
Затраты на исследования:			
Базовое первичное офтальмологическое обследование в ВКПО	1	1	2 500,00
Консультация врача-радиотерапевта	1	1	833,00
Повторное офтальмологическое обследование в онкологическом кабинете в сроки до 3 мес. после базового обследования	1	1	1 250,00
Первичное офтальмологическое обследование в онкологическом кабинете в сроки свыше 3 мес. после последнего обследования	3	1	8751,00
Компьютерная периметрия (1 глаз)	2	1	2 000,00
Кератотопография (обследование на приборе Galilei (G2, G6))	4	1	6 668,00
Оптическое исследование переднего отдела глаза с помощью компьютерного анализатора (ОКТ)	4	1	8 332,00
Соскоб с конъюнктивы на цитологическое исследование	1	1	1 250,00
Цитологическое исследование соскоба с конъюнктивы	1	1	2 500,00
Патоморфологическое исследование биопсийного материала	1	1	8 333,0
Амбулаторное лечение:			
Хирургическое удаление птеригиума (или др.)	1	1	8333,00
Брахитерапия при новообразованиях придаточного аппарата глаза с использованием радиоактивного аппликатора (1 сеанс, 1 поле)	3	1	12 501,00
Итого :			63 251,00

Таблица 8. Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту по протоколу клинической апробации по статьям затрат:

№ пп	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	33697,00
2.	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации)	15812,00
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3163,00
4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	12650,00
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	3795,00
	ВСЕГО на 1 пациента, руб.:	65322,00

* Расчеты носят ориентировочный характер.

Планируемое количество случаев апробации – 100 пациентов на сумму 6 532 200,00 руб.

Стоимость на 30 пациентов в 2020 году 1 959 660,0 руб.

Стоимость на 30 пациентов в 2021 году 1 959 660,0 руб.

Стоимость на 40 пациентов в 2022 году 2 612 880,0 руб.

Директор ФГБУ «НМИЦ ГБ
им. Гельмгольца МЗ РФ»,
академик РАН, профессор

«25» февраль 2020 г.



В.В. Нероев

**Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента
в рамках клинической апробации метода**

ФИО	
Пол	
Возраст	
Домашний адрес	
Телефон	
Номер а/карты/ и/б	
Анамнез заболевания	
Сопутствующая глазная патология	
Сопутствующая соматическая патология	
Диагноз	
Острота зрения	
Внутриглазное давление	
Степень выраженности пролиферативного заболевания конъюнктивы (п.з.к.)	
Локализация пролиферативного заболевания конъюнктивы(п.з.к.)	
Протяженность пролиферативного заболевания конъюнктивы (п.з.к.)	
Протяженность пролиферативного заболевания конъюнктивы (п.з.к.)	
Оптическая когерентная томография	
Кератотопография	
Операция – удаление пролиферативного заболевания конъюнктивы (п.з.к.)	
Брахитерапия: сроки проведения, фракции, поглощенная доза	
Заключение цитологического исследования	
Заключение гистологического исследования	
Индивидуальная оценка больным своего состояния в баллах 1 – 4	

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации даёт своё согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Радиотерапия офтальмоаппликаторами на основе стронция/иттрия-90 в комбинированном лечении доброкачественных пролиферативных заболеваний конъюнктивы» на официальном сайте Минздрава России в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Директор ФГБУ «НМИЦ ГБ
Минздрава России,
академик РАН, профессор



В.В.Нероев

«25» февраля 2020