

Приложение № 2
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 10 июля 2015 г. № 433н

Типовая форма

Протокол клинической апробации метода лечения прогрессирующего кератоконуса на основе кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением

Идентификационный № _____

Дата 06.02.2016г

I. Паспортная часть

1. Метод лечения прогрессирующего кератоконуса на основе кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением (далее – метод)
2. Чебоксарский филиал ФГАУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н.Федорова" Минздрава России, Чебоксары, Россия (428028, Чебоксары, пр-т Тракторостроителей д.10),
3. Лица, уполномоченные от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации

- Паштаев Николай Петрович, д.м.н., профессор, директор Чебоксарского филиала ФГАУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н.Федорова" Минздрава России, заведующий кафедрой офтальмологии АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития ЧР Чебоксары, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н.

Ульянова»

- Поздеева Надежда Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Чебоксарского филиала ФГАУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н.Федорова" Минздрава России, доцент курса офтальмологии АУ Чувашии «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития ЧР, Чебоксары,
- Анисимов Сергей Игоревич, д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО ИГК ФМБА России, научный директор Глазного центра «Восток-Прозрение», Москва
- Зотов Вадим Валерьевич, врач-офтальмолог Чебоксарского филиала ФГАУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н.Федорова" Минздрава России, Чебоксары

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

4. Для стабилизации прогрессирующего кератоконуса необходимо «укрепить» интра и межфибриллярные связи волокон корнеального коллагена. Этого можно достичь с помощью метода кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением, что может быть альтернативой существующим методам. Стандартная методика кросслинкинга предполагает удаление роговичного эпителия с помощью шпателя (Wollensak G., Spoerl E., Seiler T., 2003) перед инстилляцией 0,1% раствора рибофлавина. В течение 30-минутной процедуры приходится периодически закапывать раствор рибофлавина из-за быстрого высыхания эрозированной поверхности роговицы. В связи с дефектом эпителия в раннем послеоперационном периоде пациенты отмечают жалобы на боль,

раздраженный глаз, а также возможны осложнения в виде хейза, рецидивирующей эрозии, кератита, рубцов и перфорации роговицы. Большая площадь облучения приводит выраженному отеку роговицы и, как следствие, к снижению зрения в послеоперационном периоде. Многие из этих осложнений могли бы быть нивелированы, если бы кросслинкинг выполнялся локально в месте эктазии и без удаления эпителия.

5. Рациональное применение метода кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением может повысить качество и эффективность медицинской помощи за счет реализации индивидуального подхода к лечению, позволит стабилизировать прогрессирование кератоконуса, что в свою очередь позволит избежать или отсрочить более дорогостоящие методы лечения, такие как передняя глубокая послойная и сквозная пересадки роговицы.

6. Известна стандартная методика кросслинкинга, как способ лечения прогрессирующего кератоконуса, включающая в себя удаление роговичного эпителия диаметром 9 мм с помощью шпателя, инстилляцию 0,1% раствора рибофлавина в декстране в течение 30 минут, затем облучение ультрафиолетовым светом длиной волны 375-376 нм и плотностью мощности 3 мвт/см² в течение 30 минут.

Недостатком данного способа является выраженный роговичный синдром в результате деэпителизации роговицы, увеличение времени аппликации раствора рибофлавина для достаточного насыщения роговицы.

Метод роговичного кросслинкинга без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением позволяет проводить насыщение роговицы раствором рибофлавина локально в зоне истончения путем аппликации рибофлавина в

заранее сформированный роговичный карман при помощи фемтосекундного лазера посредством двухэтапной резекции, при этом сначала производится кольцевой разрез (тоннель) на глубине 150 мкм, внутренним диаметром 4,0 мм и внешним 9,0 мм, а затем входной разрез в радиальном направлении, от 0° для левого глаза до 180° для правого, длиной 2,0 мм начиная на глубине тоннеля и заканчивая на наружной поверхности роговицы с последующим введением 0,1% раствора рибофлавина в декстране в тоннель и локальным ультрафиолетовым облучением.

Способ позволяет повысить безопасность лечения кератоконуса методом роговичного кросслинкинга, уменьшить риск послеоперационного воспаления роговицы, повысить прогнозируемость эффекта операции.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов.

- Кератит. Частота встречаемости около 2,9 % при трехлетнем сроке наблюдения.

- Длительно незаживающая эрозия роговицы. Частота встречаемости около 3% при трехлетнем сроке наблюдения.

При развитии кератита после процедуры локального кросслинкинга роговичного коллагена с применением фемтосекундного лазера больные предъявляют жалобы на сильную боль, слезотечение, блефароспазм. При развитии кератита назначают конъюнктивальные инъекции антибактериальных и противовоспалительных препаратов. Местно инстиллируют антибиотик широкого спектра действия, мидиатик, а также кератопротекторы. При длительно незаживающей эрозии роговицы к антимикробной терапии добавляют корнепротекторы.

8. а) Зотов. В.В. Изменения ультраструктуры стромы роговицы после проведения кросслинкинга / В.В. Зотов, В.В. Сальников, Н.А. Поздеева // Практическая медицина. – 2012. – Т.1, № 4. – С. 95-96. (Импакт-фактор - 0,138)

- б) Зотов В.В., Паштаев Н.П., Ларионов Е.В., Поздеева Н.А., Анисимов С.И. Сравнительное гистохимическое исследование структуры коллагена нормальной и кератоконусной роговицы в ходе моделирования процедуры кросслинкинга с применением фемтолазера *in vitro* // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. - № 2. – С. 32-36. (Импакт-фактор - 0,120)
- в) Паштаев Н.П., Зотов В.В. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемтокросслинкинга у больных с прогрессирующим кератоконусом // Вестник ОГУ. – 2014. - №12. – С. 248-251 (Импакт-фактор - 0,200)
- г) Анисимов С.И., Пожарицкий М.Д., Ларионов Е.В., Анисимова С.Ю., Капкова С.Г., Золоторевский К.А., Смотрич Е.А. Курбатова Г.А. Первый опыт коррекции прогрессирующего гиперметропического сдвига методом роговичного кросслинкинга у пациентов, перенесших в прошлом радиальную кератотомию // Офтальмология. - 2010. - Т. 7, N 4. - С. 5-10
- д) Золоторевский К.А. Лечение кератоконуса и вторичных эктазий роговицы методом локального кросслинкинга: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2013.
9. Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и нормативными требованиями.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. **Цели клинической апробации:** оценка эффективности и безопасности кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом на основе метода кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстрани и локальным ультрафиолетовым облучением с учетом топографического расположения зоны эктазии

Задачи клинической апробации:

1. Определить длительность стабилизации кератоконуса, а также оценить рефракционный эффект кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением у пациентов с прогрессирующим кератоконусом
2. Провести анализ интра- и послеоперационных осложнений метода кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением

IV. Дизайн клинической апробации

11. В апробации примут участие пациенты, имеющие показания для роговичного кросслинкинга, которые будут разделены на основную группу где КРК будет выполняться с фемтолазерным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением роговицы и контрольную группу в которой КРК будет проводиться по классической методике. Будет создана компьютеризированная база данных с внесением в нее данных о пациентах, до- и послеоперационных результатов исследования.

Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии доклинических и клинических исследований данных будет подтверждаться проведением статистического анализа. Для оценки безопасности роговичного кросслинкинга с фемтолазерным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным

ультрафиолетовым облучением роговицы в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) все нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), о которых было сообщено врачу или которые были замечены им со дня подписания пациентом информированного согласия до 30-го дня после прекращения исследования, вносятся в раздел «Нежелательные явления» электронной индивидуальной регистрационной карты (ЭИРК) пациента. Данные обо всех нежелательных явлениях сохраняются в системе EDC и подвергаются периодическому анализу. О СНЯ следует сообщить органам здравоохранения с соответствии с законодательством.

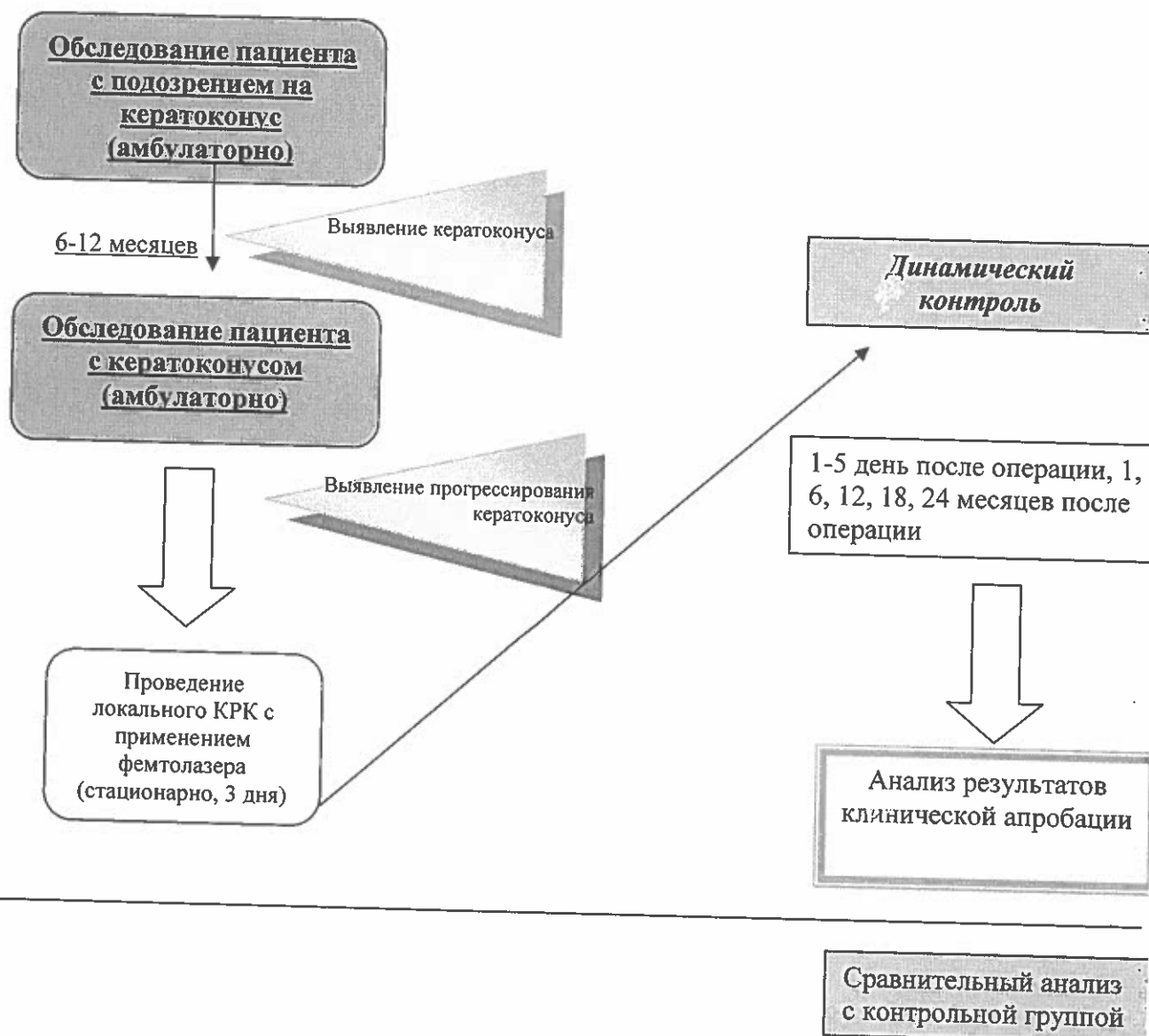
В Чебоксарском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России было проведено клиническое исследование, в которое были включены 50 глаз 42 пациентов с прогрессирующим кератоконусом 1-2 стадии (по классификации Amsler-Krumeich), которые были разделены на 2 группы по 25 глаз перенесших локальный фемтокросслинкинг и стандартный КРК. Преимущества фемтокросслинкинга по сравнению со стандартной методикой были хорошо заметны в раннем послеоперационном периоде. В частности при фемтокросслинкинге эпителизация наступала в течение 12 часов после операции, не было необходимости в контактной линзе, а также практически не было снижения остроты зрения в раннем послеоперационном периоде в отличие от стандартного кросслинкинга. Значения остроты зрения без коррекции в ходе послеоперационного наблюдения в обеих группах оставались примерно такими же, что и до операции на 30 глазах (60%), на 20 глазах (40%) наблюдалось повышение остроты зрения на одну строку. Корригированная острота зрения у больных после локального фемтокросслинкинга через 2 года после процедуры повышалась на 23 глазах (92%), по сравнению с 17 глазами (68%) после стандартного КРК. По нашему мнению этому способствовала меньшая травматичность вмешательства. По данным кератотопографа наблюдалось улучшение

параметров кератометрии в среднем на $2,0 \pm 1,0$ дптр. Отдельно хочется отметить снижение остроты зрения в 1 месяц после операции в группе стандартного кросслинкинга, что связано с появлением псевдохейза в центральной зоне роговицы. В группе фемтокросслинкинга снижения зрения отмечено не было в связи с тем, что центральную оптическую зону облучению не подвергали. Проведя анализ биомеханических показателей роговицы у пациентов с кератоконусом до и после процедуры кросслинкинга с фемтолазерным сопровождением, как и после стандартной процедуры мы выявили повышение фактора резистентности роговицы в 1,3 раза и корнеального гистерезиса в 1,2 раза. Проанализировав кератотопографические статистические индексы мы отметили снижение индекса эксцентричности роговицы SAI после стандартного кросслинкинга на 8 %, после фемтокросслинкинга на 12 %, а также индекса регулярности поверхности роговицы SRI после стандартного кросслинкинга и локального фемтокросслинкинга на 16 %. При проведении конфокальной микроскопии в обеих группах в раннем послеоперационном периоде в месте облучения наблюдалось уплотнение коллагеновых волокон, гиперрефлексия кератоцитов с уплотнением межклеточных связей. Морфологических признаков повреждения эндотелиального слоя выявлено не было. Различия между стандартной методикой и фемтокросслинкингом проявляются на уровне боуеновой мембраны. После стандартного кросслинкинга выявляется уплотненная боуеновая мембрана с линейными гипер- и гипорефлексирующими включениями. Изменений в боуеновой мембране после фемтокросслинкинга выявлено не было.

12.1 В ходе клинической апробации будут оцениваться острота зрения, сферозквивалент рефракции, кератотопография, абберрометрия, анализ элевационных карт, дифференциальных кератотопограмм по данным сканирующего проекционного кератотопографа, оптическая когерентная томография роговицы, фактор резистентности роговицы и корнеальный

гистерезис, конфокальная микроскопия (если есть в наличии), сроки госпитализации, интенсивность болевого синдрома.

12.2 Схема дизайна клинической апробации



12.3 Методика операции:

- **Стандартная процедура кросслинкинга роговичного коллагена**

Стандартная процедура КРК включает в себя удаление роговичного эпителия диаметром 9 мм с помощью шпателя, инстилляцию 0,1% раствора рибофлавина в декстрани в течение 30 минут, затем облучение ультрафиолетовым светом длиной волны 375-376 нм и плотностью мощности 3 мвт/см² в течение 30 минут.

- **Методика локального кросслинкинга роговичного коллагена с фемтолазерным формированием тоннеля**

Процедура кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) без удаления эпителия с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением проводится с учетом кератотопограмм пациента, таким образом, что формирование интрастромального тоннеля с последующим облучением ультрафиолетовым светом проходило на вершине конуса. Интрастромальный тоннель формируется на заданной глубине 150 мкм, внутренним диаметром 4,0 мм и внешним 9,0 мм, после чего в радиальном направлении проводится входной разрез длиной 2,0 мм с помощью фемтосекундного лазера. Ось входного надреза зависит от глаза пациента и варьировала от 0° для левого глаза до 180° для правого. Энергия импульса составляет 1,5-1,8 мкДж. В сформированный таким образом тоннель в нижней половине роговицы вводят 0,1% раствор рибофлавина в декстране до полного пропитывания стромы в области тоннеля. Затем проводят локальное облучение ультрафиолетовым светом (длина волны 376-375 нм) на расстоянии 1 см и плотностью мощности 3 мВт/см² в течение 30 минут.

12.4 Ожидаемая продолжительность клинического исследования 3 года, а апробации 25 месяцев. За 1 год будет произведен набор клинического материала, затем в течение 2 лет будет выполнено динамическое наблюдение за пролеченными пациентами с фиксацией результатов в индивидуальной регистрационной карте. Пациенты будут обследованы перед операцией не ранее чем за 1 мес до нее, при выписке на 1-5 день после операции и через 1, 6, 12, 18, 24 месяцев после операции. Для сохранения участия в клинической апробации должно быть проведено не менее 6 визитов.

12.5 В индивидуальной регистрационной карте будут фиксироваться: острота зрения, сферозэквивалент рефракции, кератотопография,

абберометрия, анализ элевационных карт, дифференциальных кератотопограмм по данным сканирующего проекционного кератотопографа, оптическая когерентная томография роговицы, фактор резистентности роговицы и корнеальный гистерезис, конфокальная микроскопия (если есть в наличии), сроки госпитализации, интенсивность болевого синдрома.

Необходимо выполнять обследования на одном и том же приборе. Нужно сделать запись в амбулаторной карте пациента о проводимом ему обследовании с внесением в нее результатов.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения и пациентов.

В исследование проспективно включаются только те пациенты, которые одновременно соответствуют всем следующим критериям:

- прогрессирующее кератоконуса (увеличение показателя максимальной кератометрии (K_{max}) более чем на 1-у диоптрию в год)
- отсутствие помутнений роговицы
- толщина роговицы в самой тонкой точке не менее 400 мкм
- максимальная сила преломления по данным кератотопограммы не более 65 дптр.
- Периферическое расположение зоны эктазии роговицы

14. Критерии невключения пациентов.

- Стабильная форма кератоконуса (увеличение данных кератометрии менее 1,0 Д в течение 12 месяцев)
- Развитая, далекозашедшая стадия кератоконуса с рубцеванием
- Толщина роговицы менее 400 мкм
- Герпетический кератит в анамнезе

- Синдром сухого глаза
- Центральное расположение вершины кератоконуса

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие:

1. Пациент одновременно почувствует в любом другом исследовании, которое подразумевает испытание какой-либо процедуры.

2. Прекращение участия по инициативе пациента – при отзыве своего согласия в любое время с внесением причины отказа в базу данных. Данные о пациенте, собранные до его выбытия из исследования, будут использоваться для анализа, если пациент явно не запретит такое использование своих данных.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид медицинской помощи – Специализированная медицинская помощь.

Форма медицинской помощи – Плановая помощь.

Условия оказания медицинской помощи – стационарно и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг – Кросслинкинг роговичного коллагена с применением фемтосекундного лазера.

Наименование услуги	Кратность/количество
Первичное стандартное клиническое обследование: <ul style="list-style-type: none"> • визометрия • автократометрия • рефрактометрия 	1 раз
Специализированное обследование: <ul style="list-style-type: none"> • компьютерная кератотопография • оптическая когерентная томография • исследование глаза с 	7 раз

помощью Шемпфлюг-камеры • конфокальная микроскопия	
Повторное обследование пациента после проведенного лечения	6 раз
Медикаментозная терапия в предоперационном периоде: • Sol. Ciprofloxacinі 0,3% • Sol. Охубuprocainі 0,4%	количество капель - кратность закапывания: 2 кап - 4 р/д 2 кап – 2 р
КРК с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением: • векорасширитель • набор для проведения интрастромальной кератопластики (аппланационный конус, аспирационное кольцо интерфейса пациента, соединенное вакуумной трубкой с одноразовым шприцем) • шприц одноразовый 10ml • шприц одноразовый 2ml • Sol. Riboflavini 0,1 % • Sol. Dexamethasoni 0,4% + Sol. Genthamicicni 0,25% • мягкая лечебная контактная линза • марлевая повязка (стерильная)	(1 набор-100 операций) 1 шт 1 шт 2 шт 10 ml 0,3 ml 1 раз 0,2 ml 1 раз 1 шт 1 шт
Пребывание в стационаре	до 3 дней
Медикаментозная терапия в послеоперационном периоде: • Sol. Dexamethasoni 0,1% + Sol. Tobradexi 0,3%	количество капель - кратность закапывания: 2 кап - 4 р/д 1 месяц

• Sol. Indometacini 0,1%	2 кап - 4 р/д 1неделя
• Sol. Balarpani 0,01%	2 кап – 4 р/д1 месяц
• G. Dexpanthenoli 5,0 %	2 кап – 2 р/д1 месяц

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Количественная оценка эффективности лечения прогрессирующего кератоконуса в рамках клинических исследований

Наименование критерия оценки эффективности	Оценка прогрессирования кератоконуса в течение 2-х летнего срока наблюдения по отношению к данным, измеренным через 1 год после операции	Достижение целевого результата	Шкала оценки (баллы)
Некорригированная острота зрения	Снижение отсутствует (стабилизация кератоконуса)	100	10
	Снижение на 1 строку	75	7
	Снижение на 2 строки	50	5
	Снижение на 3 и более строк	25	2
Корригированная острота зрения	Снижение отсутствует (стабилизация кератоконуса)	100	10
	Снижение на 1 строку	75	7
	Снижение на 2 строки	50	5
	Снижение на 3 и более строк	25	2
Среднее значение	Снижение отсутствует	100	10

кератометрии	(стабилизация кератоконуса)		
	Снижение на 0,5-1,0D	85	8
	Снижение на 1,0-1,5D	70	6
	Снижение на 1,5-2,0D	55	4
	Снижение на 2,0-2,5D	45	3
	Снижение на 2,5-3,0D	30	2
	Снижение более 3,0D	15	1
Фактор резистентности роговицы	Снижение отсутствует (стабилизация кератоконуса)	100	10
	Снижение на 0,5-1,0 мм рт.ст.	80	8
	Снижение на 1,0-1,5D мм рт.ст	60	6
	Снижение на 1,5-2,0D мм рт.ст	40	4
	Снижение более 2,0 мм рт.ст.	20	2
Корнеальный гистерезис	Снижение отсутствует (стабилизация кератоконуса)	100	10
	Снижение на 0,5-1,0 мм рт.ст.	80	8
	Снижение на 1,0-1,5D мм рт.ст	60	6
	Снижение на 1,5-2,0D мм рт.ст	40	4
	Снижение более 2,0 мм рт.ст.	20	2

Элевация передней поверхности роговицы	Увеличение отсутствует (стабилизация кератоконуса)	100	10
	Увеличение до 10 мкм	80	8
	Увеличение от 10 до 30 мкм	60	6
	Увеличение от 30 до 50 мкм	40	4
	Увеличение более 50 мкм	20	2
Минимальная толщина роговичной стромы	Снижение отсутствует (стабилизация кератоконуса)	100	10
	Снижение до 10 мкм	80	8
	Снижение от 20 до 30 мкм	60	6
	Снижение от 30 до 50 мкм	40	4
	Снижение более 50 мкм	20	2
Итого	Средняя оценка эффективности (отношение суммы баллов по каждому критерию эффективности к количеству критериев)		

Количественная оценка безопасности применения кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения 0,1% раствора рибофлавина в декстране и локальным ультрафиолетовым облучением

Оценка уровня безопасности	Число случаев осложнений	Оценка в	Весовой коэффициент
----------------------------	--------------------------	----------	---------------------

	(в процентах)	баллах	
Интра – и послеоперационные осложнения отсутствуют	0	0	0
Интрастромальный кератит	0	0	1
	10	-4	
	20	-4	
	30	-5	
	40	-5	
	50	-6	
	60	-6	
	70	-7	
	80	-8	
	90	-9	
	100	-10	
Эрозия роговицы	0	0	1
	10	-4	
	20	-4	
	30	-5	
	40	-5	
	50	-6	
	60	-6	
	70	-7	
	80	-8	
	90	-9	
	100	-10	

20. Перечень критериев дополнительной ценности. Сроки

госпитализации, интенсивность болевого синдрома, время операции

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

Методы оценки: Визометрия, авторефрактометрия, кератотопографическое обследование, aberрометрия, анализ элевационных карт, дифференциальных кератотопограмм, оптическая когерентная томография роговицы на устройстве ОСТ роговицы, определение резистентности роговицы на анализаторе вязко-эластических свойств роговицы, анкетирование, где пациентам предлагается оценить выраженность болевых ощущений в баллах.

Сроки оценки и регистрации показателей эффективности.

Пациенты будут обследоваться перед операцией не ранее 1 мес, при выписке на 1-5 день после операции и через 1, 6, 12, 18, 24, месяцев после операции. Каждый центр, участвующий в исследовании, не позднее 5 дней от установленных выше сроков обследования должен передавать их в электронной форме в Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава России.

VIII. Статистика

22. 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.

Все характеристики и полученные результаты будут обобщены с использованием описательной статистики или таблиц сопряженности.

$$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\frac{\beta}{2}} \right)^2 (p_1 q_1 - p_2 q_2)^2}{(p_2 - p_1)^2}, \text{ где}$$

n - количество объектов, необходимых в каждой из двух групп,
p₁ - предполагаемая уровень значимости результатов в группе 1

p_2 – предполагаемая уровень значимости результатов в группе 2

$$q_1 = 1 - p_1,$$

$$q_2 = 1 - p_2,$$

$p_1 - p_2$ – минимальный уровень разницы между двумя группами (опыт и контроль), который будет учитываться,

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ – нормальное отклонение ошибки α (при 0,05 $z = 1,96$, при 0,01 $z = 2,58$), α – реально возможная разница между двумя группами,

$Z_{1-\frac{\beta}{2}}$ – нормальное отклонение ошибки β (при 0,05 $z = 1,96$, при 0,01 $z = 2,58$), β – отсутствие реальной разницы между двумя группами.

Мощность выборки с учетом уровня значимости в 1% составляет 85% (1,03).

В течение 2-х лет в исследование будет включено 200 человек:

100 человек – фемтокросслинкинг у пациентов с прогрессирующим кератоконусом.

100 человек – кросслинкинг по стандартной методике у пациентов с прогрессирующим кератоконусом.

IX. Объем финансовых затрат

24. Расчет финансовых затрат производился в соответствии с «Методическими рекомендациями по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента»

25. Первичный осмотр пациента

Повторный осмотр пациента

Койко-день - 3

Трудозатраты врача-офтальмолога, хирурга, оптометриста, операционной медсестры, медсестры отделения

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

№ п/п	Наименование расходов	Метод лечения прогрессирующего кератоконуса на основе кросслинкинга роговичного коллагена с фемтосекундным формированием интрастромального кармана для введения фотосенсибилизатора и локальным ультрафиолетовым облучением
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	15 471,53 руб.
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	22 419,25 руб.
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00 руб.
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)	17 942,50 руб.
4.1.	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия	6 188,62 руб.

	в реализации протокола клинической апробации)	
	Итого в расчете на одного пациента:	55 833,28 руб.

Кол-во пациентов на 2016 год:

Основная группа – 35

Группа контроля – 15

Общая сумма расходов – 1 954 164,80 руб.

Кол-во пациентов на 2017 год:

Основная группа – 65

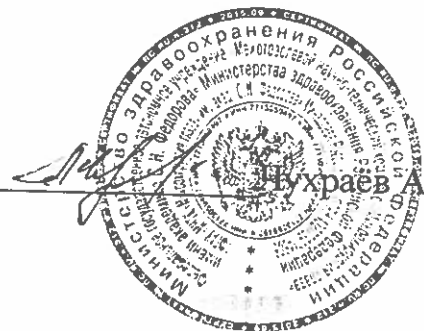
Группа контроля – 85

Общая сумма расходов – 3 629 163,20 руб.

Планируется перераспределить пациентов между Чебоксарским и Волгоградским филиалами.

Наблюдение пациентов в амбулаторных условиях в течение 2 –х лет после операции в соответствии с протоколом.

**Генеральный директор,
доктор медицинских наук, профессор**



Бухраев А.М.