

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Апробация метода хирургического лечения асимметричных кератэктазий различного генеза методом интрастромальной кератопластики с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии (с механическим и фемтолазерным способом формирования роговичного тоннеля)

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

Федеральное Государственное Автономное Учреждение «Межотраслевой научно – технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава Российской Федерации, 127486 Москва, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59а.

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

Малюгин Борис Эдуардович, заместитель генерального директора по научной работе ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, д.м.н., профессор.

Измайлова Светлана Борисовна, заведующий отделом трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока. д.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Интрастромальная кератопластика с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии при лечении асимметричных кератэктазий различного генеза в отличие от

классического метода, при котором производится имплантацией двух роговичных сегментов с выполнением роговичного разреза в соответствии с сильным меридианом, способствует осуществлению каркасной функции в зоне наибольшего напряжения, что в свою очередь, за счет формирования стабильного упруго-пластического равновесия эктазированной роговицы, приводит к остановке прогрессии заболевания, уменьшению зоны эктазии, уплощению центральной области роговицы, снижению рефракции в сильном меридиане и усилению рефракции в слабом меридиане.

Процедура выполняется под местной анестезией в операционной, оборудованной ламинарной системой вентиляции. После обработки операционного поля и установки векорасширителя проводят аппланацию градуированного вакуумного кольца, вакуум создается при помощи одноразового шприца и поддерживается на протяжении всей операции, кольцо снимается только после окончания операции. Специальным метчиком отмечают 5 - 7-ми миллиметровую зону и положение роговичного разреза, рассчитанных с учетом предоперационных данных компьютерной кератотопографии. Формирование роговичного тоннеля проводят при помощи специализированных круговых ножей на глубине 80% толщины роговицы. Раскрытие роговичных разрезов осуществляют плоским шпателем. Имплантацию проводят с использованием специализированных пинцетов и доталкивателей. Операцию заканчивают наложением мягкой лечебной контактной линзы, субконъюнктивальной инъекцией смеси антибиотика и кортикостероида, наложением асептической монокулярной повязки.

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

Кератэктазия – прогрессирующая дистрофия роговицы, обусловленная рядом генетических и приобретенных факторов. Патогенез заболевания характеризуется прогрессирующим истончением, растяжением и изменением кривизны центральной и нижней частей роговицы, в результате чего формируется ее конусовидная форма, вершина смещается книзу, развивается неправильный астигматизм, и значительно снижаются зрительные функции. Важно отметить, что наибольшую группу пациентов, страдающих данным заболеванием, составляют люди трудоспособного возраста. На сегодняшний день имеется ряд хирургических подходов к лечению кератэктазий различного генеза, включая ремоделирование роговицы механическим (интрастромальная кератопластика) или биохимическим (кросслинкинг) путями, либо ее замену методами передней глубокой послойной или сквозной кератопластики. Длительное время кератопластика с использованием донорского материала (сквозная или передняя глубокая послойная) считалась единственным методом лечения кератэктазий, однако всегда остается вопрос необходимости использования донорского материала и его прозрачного приживления, а

также невозможность предсказать степень послеоперационного астигматизма. Интрастромальная кератопластика (ИСКП) с имплантацией роговичных сегментов (РС) в глубокие слои стромы роговицы в настоящее время получила широкое распространение в лечении ранних стадий кератэктазий, зарекомендовав себя как эффективный метод, способствующий профилактике прогрессирования процесса и его стабилизации, также значительному повышению остроты зрения. В основе механизма действия ИСКП лежит формирование дополнительного опорного каркаса для слабой истонченной роговицы, при этом уплощается ее центральная зона, центрируется вершина, снижается степень миопии и миопического астигматизма. Важно отметить, что проведение интрастромальной кератопластики с имплантацией РС позволяет достичь остановки прогрессии заболевания с одновременным повышением корригированной и некорригированной остроты зрения, а также снять необходимость использования донорского материала. Немаловажным является тот факт, что улучшение и стабилизация остроты зрения (полная реабилитация пациента) при имплантации РС происходит к 3-6 месяцам после проведения операции, а в случае кератопластики с применением донорского материала – 10-12 месяцев.

Таким образом, применение метода интрастромальной кератопластики с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии в случаях асимметричных кератэктазий различного генеза позволяет достигать повышения остроты зрения, остановки прогрессии заболевания и ускорению реабилитации таких пациентов при условии малых сроков стационарного лечения и обойтись без использования донорского материала.

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

Предлагаемый для апробации метод позволяет достигать высоких клинико-функциональных результатов и остановки прогрессии заболевания у пациентов, страдающих асимметричными кератэктазиями различного генеза, не прибегая к использованию донорского материала и значительно уменьшая сроки реабилитации.

На основании математического моделирования разработан и клинически обоснован оригинальный метод лечения прогрессирующих асимметричных кератэктазий различного генеза путем имплантации одного сегмента и его расположения в зоне наибольшей эктазии роговицы, позволяющий остановить прогрессию заболевания за счет имплантата, осуществляющего каркасную функцию, ввиду формирования стабильного упруго-пластического равновесия ткани эктазированной роговицы, чего не происходит при классическом методе введения парных сегментов, когда расположенные симметрично относительно вертикального меридиана. Предлагаемый метод обеспечивает уменьшение величины иррегулярного астигматизма и повышение корригированной и некорригированной

остроты зрения в сроки наблюдения до 5 лет после оперативного вмешательства (патент РФ №2400194 от 28.05.2009).

Мануальная техника выполнения интрастромальной кератопластики без применения градуированного вакуумного кольца зачастую связана с возникновением некоторых технических сложностей в выполнении отдельных этапов, в том числе при формировании тоннеля и имплантации роговичных сегментов. Так из-за повышенной эластичности эктазированной роговицы, ее сниженного тургора и уменьшения сопротивляемости ткани механическому воздействию, требуется приложение дополнительных усилий, чтобы сформировать тоннель в толще роговицы. При этом глаз необходимо фиксировать механическим пинцетом, что зачастую провоцирует геморрагии, создает компрессию и болевые ощущения. Кроме того, при проведении местной анестезии не исключены произвольные движения глазного яблока пациента, которые могут привести к смещению разметки, неравномерному формированию тоннеля, изменению его глубины и травматизации глазного яблока. Из-за усиленной складчатости эктазированной роговицы во время формирования тоннеля, повышается риск неравномерной глубины его залегания, а так же перфорации передних и задних слоев роговицы. С целью решения данных проблем, было разработано градуированное вакуумное кольцо, создающее в ходе его аппланации на глазное яблоко оптимальный и безопасный для глаза диапазон уровня вакуума 40-60 мм рт. ст., которое за счет увеличения тургора эктазированной роговицы, способствует равномерному формированию роговичных тоннелей на заданной глубине, правильному расположению сегментов относительно оптической оси, сокращению времени хирургического вмешательства, снижению риска интра- и послеоперационных осложнений (патент РФ №240551 от 28.07.2009).

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

К потенциальным рискам применения данного метода для пациентов с кератэктазиями различного генеза можно отнести такие параметры роговицы, как толщина роговицы в центральной зоне ≤ 400 мкм, максимальная кератометрия ≥ 60 дптр, наличие в анамнезе перенесенный вирусных заболеваний глазной поверхности.

К потенциальным рискам при применении данного метода для пациентов с асимметричными кератэктазиями различного генеза можно отнести интраоперационные перфорации роговицы при выполнении роговичных разрезов (1,5%). Рассматривая риски возникновения осложнений в раннем (до 3-х месяцев после операции) и позднем (более 3-х месяцев после операции) послеоперационном периодах можно выделить наиболее значимыми следующие: дислокация РС в просвете тоннеля, протрузии и экстррузии роговичных имплантов (0-0,5%). Данные

осложнения, связаны с формированием роговичного тоннеля на глубине не соответствующей 80% от толщины роговицы.

Риск возникновения осложнений не связанных с техникой проведения операции. В случае проведения ИСКП с имплантацией сегментов с механическим формированием роговичных тоннелей в послеоперационном периоде встречаются такие осложнения как воспалительные заболевания (кератит, язва) ($\leq 2\%$), асептический некроз роговицы над сегментом (0,7%), выраженный болевой синдром (1%).

В литературе доминирует точка зрения, согласно которой меньший процент осложнений после имплантации роговичных сегментов встречается при использовании фемтосекундного лазера при формировании роговичных тоннелей, что связано с высокой точностью расчетов глубины формирования внутрироговичных резов.

Экспериментально подтверждено, что применение авторского изобретения, градуированного вакуумного кольца, интраоперационно повышает тургор эктазированной роговицы, что позволяет достичь равномерного формирования тоннелей и обеспечить оптимальное расположение роговичных сегментов в строме (Измайлова С.Б. и соавт., 2009).

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственные публикации) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (название журналов/изданий, их импакт-фактор).

- Маслова, Н.А. Паштаев Н.П. Отдаленные клинико-функциональные результаты после интрастромальной кератопластики с применением фемтосекундного лазера INTRALASE FS у пациентов с кератоконусом // Офтальмохирургия. — 2011. — №1. — С. 10-13.
- Alio J., Pinero D., Sogutlu E., Kubaloglu A. Implantation of new intracorneal ring segments after segment explantation for unsuccessful outcomes in eye with keratoconus // J. Cataract Refract.Surg. - 2010. - Vol. 36. - P. 1303 - 1310.
- Alio JL., Artola A., Hassanein A. One or two Intacs segments for the correction of keratoconus // J Cat. Ref. Surg. 2005. – Vol. 31. №5
- Asbel P.A., Uçakhan O.O. Intrastromal corneal ring segments: reversibility of refractive effect // J Refract. Surg. 2001 Jan-Feb; Vol.17(1): 25-31
- Belin M.W., Khachikian S.S., Ambrosio R.Jr. Elevation based corneal tomography // Second edition Jaypee-Highlights Medical Publishers , Inc.- 2011.
- Colin J., Cochener B., Savary G., Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings // J Cataract Refract Surg.- 2000 Aug.- Vol. 36.- No.8.- P.1117-1122.

- Coskunseven, E. Channel creation for Intacs with Intralase v. s. mechanical technique for keratoconus // XXII Congress of the ESCRS, Abstract. - Lisbon, 2005.
- Daxer A. Intracorneal continuous ring implantation for keratoconus: one year follow-up// J Cat Ref Surg 2010; 36: 1296-1302
- Ertan A., Bahadir M. Intrastromal ring segment insertion using a femtosecond laser to correct pellucid marginal corneal degeneration // J Cataract Refract Surg. 2006 Oct;32(10):1710-6
- Kanellopoulos A.J. Modified intracorneal ring segment implantations (1NTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications // Cornea. - 2006. - Vol. 25, № 1.
- Rodrigues-Prats J. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration // J Cat. Ref. Surg. 2003; 29(7):1421-24
- Torquetti L., Ferrara P. Intrastromal corneal ring segment implantation for ectasia after refractive surgery // J Cataract Refract Surg. 2010 Jun; 36(6):986-90
- Tunc Z. et al. Corneal ring segments (intacs) for the treatment of asymmetrical astigmatism of keratokonus. Follow-up after 2 years. J Fr Ophthalmol. – 2003. – Vol. 26. – No. 8. – P. 824-830.

Собственные публикации:

- Мороз З.И., Измайлова С.Б. Клинико-функциональные результаты лечения кератоконуса II-III стадии методом интрастромальной кератопластики с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии // Актуальные проблемы офтальмологии: Всерос. науч. конф. молодых ученых, 4-я: Сб. науч. работ. – М., 2009. – С. 305-307.
- Тахчиди Х.П., Мороз З.И., Измайлова С.Б. Интрастромальная кератопластика с имплантацией сегментов как возможность ремоделирования измененной роговицы при кератэктазиях различного генеза // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2009: Сб. науч. ст. – М., 2009. – С. 361-364.
- Тахчиди Х.П., Мороз З.И., Измайлова С.Б. и др. Клинико-функциональные результаты лечения начального, развитого и далеко зашедшего кератоконуса методом интрастромальной кератопластики с имплантацией одного сегмента в зону наибольшей эктазии роговицы // Федоровские чтения – 2009: Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, 8-я: Сб. тез. – М., 2009. – С. 528-530.
- Тахчиди Х.П., Измайлова С.Б., Авраменко С.А. Интрастромальная кератопластика с имплантацией сегментов как возможность ремоделирования измененной роговицы при асимметричных кератэктазиях различного генеза // Офтальмология. – 2010. - №3. – С. 83-88.

- Тахчиди Х.П., Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б. Интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичного сегмента в зону эктазии в лечении асимметричных кератэктазий различного генеза // Актуальные проблемы офтальмологии. — Баку, 2010. — С. 211-213
- Малюгин Б.Э., Мороз З.И., Измайлова С.Б. Осложнения нелазерной интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичных сегментов в лечении эктазий различного генеза и их профилактика (собственный опыт) // Федоровские чтения – 2011: Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, 9-я: Сб. тез. — М., 2011. — С. 76.
- Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Авраменко С.А. Интрастромальная кератопластика с имплантацией роговичного сегмента в лечении прозрачной краевой дегенерации роговицы // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2011. — № 14. — С. 239-243.
- Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Авраменко С.А., Мерзлов Д.Е. Лечение парацентральных кератэктазий различного генеза методом интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии // Офтальмохирургия. — 2011. — № 4. — С. 16-22.
- Тахчиди Х.П., Малюгин Б.Э., Мороз З.И., Измайлова С.Б., Авраменко С.А. Ретроспективный анализ результатов интрастромальной кератопластики в лечении кератэктазий различного генеза с применением градуированного вакуумного кольца Федоровские чтения – 2011: Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, 9-я: Сб. тез. — М., 2011. — С. 89-90.
- Мороз З.И., Измайлова С.Б., Калинин Ю.Ю. и др. Хирургическое лечение кератоконуса на ранних стадиях заболевания методом интрастромальной кератопластики с имплантацией сегментов // Офтальмохирургия. — 2012. — № 4. — С. 22-27. 45
- Измайлова С.Б., Мороз З.И., Авраменко С.А. Осложнения нелазерной интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичных сегментов в лечении эктазий различного генеза и их профилактика) // Федоровские чтения – 2012: Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, 10-я. — М., 2012. — С. 42-43.
- Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б. и др. Лечение прогрессирующего кератоконуса методом интрастромальной кератопластики с имплантацией сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена // Федоровские чтения – 2012: Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, 10-я: — М., 2012. — С. 51.
- Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Авраменко С.А. Лечение прозрачной краевой дегенерации роговицы методом интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичного сегмента // Oftalmologiya. Elmi-praktik jurnal. — 2013. — № 1. — С. 100-105. Мороз З.И., Измайлова С.Б., Легких С.Л. и др.
- Интрастромальная кератопластика с имплантацией сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена // Офтальмохирургия. — 2013. — № 3. — С. 17-23.

- Мороз З.И., Калинин Ю.Ю., Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б. Интрастромальная кератопластика в исправлении астигматизма после сквозной кератопластики // Вестник Волгоградского медицинского университета. — 2013. — №4. — С. 137-139.
- Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Пронкина С.А., Мерзлов Д.Е., Поручикова Е.П. «Тактика лечения и исходы осложнений имплантации роговичных сегментов при кератэктазиях различного генеза» // Офтальмохирургия. — 2014. — № 2. — С. 16-23.
- Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Поручикова Е.П. 10 лет имплантации роговичных сегментов, собственный опыт // X Съезд офтальмологов России — 2015: — М., 2015. — С. 51.
- Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Поручикова Е.П., Семькин А.Ю. «Результаты комплексного лечения пациента с прозрачной маргинальной дегенерацией (ПМД)» (клинический случай) // Офтальмохирургия. — 2015. - №3. - С. 48-53.
- Izmaylova, S.B. Treatment of keratoconus with implantation of a single intracorneal segment: comparative analysis of manual technique and femtosecond laser assistance // Congress of the ESCRS, 26-th. — Barcelona, 12-16 September 2009 (электронный ресурс).
- Izmailova S., Tchouprine V., Moroz Z., Avramenko S. Clinical and functional results of keratoconus treatment with implantation of a single ICRS into the area of maximal corneal ectasia // Congress of ESCRS, 27-th. — Barcelona, 2009; <http://www.es CRS.org/abstracts/details.asp?confid=2&sessid=65&type=poster&paperid=1036>
- Malyugin B.E., Izmaylova S.B., Takhchidi H.P., Latypov I.A. Comparison results of a single ICRS implantation by different type keratectasias using calibrated vacuum ring (CVR) // 28th Congress of the ESCRS, 28-th. — Paris, 4-8 September 2010 (электронный ресурс)
- Takhchidi H.P.; Malyugin B.E.; Moroz Z.I., Izmaylova S.B.; Technique and results of intracorneal segment implantation with the calibrated vacuum ring // ESCRS Winter Meeting, 14-th. — Budapest, 12-14 February 2010 (электронный ресурс)
- Takhchidi H.P., Malyugin B.E., Izmaylova S.B., Avramenko S.A. Intracorneal ring segment implantation using a new device – calibrated vacuum ring - as a method of different type keratectasias treatment // Joint Congress of SOE/AAO. — Geneva, 2011. — P. 4.
- Takhchidi H.P., Malyugin B.E., Izmaylova S.B., Avramenko S.A. Complications of non-laser intracorneal ring segments implantation by different keratectasia types and its prophylaxis (self experience) // Joint Congress of SOE/AAO. — Geneva, 2011. — P. 71.
- Ismaylova S., Takhchidi K., Malyugin B., Avramenko S. Complications of nonlaser ICRS implantation by different keratectasia types and its prophylaxis (self 47 experience) // Congress of the ESCRS, 29-th. — Vienna, 17-21 September 2011 (электронный ресурс)

- Izmaylova S., Takhchidi K., Malyugin B., Avramenko S., Merzlov D. Cross-linking after ICRS implantation by progressive keratectasia // ESCRS Winter Meeting, 16-th. — Prague, 3-5 February 2012 (электронный ресурс)
- Izmaylova S., Malyugin B., Merzlov D., Poruchikova E. Analysis on the efficacy of non-laser post-lasik keratectasia treatment by implantation of intracorneal ring segments using a new device // ESCRS Winter Meeting, 17-th. — Warsaw, 2013; (электронный ресурс)
- Doga A.V., Branchevskaya E.S., Izmailova S.B., Kishkin Y.I. Combined treatment of keratoconus - Femtosecond assisted intracorneal ring segments implantation, corneal collagen cross-linking and Topography-guided PRK // XXXII Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS).- London, 2014. (электронный ресурс)
- Doga A.V., Branchevskaya E.S., Kishkin Y.I., Izmailova S.B. Femtosecond laser-assisted intracorneal ring segments implantation, corneal collagen crosslinking and topography-guided PRK in combined keratoconus treatment. // American Academy of Ophthalmology - 2014. – Chicago P. 131
- Malyugin B., Izmaylova S., Poruchikova E., Semykin A. Long term results of various UV corneal crosslinking techniques in keratoconic patients // Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS). – Barselona, 2015. (электронный ресурс)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

В процессе разработки описываемого метода были проведены авторские исследования, подтвержденные патентами РФ: патент РФ № 2400194 от 28.05.2009, патент РФ № 240551 от 28.07.2009.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель исследования: оптимизировать технологию хирургического лечения асимметричных кератэктазий различного генеза методом интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии.

Задачи исследования:

- 1) Провести теоретическое обоснование целесообразности выполнения при асимметричных кератэктазиях различного генеза имплантации единичного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии, в сравнении с классическим методом введения парных роговичных сегментов по обе стороны от сильного меридиана.
- 2) Оценить клиничко-функциональные результаты интрастромальной кератопластики с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии у пациентов с

асимметричными кератэктазиями, в сравнении с классическим методом интрастромальной кератопластики с имплантацией двух роговичных сегментов на различных сроках послеоперационного периода.

3) Определить показания и противопоказания к проведению интрастромальной кератопластики с имплантацией одного сегмента в зону наибольшей эктазии у пациентов с асимметричными кератэктазиями различного генеза.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Применяемый в рамках апробации метод является сертифицированным и обладает доказанной эффективностью при лечении кератэктазий различного генеза.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Основные параметры:

- Биомикроскопия роговицы в раннем послеоперационном периоде (наличие послеоперационного отека, кровоизлияний в конъюнктиве, положение роговичных сегментов в строме роговицы)
- Корригированная острота зрения
- Некорригированная острота зрения
- Объективная рефракция
- Субъективная рефракция
- Кератометрия

Дополнительные параметры:

- Толщина роговицы
- Вида кератотопограммы
- Характер элевационных карт передней и задней поверхностей
- Ультраструктура роговицы
- Стабилизация эктатического процесса
- Прогрессирование эктатического процесса
- Переносимость очковой и контактной коррекции

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

При первичном обращении все пациенты дают письменное согласие на осуществление каких бы то ни было процедур, необходимых для их включения в исследование (Информирование согласие на проведение диагностических процедур, Информированное согласие на проведение хирургического вмешательств, информированное согласие на проведение анестезиологического пособия). После чего проводится проверка необходимых для включения пациента в исследование критериев включения/исключения, регистрация результатов проведенных исследований в предоставленных ИРК. В план первичного диагностического обследования включены стандартные и специализированные клинические методы обследования: биомикроскопии, визометрии, авторефрактометрии, кератометрии, компьютерной кератотопографии, оптическая когерентная томография, исследование роговицы с использованием сканирующего проекционного топографа (анализ элевационных карт), конфокальной микроскопия роговицы, фоторегистрация.

Мероприятия, проводимые на 1-ые сутки после интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичных сегментов: биомикроскопия, визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, фоторегистрация.

Мероприятия, проводимые через 1 месяц после интрастромальной кератопластики с имплантацией РС: биомикроскопия, фоторегистрация.

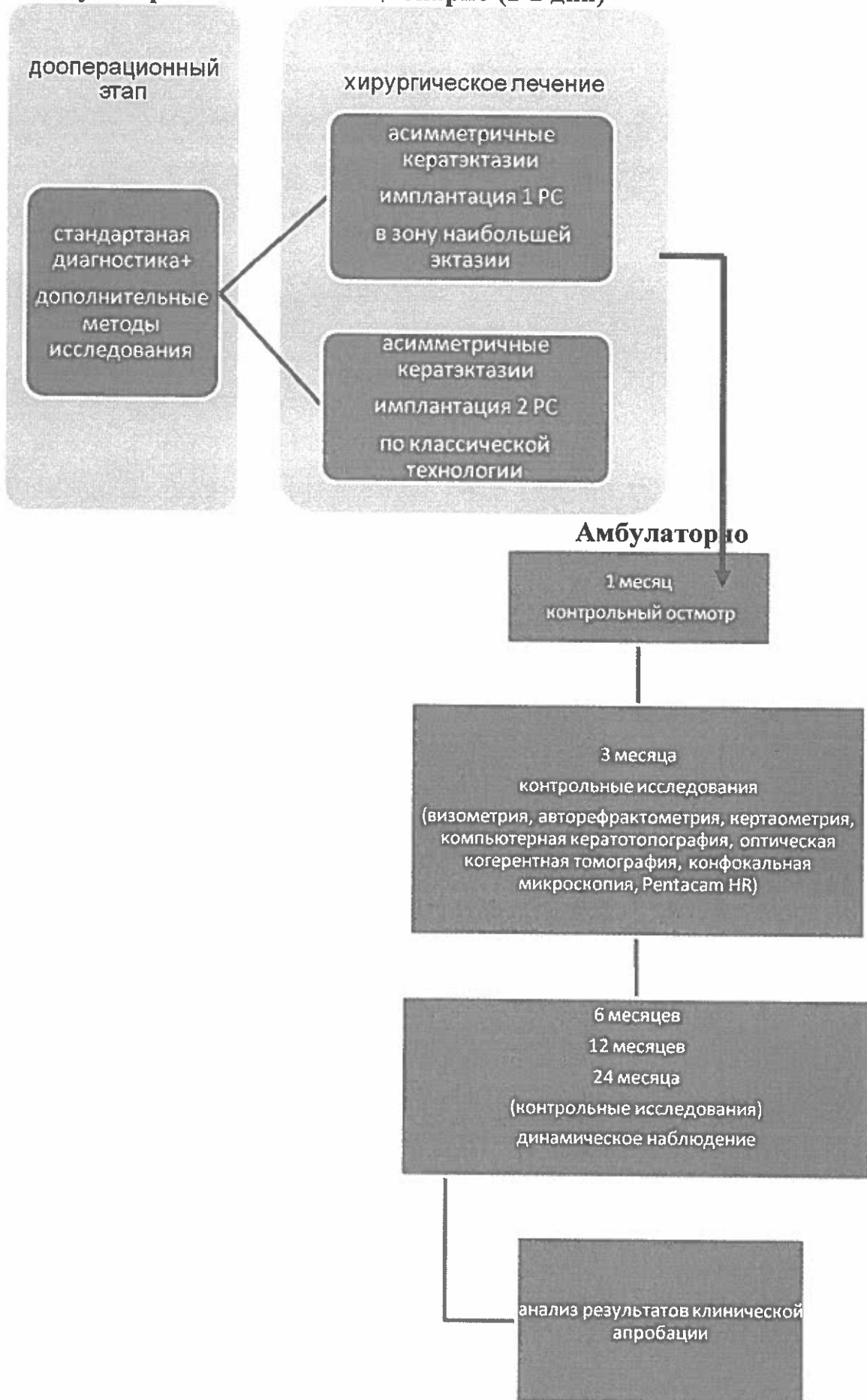
Мероприятия, проводимые через 3 месяца после интрастромальной кератопластики с имплантацией РС: биомикроскопия, визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, компьютерная кератотопография, оптическая когерентная томография, исследование роговицы с использованием сканирующего проекционного топографа (анализ элевационных карт), конфокальная микроскопия роговицы, фоторегистрация.

Мероприятия, проводимые через 6, 9, 12 и 24 месяца после интрастромальной кератопластики с имплантацией РС аналогичные, с мероприятиями, проводимыми после 3 месяцев наблюдения.

При оценке статуса пациента ему присваивается одна из следующих категорий: «достигнута стойкая остановка прогрессии заболевания», «прогрессирование заболевания», «утрачен из-под наблюдения».

Графическая схема дизайна исследования Стационарно (1-2 дня)

Амбулаторно



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Интрастромальная кератопластика с имплантацией одного роговичных сегментов в зону наибольшей эктазии с механическим формированием роговичного тоннеля с использованием градуированного вакуумного кольца. Для достижения миоза за 30 минут до проведения операции пациенту трехкратно инстиллируют Sol. Pilocarpini 1%, для предотвращения развития инфекционных осложнений проводится трехкратная инстилляцией антибиотиков (Sol. Tobromicini 0,3%). Техника интрастромальной кератопластики с имплантацией одного или двух сегментов, заключается в следующем: после обработки операционного поля и установки векорасширителя, маркером отмечают оптический центр роговицы. В самом начале операции после капельной анестезии проводят аппланацию градуированного вакуумного кольца на поверхность глаза, после чего его удерживает ассистент на протяжении всей операции, а снимают лишь после имплантации сегмента в тоннель. В ходе аппланации кольца его рабочую часть располагают на поверхности глазного яблока таким образом, чтобы она равномерно во всех меридианах ограничивала своим внутренним диаметром роговицу. Затем кольцо ротируют в соответствии с разметкой на передней поверхности рабочей части, чтобы горизонтальный меридиан 180° совпадал с таковым меридианом роговицы, далее с помощью шприца откачивают воздух из камеры, создавая вакуум. Специальным градуированным кольцевым разметчиком определяют 5-ти и 7-ми мм оптические зоны роговицы, в пределах которых проводили диссекцию тоннеля. Непроницающий радиальный разрез роговицы длиной 1,2 мм в пределах ее 6-ти мм зоны производят алмазным ножом с прямоугольной режущей частью перпендикулярно поверхности роговицы в проекции сильного меридиана (классический метод), согласно предоперационным данным кератотопографии, и в соответствии с меридианом перпендикулярным линии, соединяющим центр роговицы и вершину эктазии (модифицированная техника). Глубина непроницающего разреза должна составлять не менее 80% толщины роговицы в зоне имплантации, и определяется предоперационными данными ультразвуковой пахиметрии. Затем с помощью шпателя формируют входной канал. Плоским шпателем канал расширяют. По разметке на заданной глубине путем расслоения роговицы по или против часовой стрелки при помощи механического расслаивателя формируют круговые тоннели длиной 180°. Специальным пинцетом роговичные сегменты имплантируют в сформированные тоннели, проталкивая их вдоль тоннеля с помощью специальных крючков. Снятие градуированного вакуумного кольца осуществляют нагнетанием воздуха в камеру. Операцию завершают субконъюнктивальной инъекцией 0,5 мл смеси кортикостероида (Sol. Dexamethasoni 0,4% - 0,3 мл) и антибиотика (Sol. Gentamicini 0,4% - 0,2 мл). При необходимости на роговицу накладывали мягкую терапевтическую контактную линзу.

Формирование несквозного надреза и роговичного тоннеля для проведения интрастромальной кератопластики возможно с применением фемтосекундного лазера.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациента в клинической апробации составляет 24 месяца. Выбранный период связан с периодами стабилизации зрительных функций и морфологических изменений после проведения ИСКП с имплантацией роговичных сегментов, а так же с необходимостью динамического наблюдения пациентов в послеоперационном периоде, для подтверждения остановки прогрессии заболевания. Послеоперационное наблюдение предусматривает осуществление контрольного осмотра и проведение стандартных и специализированных клинических методов исследования в сроки 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяца после проведения ИСКП с имплантацией РС.

Через 1 месяц после проведения ИСКП с имплантацией РС при отсутствии осложнений проводят контрольный осмотр пациентов, участвующих в клинической апробации, с проведением биомикроскопии и фоторегистрации.

Через 3 месяца после проведения ИСКП с имплантацией РС при отсутствии осложнений проводят контрольный осмотр пациентов, участвующих в клинической апробации, с проведением биомикроскопии, визометрии, авторефрактометрии, кератометрии, компьютерной кератотопографии, оптической когерентной томографии, исследование роговицы с использованием сканирующего проекционного топографа, конфокальной микроскопии роговицы, фоторегистрации.

Через 6, 9, 12 и 24 месяца после проведения ИСКП с имплантацией РС при отсутствии осложнений проводят весь спектр исследований, что и спустя 3 месяца после операции.

При развитии осложнений в раннем или позднем послеоперационном периоде проводят дополнительное медикаментозное лечение с целью купирования осложнения. При необходимости производят удаление РС с попыткой повторной имплантации не ранее чем через 3 месяца после удаления.

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

- Индивидуальный номер пациента – инициалы (первые буквы в порядке ФИО).
- Дата подписания информированного согласия.
- Дата обследования.

- Диагноз основного заболевания и дата установки диагноза.
- Регистрация результатов проводимых основных и специализированных клинических методов обследования (некорригированная и корригированная острота зрения, субъективная и объективная рефракция, кератометрия, компьютерная кератотопография, пахиметрия (по данным оптической когерентной томографии), параметры элевации передней и задней поверхностей роговицы, ультраструктура ткани роговицы, параметры эндотелия роговицы, биомикроскопическая картина роговицы).
- Описание возникающих нежелательных явлений и способов их коррекции.
- Отчет о предварительно используемой терапии и терапии сопровождающий каждый из этапов апробации метода.

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

13. Критерии включения пациентов:

- Наличие асимметричной кератэктазии (точка максимального преломления по данным кератотопографии и точка с наименьшей толщиной по данным пахиметрии, соответствующие зоне максимальной эктазии, расположены на расстоянии более 3 мм от центра роговицы).
- Отсутствие помутнения роговицы.
- Непереносимость очковой и контактной коррекции.
- Отсутствие сопутствующей офтальмологической патологии.
- Пахиметрия роговицы ≥ 400 мкм в самой тонкой точке.
- Кератометрия (K max) ≤ 65 дптр.
- Плотность эндотелиальных клеток ≥ 1800 кл/мм².
- Элевация передней поверхности роговицы относительно BFS от 26 мкм до 65 мкм.
- Элевация задней поверхности роговицы относительно BFS от 40 мкм до 89 мкм.

14. Критерии не включения пациентов:

- Наличие помутнения роговицы
- Пахиметрия роговицы < 400 мкм в самой тонкой точке.
- Кератометрия (K max) > 65 дптр.
- Плотность эндотелиальных клеток < 1800 кл/мм².
- Наличие в анамнезе данных о проведенной ранее радиальной кератотомии.
- Наличие сопутствующей офтальмологической патологии.

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

- Манифестация инфекционных и вирусных заболеваний поверхности глазного яблока.
- Манифестация других офтальмологических заболеваний.
- Отказ пациента о проведении лечения.
- Манифестация соматических заболеваний угрожающих жизни или любые другие клинические состояния, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать безопасному выполнению протокола.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Заявленный метод оказывается в условиях плановой госпитализации в хирургический стационар офтальмологической клиники или больницы с офтальмологическим отделением.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

- Биомикроскопия

Стандартные методы клинической диагностики:

- Визометрия
- Авторефрактометрия
- Кератометрия

Специализированные методы клинической диагностики:

- Компьютерная кератотопография
- Оптическая когерентная томография
- Исследование роговицы с использованием сканирующего проекционного топографа
- Конфокальная микроскопия роговицы

Интрастромальная кератопластика с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии у пациентов с асимметричными кератэктазиями различного генеза.

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

Предоперационная подготовка (в день проведение хирургического вмешательства)

Капли глазные, закапывание в конъюнктивальную полость:

Преоперационная подготовка, закапывание глазных капель в конъюнктивальную полость в день хирургического вмешательства, до проведения операции, интервал между закапыванием 2-3 минуты

Sol. Pilocarpini 1% по 2 кап х 2 раза в день

Sol. Tobromicini 0,3 % по 2 кап х 4 раза в день

Sol. Охубиргосаіні 0,4% по 2 капли при предоперационной обработкой

Послеоперационная терапия на протяжении всего периода госпитализации закапывание глазных капель в конъюнктивальную полость начинаю с вечера дня проведения операции, интервал между закапыванием 2-3 минуты

Sol. Dexamethasoni 0,1% по 2 кап х 4 раза в день

Sol. Tobromicini 0,3 % по 2 капли х 4 раза в день

Sol. Indometacini 0,1% по 2 капли х 4 раза в день

Sol. Balarpani 0,01% по 2 капли х 4 раза в день

G. Dexpanthenoli 5,0 % по 2 капли х 4 раза в день

Послеоперационная терапия на протяжении раннего послеоперационного периода закапывание глазных капель в конъюнктивальную полость (до 1 месяца после проведения операции), интервал между закапыванием 2-3 минуты

Sol. Dexamethasoni 0,1% по убывающей схеме: 1-я неделя – 4 раза в день, 2-я неделя – 3 раза в день, 3-я неделя – 2 раза в день, 4-я неделя – 1 раза в день

Sol. Tobromicini 0,3 % по 2 капли х 4 раза в день (в течение 2 недель)

Sol. Indometacini 0,1% по 2 капли х 4 раза в день (в течение 1 месяца)

Sol. Balarpani 0,01% по 2 капли х 4 раза в день (в течение 1 месяца)

G. Dexpanthenoli 5,0 % по 2 капли х 4 раза в день (в течение 1 месяца)

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

В зависимости от показаний пациентам планируется имплантация роговичных сегментов из ПММА отечественного производства. Роговичные сегменты представляют собой сегмент окружности с длиной дуги 160°, формой поперечного сечения - полукруг, внутренний диаметр сегмента составляет 5,0 мм, внешний диаметр – 6,2 мм, высота от 150 до 450 мкм (изменение высоты с шагом 50 мкм).

Формирование роговичного тоннеля возможно механическим способом и с применением фемтосекундного лазера.

Для формирования роговичного тоннеля механическим путем используется специализированный набор для интрастромальной кератопластики.

Для оптимизации методики интрастромальной кератопластики с имплантацией роговичных сегментов используется разработанное градуированное вакуумное кольцо (патент РФ № 240551 от 28.07.2009)

Для формирования роговичных тоннелей с ФЛС используется фемтосекундный лазер.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Для оценки непосредственно эффекта исследуемой методики лечения будут учитываться следующие параметры:

- Увеличение скорректированной и нескорректированной остроты зрения.
- Уменьшение показателей сферического и цилиндрического компонентов.
- Снижение рефракции сильного меридиана.
- Усиление рефракции слабого меридиана.
- Уменьшение площади зоны эктазии роговицы.
- Уплотнение центральной области роговицы.
- Уменьшение количества и сглаживание супраэндоthелиальных складок стромы.
- Снижение аберраций роговицы RMS total, аберраций низших порядков RMS LOA и сферической аберрации, что соответствует снижению аметропии и равномерному уплощению роговицы как в верхнем, так и в ее нижнем секторе
- Снижение максимального значения элевации передней и задней поверхностей роговицы.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Клиническая картина течения раннего и позднего послеоперационного периода.
- Скорость наступления полной реабилитации.
- Частота возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде.
- Удовлетворённость пациентов высокой остротой зрения в сроки до 3-ех месяцев после хирургического вмешательства.
- Отсутствие признаков прогрессии кератэктатического процесса (стабильность зрительных функций, показателей кератометрии, пахиметрии роговицы и вид кератотопограмм) в отдаленные сроки после хирургического лечения.

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

Оценка параметров эффективности будет проведена в качестве заключительного этапа исследования после окончания сбора первичных данных и полной их статистической обработки.

VIII. Статистика

IX.

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

Статистическая обработка данных планируется с использованием стандартных статистических программ (Microsoft Excel 2000, Statgraphics Plus v. 5.0.). Достоверность различий между двумя средними значениями планируется оценивать с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса или с помощью точного теста Фишера для непараметрических данных.

Во всех случаях коэффициент достоверности $p < 0,01$ считать статистически значимым.

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,

p_1 - 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-ух лет в исследование будет включено 200 человек:

100 человек – ИСКП с имплантацией одного РС в зону наибольшей эктазии у пациентов с асимметричными кератэктазиями различного генеза.

100 человек – ИСКП с имплантацией двух РС по классической методике у пациентов с асимметричными кератэктазиями различного генеза.

Х. Объем финансовых затрат

24 -25. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

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»

№ п/п	Наименование расходов	Метод хирургического лечения асимметричных кератэктазий различного генеза методом интрастромальной кератопластики с имплантацией одного роговичного сегмента в зону наибольшей эктазии (с механическим и фемтолазерным способом формирования роговичного тоннеля)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	40 616,61руб.
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	13 278,24 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)	28 000,52 руб.
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)	16 246,64 руб.
	Итого в расчете на одного пациента:	81 895,37 руб.

Кол-во пациентов на 2016 год:

Основная группа – 20

Группа контроля – 10

Общая сумма расходов – 1 637 907,40 руб.

Кол-во пациентов на 2017 год:

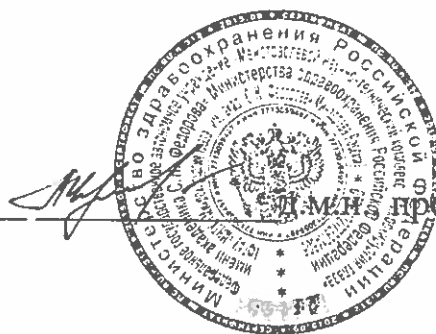
Основная группа – 80

Группа контроля – 90

Общая сумма расходов – 6 551 629,60 руб.

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

Генеральный директор _____



_____ профессор Чухраев А.М.

М.П.