

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).

Хирургическое лечение кератоконуса, посттравматических, постинфекционных, а также ятрогенных помутнений центральной зоны роговицы методом сквозной фемтокератопластики с комбинированным профилем разреза.

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 ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова», д.м.н., профессор.

Паштаев Алексей Николаевич, младший научный сотрудник отдела трансплантационной и оптико-реконструктивной хирургии переднего отрезка глазного яблока. к.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Суть метода заключается в проведении сквозной трансплантации роговицы с применением фемтосекундного лазера для её трепанации. Фемтосекундные лазеры (ФСЛ) – это инфракрасные полупроводниковые лазеры с длиной волны 1040-1053 нм и очень

короткой длительностью импульса – порядка 250-800 фс ($1 \text{ фс} = 10^{-15} \text{ с}$), позволяющей достичь высочайшей плотности энергии, приводящей к образованию плазменного пучка, который испаряет биологическую ткань с образованием микроскопических пузырьков газа, которые при расширении раздвигают окружающие ткани и, сливаясь друг с другом при перемещении фокуса, формируют разрез. ФСЛ позволяет формировать в роговице высокоточные срезы по 3-м плоскостям, что даёт возможность выкроить трансплантат со сложным профилем края, строго заданной формы и размера. Сложный профиль края трансплантата позволяет увеличить площадь соприкасающихся поверхностей и сделать их более конгруэнтными, что благоприятно сказывается на прочностных свойствах послеоперационного рубца, скорости реабилитации и качестве зрения пациентов. Метод отличается уникальным комбинированным профилем разреза и оптимизированными настройками ФСЛ (патент РФ на изобретение № 2424786).

Первым этапом из роговично-склерального кольца донорского глаза с помощью ФСЛ выкраивают трансплантат необходимого диаметра с комбинированным профилем трепанации. С учетом внесенных на дооперационном этапе параметров проводят сквозную трепанацию роговицы реципиента с комбинированным профилем. Лазерная система отсоединяется от глаза и пациент в положении лежа перемещается на хирургический этап, где вырезанный лазером роговичный диск отделяется шпателем и удаляется, а трансплантат фиксируется в ложе непрерывным швом.

Оптимизированные параметры ФСЛ позволяют добиться качественного отделения тканей, при этом сохранить глаз герметичным на этапе транспортировки пациента между этапами. Комбинированный профиль разреза обеспечивает максимальную герметизацию глаза на этапе шовной фиксации и, тем самым, безопасность хирургии, низкий послеоперационный астигматизм и высокую прочность послеоперационного рубца.

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

В Российской Федерации насчитывается более 500 тысяч слабовидящих и слепых, среди которых до 18% приходится на пациентов с патологией роговицы. Сквозная кератопластика является ведущим радикальным хирургическим методом лечения широчайшего спектра патологии роговицы, включающего кератэктазии (в т.ч. кератоконус), посттравматические, постинфекционные и ятрогенные и помутнения (как следствие кераторефракционных вмешательств).

Кератоконус – это генетически детерминированное дистрофическое заболевание роговицы, характеризующееся нарушением биомеханической стабильности за счет структурной дезорганизации коллагеновых волокон, которое приводит к оптической

неоднородности ткани роговицы с последующим истончением, конусовидным выпячиванием и нарушением прозрачности.

Прогрессирующий характер заболевания приводит к значительному снижению зрительных функций и, соответственно, качества жизни. Дебют заболевания, как правило, происходит в пубертантном периоде и совпадает с наиболее активной частью жизни человека: обучением, началом становления в социуме. Это ограничивает молодых людей в выборе профессии и может стать причиной психологических проблем

Представляя собой наиболее часто встречаемую форму дистрофии роговицы (распространённость в популяции 0,033% - 0,054%), кератоконус является одним из типичных показаний к проведению сквозной кератопластики (СКП).

Длительное время сквозная кератопластика (СКП) являлась «золотым стандартом» радикального хирургического лечения перечисленной выше патологии. Эта методика заслуженно получила широкое распространение благодаря относительной доступности технологии, не требующей применения дорогостоящего оборудования и достаточно высоким клиническим результатам. Однако СКП имеет ряд известных недостатков, таких как длительная зрительная реабилитация, высокий послеоперационный астигматизм, низкая прочность послеоперационного рубца и ограниченный срок жизни трансплантата.

По мнению Малюгина Б. Э. (2004), к основным факторам, оказывающим влияние на появление посткератопластических аметропий следует отнести следующие: эксцентричное расположение трансплантата по отношению к зрительной оси; нарушение формы (овализация) трансплантата и (или) его ложа; наличие дефектов краев трансплантата; несовпадение по толщине донорской роговицы и роговицы реципиента; неправильная фиксация трансплантата; неравномерное наложение петель роговичного обвивного шва; собственный астигматизм донорской роговицы; индивидуальные особенности заживления и рубцевания послеоперационной раны.

Фемтосекундный лазер (ФСЛ) – новый высокоточный инструмент, позволяющий получить идеально круглый трансплантат с абсолютно ровным краем точно заданного размера и произвести аналогичную хорошо центрированную трепанацию роговицы реципиента. ФСЛ также позволяет получить скошенный, либо сложный профиль края трансплантата и выполнить полностью конгруэнтную ему трепанацию роговицы реципиента. Увеличение площади соприкосновения поверхностей позволяет повысить прочностные свойства рубца, а точность среза оказывает влияние на степень послеоперационного астигматизма, что имеет особое значение с учетом того, что группа больных кератоконусом – молодые активные люди.

Таким образом, применение ФСЛ для проведения СКП является перспективным направлением усовершенствования методики, позволяющим устранить все недостатки метода, связанные с грубой механической трепанацией, уменьшить количество осложнений и ускорить зрительную реабилитацию пациентов, тем самым, в итоге, сократить расходы на их лечение.

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

Предложенный метод сквозной фемто-кератопластики (Ф-СКП) позволяет получить уникальный по конфигурации профиль края трансплантата и среза в роговице реципиента (патент РФ на изобретение № 2424786), что обеспечивает максимальную площадь соприкосновения и прочность рубца, а высокая конгруэнтность поверхностей позволяет снизить величину послеоперационного астигматизма и суммарных аббераций. Предложенный метод также содержит оптимальные настройки для фемтолазерных систем для формирования комбинированного профиля среза: для заднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 2,0 мкДж, угол 110° ; для горизонтального компонента трепанационного среза – расстояние между точками – 4 мкм, , расстояние между рядами – 4 мкм, энергия 1,5 мкДж; для переднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 1,5 мкДж, угол 90° . Предложенные настройки позволяют выполнить разрез без потери герметичности глаза, что обеспечивает безопасную транспортировку пациента с лазерного этапа на хирургический, при этом позволяют добиться качественного отделения трансплантата, что отличает предложенный метод от альтернативных техник, как правило, предполагающих неполный фемто-разрез и необходимость в механическом его завершении что отрицательно сказывается на форме профиля и равномерности среза. Предложенная методика также позволяет уменьшить степень послеоперационной воспалительной реакции, добиться более раннего снятия роговичного шва роговицы и сократить сроки зрительной реабилитации пациентов.

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

К типичным осложнениям механической трепанации роговицы следует отнести: эксцентричное расположение трансплантата по отношению к зрительной оси; нарушение формы (овализация) трансплантата и (или) его ложа; наличие дефектов краев трансплантата. Риск такого рода осложнений минимизирован при использовании ФСЛ.

Отторжение трансплантата – характерное для кератопластики осложнение, которое зависит от индивидуальных особенностей иммунной системы реципиента и нозологии и частота его варьируется в широком диапазоне от 0 до 78,5% случаев. Адекватная

медикаментозная терапия и минимизация хирургической травмы снижают риск данного осложнения.

Сама техника сквозной кератопластики, как операции, проводимой методом «открытого неба», безусловно, имеет ряд серьёзных интраоперационных рисков, вплоть до выпадения хрусталика с формированием грыжи стекловидного тела (0-1,5%) и отслойки сетчатки (0-0,9%), но адекватная подготовка пациента и соблюдение технологии операции позволяют минимизировать такого рода исходы.

8. Ссылки на литературные источники

- Горскова, Е. Н. Результаты психологического тестирования больных кератоконусом / Е. Н. Горскова, Е. Н. Севостьянов, Н. А. Батурин // Вестн. офтальмол. – 1998. – Т. 114, № 6. – С. 44-45.
- Дронов, М. М. Руководство по кератопластике / М. М. Дронов. – СПб.: Полиформ «Влазипресс», 1997. – 130 с.
- Ивановская, Е. В. Оптические и функциональные результаты сквозной кератопластики при кератоконусе / Е. В. Ивановская // Офтальмол. журн. – 2000. – № 4. – С. 17-20.
- Копаева, В. Г. Современные аспекты сквозной субтотальной кератопластики: дисс. ... д-ра. мед. наук / В.Г. Копаева – М., 1982. – 435 с.
- Лебедь Л.В. Фемтосекундная сквозная кератопластика с комбинированным роговичным профилем при кератоконусе: дисс. ... кандидата. мед. наук / Л.В. Лебедь – М., 2013. – 131 с.
- Оганесян О.Г. Система хирургической реабилитации пациентов с эндотелиальной патологией роговицы // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, М., 2011.
- Buratto, L. The use of the femtosecond laser in penetrating keratoplasty / L. Buratto, E. Bohm // Am. J. Ophthalmol. – 2007 - Vol. 143(5). - P. 737-742.
- Chamberlian, W. D. Comparison of femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty / W. D. Chamberlian, S. W. Rush, W. D. Mathers // Ophthalmology. – 2011. - Vol. 118(3). – P. 486-91.
- Colin, J. Current surgical options for keratoconus / J. Colin, S. Velou // J. Cataract. Refract. Surg. – 2003.– Vol. 29(2). – P. 379-386.
- Farid, M. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination / M. Farid, R. F. Steinert, R. N. Gaster // Ophthalmology. – 2009 – Vol. 116(9). – P. 1638-43.
- Farid, M. Femtosecond laser-assisted corneal surgery / M. Farid, R.F. Steiner // Curr. Opin. In Ophthalmol. – 2010. – Vol. 21(4). - P. 288-92.

- Gaster, R. N. Penetrating keratoplasty using femtosecond laser-enabled keratoplasty with zig-zag incisions versus a mechanical trephine in patients with keratoconus / Gaster R. N., Dumitrascu O., Rabinowits Y. S. // *Br. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 96(9). – P. 1195-9.
- Girard, L. J. Effect of penetrating keratoplasty using grafts of various sizes on keratoconic myopia and astigmatism / L. J. Girard, I. Eguez, N. Esnaola // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 1988. – Vol. 14(5). – P. 541-7.
- Girard, L. J. Use of graft smaller than the operating for keratoconic myopia and astigmatism. A prospective study. / L. J. Girard, N. Esnaola, R. Rao // *J. Cataract. Refract. Surg.* – 1992. – Vol. 18(4). – P. 380-4.
- Goble, R. R. The use of the same size host and donor trephine in penetrating keratoplasty for keratoconus / R. R. Goble, S. J. Hardman Lea, M. G. Falcon // *Eye (Lond).* -1994. - Vol. 8(3). P. 311-4.
- Heng, W. L. One-Year follow-up of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty / J. C. Tan, W. J. Heng // *Clin. Ophthalmol.* – 2013. - №7. - P. 403-9.
- Kim, J. H. The comparison of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty with conventional surgery in terms of endothelial safety: ex vivo study using porcine eyes / J. H. Kim, S. K. Choi, D. Lee // *Cornea.* – 2009. – Vol. 28(7). – P. 812-6.
- Kirkness, C. M. The success of penetrating keratoplasty for keratoconus / C. M. Kirkness, L. A. Ficker, A. D. Steele, N. S. Rice // *Eye (London)* – 1990. – Vol. 4(5). – P. 673-88.
- Kook, D. Top-hat shaped corneal trephination for penetrating keratoplasty using the femtosecond laser: a histomorphological study / D. Kook, V. Derhartunian, R. Bug, T. Kohnen // *Cornea.* – 2009. – Vol. 28(7). – P. 795-800.
- Koralewska-Makar, A. The results of penetrating keratoplasty for keratoconus / A. Koralewska-Makar, I. Floren, U. Stenevi // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1996. – Vol. 74(2). – P. 187-90.
- Malta, J. B. Femtosecond laser-assisted keratoplasty: laboratory studies in eye bank eyes / J. B. Malta, H. K. Soong, R. Shtein // *Curr. Eye Res.* – 2009. – Vol. 34(1). – P. 18-25.
- Medeiros, F. W. Effect of Femtosecond Laser Energy Level on Corneal Stromal Cell Death and Inflammation / F. W. Medeiros, H. Kaur, V. Agrawal. // *J. Refract. Surg.* – 2009. – Vol. (10). – P. 869-74.
- Nuzzo, V. Histologic and ultrastructural characterization of corneal femtosecond laser trepanation / V. Nuzzo, F. Aprtl, M. Savoldelli // *Cornea.* – 2009. – Vol. 28(8). – P. 908-13.
- Price, F. W. Femtosecond laser shaped penetrating keratoplasty: one-year results utilising a top-hat configuration / F. W. Price Jr, M. O. Price // *Am. J. Ophthalmol.* – 2008 – Vol. 145(2). – P. 210-214.

Por, Y. M. Outcomes of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty / Y. M. Por [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2008. - Vol. 145(5). – P. 772-4.

Shehadeh-Mashor, R. Long-Term outcomes of femtosecond laser-assisted mushroom configuration deep anterior lamellar keratoplasty / R. Shehadeh-Mashor [et al.] // Cornea. – 2013. – Vol. 32(4). – P. 390-5.

Собственные публикации:

Малюгин Б.Э., Паштаев А.Н., Елаков Ю.Н., Кустова К.И., Айба Э.Э. Глубокая передняя послойная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера Intralase 60 kHz: первый опыт // Практическая медицина No4(59), 2012, с. 100-103.

Малюгин Б.Э., Паштаев Н.П., Паштаев А.Н., Елаков Ю.Н., Кустова К.И. Фемтолазерная передняя послойная кератопластика: пилотное клиническое исследование // Офтальмохирургия No2, 2014, с. 24-28.

Паштаев Н.П., Малюгин Б.Э., Паштаев А.Н., Кустова К.И., Дроздов И.В., Айба Э.Э. Глубокая передняя послойная кератопластика после передней послойной кератопластики с применением фемтосекундного лазера. Клинический случай // Офтальмохирургия No3, 2013, с. 17-21.

Паштаев А.Н. Глубокая передняя послойная фемто-кератопластика в лечении пациентов с кератоконусом: дисс. ... кандидата. мед. наук / А.Н. Паштаев – М., 2013. – 148 с.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: внедрить в клиническую практику оптимизированную технологию хирургического лечения пациентов с кератоконусом III-IV стадии, посттравматическими, постинфекционными, а также ятрогенными помутнениями центральной зоны роговицы методом сквозной фемто-кератопластики с комбинированным профилем разреза.

1) Провести оценку эффективности хирургического лечения указанной патологии роговицы методом Ф-СКП (в плане остроты зрения, степени послеоперационного астигматизма, потери эндотелиальных клеток и скорости зрительной реабилитации, а также доли качественного результата лечения с достижением КОЗ 0,5 и выше) в сравнительном аспекте с традиционной механической СКП.

- 2) Оценить влияние фемтолазенного разреза с комбинированным профилем на биомеханику роговицы (корнеальный гистерезис и фактор резистентности роговицы) после кератопластики в сравнительном аспекте с традиционной механической СКП, а также с предоперационными данными.
- 3) Оценить ультраструктуру трансплантата в послеоперационном периоде методом конфокальной сканирующей микроскопии.

IV. Дизайн клинической апробации.

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

Применяемый в рамках апробации метод обладает доказанной эффективностью при лечении кератоконуса III-IV стадии. Заявленный метод был разработан, экспериментально обоснован и успешно прошел клинические испытания в Чебоксарском филиале ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» на фемтолазерной системе.

На основании экспериментально-клинических исследований были определены оптимальные параметры лазерного воздействия для формирования роговичного профиля при сквозной кератопластике при кератоконусе III-IV стадии по Амслеру с использованием фемтосекундного лазера для формирования комбинированного профиля среза: для заднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 2,0 мкДж, угол 110° ; для горизонтального компонента трепанационного среза – расстояние между точками – 4 мкм, , расстояние между рядами – 4 мкм, энергия 1,5 мкДж; для переднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 1,5 мкДж, угол 90° . Гистологически было показано что фемтолазерный срез, выполненный на данных настройках, имеет более ровный профиль, чем таковой, выполненный механическим трепаном.

Было экспериментально доказано, что предложенная оригинальная конфигурация роговичного профиля (комбинированный профиль) при Ф-СКП способствует увеличению биомеханической прочности послеоперационного рубца в 4,8 раз в сравнении с традиционной сквозной кератопластикой ($p=0.01$) и в 1,3 раза в сравнении с фемтосекундной сквозной кератопластикой с прямым профилем ($p=0.035$).

Клинические испытания показали что после Ф-СКП наступает ранняя реиннервация трансплантата с (1-1,5 месяцев), что метод безопасен для эндотелия и потеря ПЭК, максимальная в первый год, составляет $29,6 \pm 3,15\%$, что соотносится с литературными данными и не превышает известных значений для СКП. Было определено, что Ф-СКП с

предложенным оригинальным комбинированным роговичным профилем при кератоконусе III-IV стадии по Амслеру значительно улучшает герметизацию операционной раны, повышает биомеханическую стабильность роговицы, что способствует снижению послеоперационного астигматизма до 3,0 дптр и суммарных аберраций до $6,16 \pm 1,72$ мкм, приводит к повышению скорректированной остроты зрения до 0,8 и более у 63,6% пациентов и сокращает сроки послеоперационной реабилитации.

Использование фемтосекундного лазера при сквозной кератопластике с предложенным оригинальным комбинированным роговичным профилем снижает в раннем послеоперационном периоде степень выраженности послеоперационной воспалительной реакции в 4,7 раза, количество осложнений в 3,8 раза по сравнению с традиционным вмешательством.

В данном клиническом исследовании метод будет применяться не только для лечения кератоконуса, но и для лечения пациентов с посттравматическими, постинфекционными, а также ятрогенными помутнениями центральной зоны роговицы. Таким образом, данная клиническая апробация необходима для подтверждения возможности внедрения метода в широкую клиническую практику с учетом расширенных показаний применения, а также необходимости клинической апробации на других фемтолазерных системах, распространённых в РФ, большая часть которых имеет все необходимые функции для выполнения такого рода хирургии.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Прозрачность трансплантата

Скорость эпителизации трансплантата

Корректированная острота зрения

Некорректированная острота зрения

Величина послеоперационного астигматизма

Объективная рефракция

Субъективная рефракция

Скорость зрительной реабилитации

Плотность эндотелиальных клеток (ПЭК)

Толщина трансплантата

Ультраструктура роговицы

Скорость реиннервации трансплантата

Корнеальный гистерезис

Фактор резистентности роговицы

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

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 вмешательства, 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: биомикроскопия, визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, ультразвуковая офтальмометрия, определение полей зрения, измерение внутриглазного давления (ВГД), компьютерная кератотопография, оптическая когерентная томография, конфокальной сканирующая микроскопия роговицы с подсчётом ПЭК. В случае подтверждения диагноза и принятии решения о включении пациента в исследование, необходимым является проведение исследований соматического состояния больного (сбор клинических анализов и прохождение консультации узких специалистов): общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на сахар, анализ крови на свертываемость, анализ крови на содержание инфекций (гепатиты В,С, сифилис, ВИЧ), общий клинический анализ мочи, анализ мочи на сахар, ЭКГ, консультация ЛОР, стоматолога, флюорография или рентгенография грудной клетки, консультация терапевта, в случае наличия у пациента сахарного диабета необходима консультация эндокринолога.

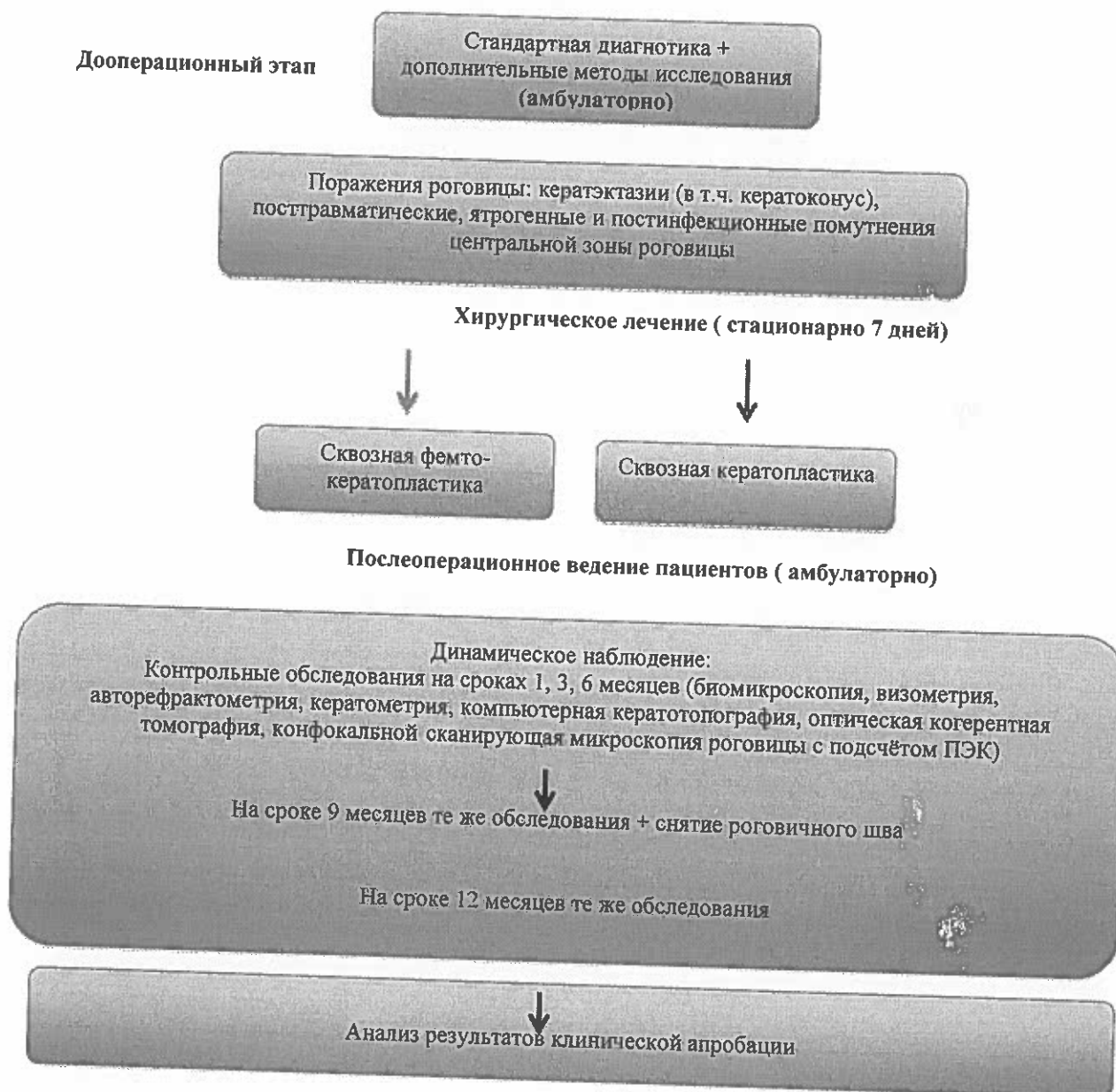
На 1-2 сутки проводится оперативное лечение методом сквозной фемто-кератопластики с комбинированным профилем среза под общим наркозом. В послеоперационном периоде выполняется иммуносупрессивная, противовоспалительная и антибактериальная терапия.

Мероприятия, проводимые при выписке пациента (на 5-10 сутки): биомикроскопия, визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, измерение (ВГД).

Мероприятия, проводимые через 1 месяц после операции: биомикроскопия, визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, компьютерная кератотопография, оптическая когерентная томография, конфокальной сканирующая микроскопия роговицы с подсчётом ПЭК.

Мероприятия, проводимые на сроках 3, 6, 9, 12 месяцев аналогичны. На сроке 9 месяцев выполняют снятие роговичного шва. На сроке 12 месяцев проводят оценку вязко-эластических свойств роговицы.

Графическая схема клинической апробации.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Предложенный метод пригоден для выполнения на различных фемтолазерных системах. При использовании на разных фемтолазерных системах параметры энергии и способ аппланации могут отличаться, но методика выполнима на любой машине пригодной для сквозной кератопластики.

Для выкраивания трансплантата используют искусственную переднюю камеру, состоящую из трех частей: основания с пьедесталом для роговично-склерального кольца, верхнего фиксатора и запирающего кольца. Основание камеры имеет два порта с

силиконовыми трубками, клапанами и переходниками. Любой порт может быть использован для подачи или аспирации раствора или воздуха под донорскую роговицу.

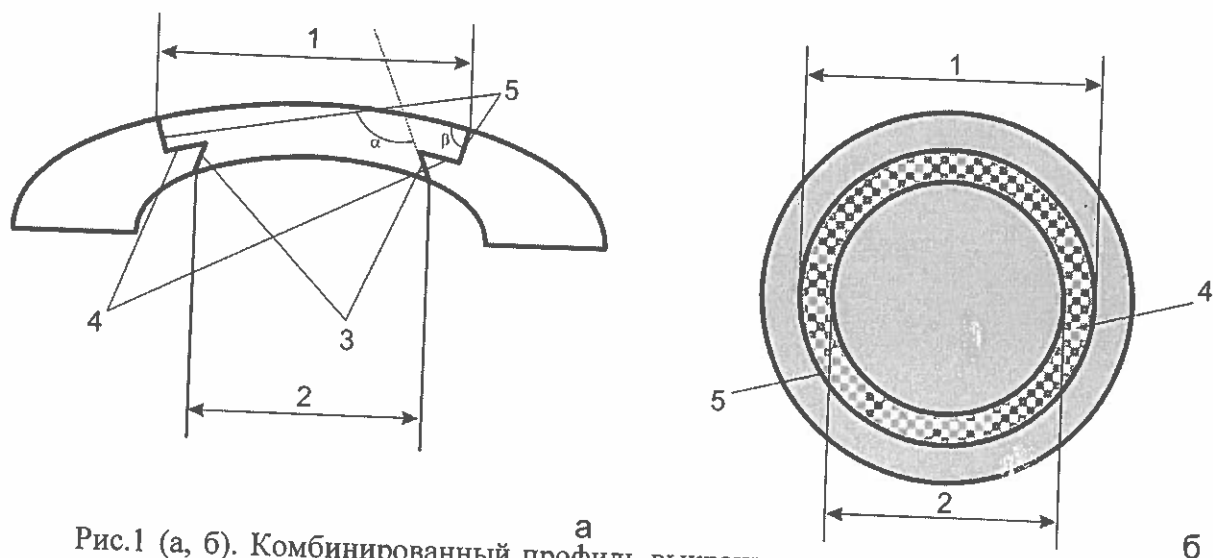


Рис.1 (а, б). Комбинированный профиль выкраиваемого роговичного диска (патент на изобретение № 2424786): а - поперечный срез; б - продольный срез (1- наружный диаметр роговичного диска, 2 –внутренний диаметр роговичного диска, 3- задний боковой разрез, 4- ламеллярный, 5- передний боковой разрез, α - угол заднего бокового разреза, β - угол переднего бокового разреза)

Роговично-склеральное кольцо донорского глаза монтируют в искусственной передней камере. После фиксации камеру заполняют консервационной средой Борзенка-Мороз до нормотонии, что обеспечивает качественную аппланацию. Переднюю камеру устанавливают на подставку и опускают аппланационную линзу, соединенную с лазерной системой. Следует всегда добиваться качественной полной аппланации. По заданным параметрам производится сквозная трепанация с комбинированным профилем (рис. 1). Разрез начинается со стороны передней камеры, движение фокуса лазера происходит по направлению вверх по окружности, последовательно просекая все слои роговицы от эндотелия к Боуеновой мембране. Используют следующие параметры ФСЛ: для заднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 2,0 мкДж, угол 110° ; для горизонтального компонента трепанационного среза – расстояние между точками – 4 мкм, , расстояние между рядами – 4 мкм, энергия 1,5 мкДж; для переднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 1,5 мкДж, угол 90° . Рекомендуется программировать разрезы таким образом, чтобы они перекрывали друг-друга на 10-20 мкм, что способствует качественному отделению трансплантата. Диаметр трансплантата, как правило, на 0,1 мм превышает диаметр реципиента, что обеспечивает максимально качественное сопоставление тканей. Учитывая, что наиболее распространенной в РФ консервационной средой является среда Борзенка-Мороз, в которой транспланта значительно гидратируется уже на 2-е сутки

хранения, разрез следует начинать на дистанции 1200 мкм от передней поверхности роговицы. Глубину горизонтального компонента трепанационного среза, формируемого в роговице донора (толщине «шляпки»), рассчитывалась путём умножения глубины горизонтального среза, запланированного для роговицы реципиента, на коэффициент гидратации, который определялся после интраоперационной ультразвуковой пахиметрии трансплантата. Так, например, если горизонтальный срез выполнен в роговице реципиента на глубине 300 мкм, а толщина трансплантата в центральной зоне составила 750 мкм против 500 мкм, принятых за среднее значение для дезэпителизированной здоровой роговицы, то коэффициент гидратации был равен 1,5 (750/500), а горизонтальный срез следовало проводить в роговице донора на глубине $300 \times 1,5 = 450$ мкм.

Для достижения миоза за 30 минут до проведения операции пациенту инстиллируют в конъюнктивальную полость 1% раствор пилокарпина гидрохлорида 3 раза с интервалом в 10 минут, а также раствор пиклоксидина гидрохлорид 0,05% по той же схеме. Учитывая деликатность предстоящих манипуляций, наиболее оптимальным видом обезболивания для данного вида хирургического вмешательства является общая анестезия, которая обеспечивает максимальную иммобилизацию пациента. Однако, при наличии противопоказаний или серьёзных технических сложностей, возможно применение проводниковой анестезии (ретробульбарная блокада 0,5% новокаином).

Операционное поле обрабатывают раствором бетадина. Зону операции накрывают стерильной салфеткой с прорезью для глаза. Устанавливают векорасширитель. Маркером отмечают анатомический центр роговицы.

Микроскоп лазера наводят на резкость по вершине роговицы. Пациента фиксирует взгляд на круге, состоящем из светящихся лампочек в центре объектива микроскопа. На склере вокруг роговицы устанавливают сборное аспирационное кольцо интерфейса пациента, соединенное вакуумной трубкой с одноразовым шприцем, предназначенное для фиксации глаза и обеспечения контакта глаза со стеклом аппланационного конуса. С помощью одноразового шприца интерфейса пациента создавали необходимый вакуум. При работе с другой фемтолазерной системой вакуум создаётся за счёт интегрированного в лазерную систему вакуумного насоса. Конус с аппланационным стеклом помещают в направляющие установочной площадки, расположенной на выходе устройства наведения луча. Вращением джойстика по часовой стрелке медленно опускают устройство наведения луча, аппланационный конус направляли в центр аспирационного кольца до контакта с роговицей. После достижения полного контакта и уплощения роговицы аппланационную линзу фиксируют в вакуумном кольце, сжимая рычаги,

высвобождающие зажим. В поле зрения операционного микроскопа и на жидкокристаллическом дисплее появляется включенный зеленый светодиод (красный цвет индикатора свидетельствует о достижении максимальной допустимой аппланации). Проводят дополнительную центрацию положения разреза программными методами. Чтобы начать процедуру нажимают педаль ножного выключателя и проводят трепанацию роговицы реципиента, используя следующие параметры ФСЛ: для заднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 2,0 мкДж, угол 110° ; для горизонтального компонента трепанационного среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 4 мкм, энергия 1,5 мкДж; для переднего среза – расстояние между точками – 4 мкм, расстояние между рядами – 2 мкм, энергия 1,5 мкДж, угол 90° . Рекомендуется программировать разрезы таким образом, чтобы они перекрывали друг-друга на 10-20 мкм. Начало заднего разреза программируют на 100 мкм глубже толщины роговицы реципиента в искомой зоне диаметра по данным ОКТ. После проведения разрезов снимают кольцо интерфейса реципиента и векорасширитель. Пациента на каталке перевозят под операционный микроскоп для продолжения операции. Векорасширитель вновь устанавливают. По линии выполненного ФСЛ разреза проходят шпателем. Полученный в результате роговичный диск удаляют с помощью пинцета. Трансплантат отделяют от корнео-склерального кольца, помещают в сформированное таким образом ложе и фиксируют непрерывным обвивным швом (нейлон 10/0) по стандартной методике. По завершению операции проводят подконъюнктивальное введение дексаметазона (0,04% - 0,3 мл) и гентамицина (0,4% - 0,2 мл), в конъюнктивальную полость закапывали Тобрамицин 0,3 %. Удаляют векорасширитель. На глаз накладывают асептическую повязку.

В послеоперационном периоде используют следующую схему лечения. С первых суток после операции осуществляют подконъюнктивальное введение дексаметазона (0,04% - 0,5 мл) 1 раз в день до завершения эпителизации трансплантата. После завершения эпителизации назначают инстилляцию дексаметазона (0,1%) 6 раз в день в первую неделю, 5 раз в день во вторую, и так далее до 1 раза в неделю до полной отмены. С первых суток и до 2 недель проводят инстилляцию Тобрамицин (0,3%) 4 раза в день. Р-р сульфатированных гликозамингликанов назначают 4 раза в день до 3 месяцев.

Технология классической механической СКП

Предоперационная подготовка пациента аналогична описанной выше для технологии Ф-СКП.

Сквозную кератопластику с использованием вакуумного трепана с интраоперационной профилактикой астигматизма по В. Г. Копаевой выполняют, ориентируясь на точку

отметки центра роговицы. Трепан с проволочным перекрестьем в его просвете устанавливают на роговицу так, чтобы перекрестье совпало с точкой центра на роговице. Ассистент с помощью специального шприца с возвратной пружиной поршня создает дозированный вакуум в опорном кольце трепана. Опора присасывалась к роговице по периферии диаметра трепанации. После проверки прочности фиксации хирург одной рукой удерживал конструкцию, избегая нажима и наклонов, второй рукой вращает по часовой стрелке лезвие трепана, расположенное внутри опорного кольца с помощью четырех выступающих пластиковых рукояток. Полный поворот лезвия на 360° выдвигает режущую коронку на 0,25 мм. Вращение проводят до момента перфорации роговицы. Вакуум сбрасывают, снимают трепан. После удаления вакуумного кольца по краю отверстия в роговице остаются 16 радиальных полосок - вдавлений, которые используются как ориентир для шовной фиксации донорской роговицы. Трансплантат готовят с помощью вакуумного пробойника. Фиксацию трансплантата осуществляют 4 провизорными швами нитью нейлон 9,0 и непрерывным обвивным швом нитью нейлон 10,0. По завершению операции проводят подконъюнктивальное введение дексаметазона (0,04% - 0,3 мл) и гентамицина (0,4% - 0,2 мл), в конъюнктивальную полость закапывали Тобрамицин (0,3%). Удаляют векорасширитель. На глаз накладывают асептическую повязку.

Послеоперационное ведение пациента аналогично описанному выше для технологии Ф-СКП.

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 – 12 месяцев.

Мероприятия, проводимые через 1 месяц после операции: биомикроскопия, визометрия, авторефрактометрия, кератометрия, компьютерная кератотопография, оптическая когерентная томография, конфокальной сканирующая микроскопия роговицы с подсчётом ПЭК.

Мероприятия, проводимые на сроках 3, 6, 9, 12 месяцев аналогичны. На сроке 9 месяцев выполняют снятие роговичного шва. На сроке 12 месяцев проводят оценку вязко-эластических свойств роговицы.

При развитии осложнений в раннем или позднем послеоперационном периоде проводят дополнительное медикаментозное лечение с целью купирования осложнения.

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.

- Прозрачность трансплантата
- Скорость эпителизации трансплантата
- Корригированная острота зрения
- Некорригированная острота зрения
- Величина послеоперационного астигматизма
- Объективная рефракция
- Субъективная рефракция
- Скорость зрительной реабилитации
- Плотность эндотелиальных клеток (ПЭК)
- Толщина трансплантата
- Ультраструктура роговицы
- Скорость реиннервации трансплантата
- Корнеальный гистерезис
- Фактор резистентности роговицы

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

13. Критерии включения пациентов:

- Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
- Наличие кератоконуса IV стадии по Амслеру.
- Наличие кератоконуса III стадии по Амслеру с выраженными стриями Фогта, микротрещинами и рубцами ДМ, помутнениями в строме.
- Наличие центральных помутнений в роговице (травматической этиологии, следствие кератита, язвы, кераторефракционных вмешательств и пр.).

14. Критерии не включения пациентов:

- Беременность, кормление грудью
- Наличие грубых рубцов в периферической части роговицы в зоне предполагаемого разреза.
- Наличие выраженной неоваскуляризации роговицы.
- Манифестация инфекционных и вирусных заболеваний глазной поверхности

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

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании
- 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.

Стационарная, плановая, специализированная.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Сквозная фемто-кератопластика с комбинированным профилем разреза.

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)

Sol. Pilocarpini 1% по 2 кап x 3 р

Sol. Tobramicini 0,3 % по 2 кап x 3 р

Анестезия общая

По завершению операции проводят подконъюнктивальное введение Sol. Dexametasoni (0,04% - 0,3 мл) и Sol. Gentamicini (0,4% - 0,2 мл), в конъюнктивальную полость закапывают Sol. Tobramicini 0,3 % и накладывают лечебную контактную линзу, которую снимают после завершения эпителизации трансплантата.

Послеоперационная терапия (3 месяца), интервал между закапыванием 2-3 минуты

С первых суток после операции осуществляют подконъюнктивальное введение Sol. Dexametasoni (0,04% - 0,5 мл) 1 раз в день до завершения эпителизации трансплантата (3-7 суток). После завершения эпителизации назначают инстилляцию Sol. Dexametason Tobramicini 0,3ni (0,1%) 6 раз в день в первую неделю, 5 раз в день во вторую, и так далее до 1 раза в неделю до полной отмены. С первых суток и до 2 недель проводят инстилляцию Sol. Tobramicini 0,3% по 2 кап 4 раза в день., р-р гиалуроновой кислоты назначают 4 раза в день до 3 месяцев.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Для оценки непосредственно эффекта исследуемой методики лечения будут учитываться следующие параметры (в сравнительном аспекте с контрольной группой):

- Доля качественного результата лечения с достижением КОЗ 0,5 и выше
- Доля пациентов с прозрачным приживлением трансплантата
- Величина послеоперационного астигматизма
- Плотность эндотелиальных клеток (ПЭК)
- Корригированная острота зрения
- Некорригированная острота зрения
- Частота возникновения осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Доля пациентов с быстрой зрительной реабилитацией (с достижением КОЗ 0,5 и выше в сроки до 3-х месяцев после хирургического вмешательства)
- Продолжительность госпитализации
- Биомеханические свойства роговицы после трансплантации (корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы)
- Скорость эпителизации трансплантата
- Скорость реиннервации трансплантата

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

Данные будут заноситься в ИРК до операции а также в сроки 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после вмешательства. Затем данные будут перенесены в компьютерные программы Excel (Microsoft, USA) и Statistica 6.0 (Statsoft, USA). Будет проведен расчёт показателей клинической эффективности и дополнительной ценности метода и статистическая обработка полученных данных. По полученным результатам будет проведена оценка клинической эффективности метода. Также будет проанализирована клинико-экономическая эффективность Ф-СКП.

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.

Статистическая обработка данных планируется с использованием стандартных статистических программ (Statistica 6.0, Microsoft Excel 2011). 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 $p < 0,05$ считать статистически значимым.

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

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

Riffenburg R.H. Statistics in Medicine. 2nd ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2006

$$n_1 = n_2 = (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / d^2$$

Тест двусторонний

n_1, n_2 - необходимый размер выборки для каждой из групп - 179 (с учётом исключения пациентов - 200)

σ - уровень значимости - 5% ($p=0,05$)

$1-\beta$ - мощность - 80%

σ_1, σ_2 - среднеквадратичное отклонение для каждой группы (3,75 и 2,75)

d - клинически значимый эффект (1,0)

В рамках нашего исследования необходимо, чтобы опытная группа была в 3 раза больше контрольной, то есть $n_2 = kn_1$

Из той же формулы получаем

$$n_1 = (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2/3) / d^2$$

n_1 - необходимый размер выборки для контрольной группы - 91 (с учётом исключения пациентов - 100)

т.к. $n_2 = kn_1$, получаем, что необходимый размер выборки для опытной группы - 300 пациентов

Zar J.H. Biostatistical analysis, 5th edition, New Jersey USA, Person prents hall, P. 146

Таким образом, в течение 1 года в исследование будет включено 400 человек

100 человек - контрольная группа СКП

300 человек - опытная группа Ф-СКП

IX 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	Хирургическое лечение кератоконуса, посттравматических, постинфекционных, а также ятрогенных помутнений центральной зоны роговицы методом сквозной фемтокератопластики с комбинированным профилем разреза
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	53 591,63р.
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	33 362,02р.
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3 124,64р.
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)	33 190,53р.
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)	21 436,65р.
	Итого в расчете на одного пациента:	123 268,82р.

Кол-во пациентов на 2016 год:

Основная группа – 40

Группа контроля – 20

Общая сумма расходов – 4 930 752,80 руб.

Кол-во пациентов на 2017 год:

Основная группа – 260

Группа контроля – 80

Общая сумма расходов – 32 049 893,20 руб.

Наблюдение пациентов в амбулаторных условиях в течение 1 года после операции в соответствии с протоколом.

Генеральный директор,
доктор медицинских наук, профессор



Чураев А.М.