

**Протокол клинической апробации метода диагностики.**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата 19.06.2016**I. Паспортная часть****1. Комплексная диагностика влажной формы возрастной макулярной дегенерации.****2.** ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства Здравоохранения РФ. 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19.**3.** Нероев Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, директор ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца.**II. Обоснование клинической апробации метода диагностики патологии глазного дна****4. Аннотация метода.**

Появление и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики – спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), флюоресцентной ангиография (ФАГ), индоцианиновой ангиографии (ИАГ) и ОКТ-ангиографии, открывает новые возможности и перспективы в объективной оценке состояния сетчатки при ВМД, выборе сроков и способов лечения, контроле за ними.

**ОКТ** (optical coherence tomography, OCT) – это неинвазивный диагностический метод, позволяющий получать изображение оптических срезов сетчатки с помощью сканирующего лазерного луча *in vivo*. Исследование осуществляется транспупиллярно; источником света является инфракрасный лазер. Разрешающая способность метода в зависимости от типа используемого аппарата достигает от 10-15 до 1-3 мкм, что позволяет получать оптические срезы, сравнимые по информативности с гистологическими. Режим «картирования» позволяет оценить толщину нейросенсорной сетчатки макулярной зоны. ОКТ позволила совершить огромный прорыв в диагностике различных глазных заболеваний, в том числе возрастной макулярной дегенерации. С помощью этого метода стало возможным детально визуализировать морфологические и структурные изменения в сетчатке и сосудистой оболочке, скопление интра- и субретинальной жидкости, а также проводить биометрические расчеты. Метод широко внедрен в практику российских офтальмологов и используется для диагностики, динамического наблюдения и оценки эффективности лечения при различной внутриглазной патологии, в частности влажной формы ВМД.

Эволюция технологии ОКТ привела к появлению в 2014 году принципиально нового метода исследования – **ОКТ-ангиографии**, позволяющей получить точное изображение микрососудистого русла тканей глаза. В основе метода ОКТ-ангиографии лежит разработанный D. Huang, Y. Jia и др. алгоритм амплитудной декорреляционной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography, SSADA).

Декорреляционный алгоритм позволяет выявить микроциркуляцию/движение крови. Данная технология позволяет получить уникальную клиническую информацию о состоянии поверхностной и глубокой капиллярных сетей сетчатки, микроциркуляции в хориоидеи и диске зрительного нерва, что значительно повышает качество диагностики и мониторинга глазных заболеваний, в частности влажной формы ВМД.

ФАГ используется в офтальмологии более 40 лет. В настоящее время диагностика многих заболеваний сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва проводится на основе результатов этого исследования. ФАГ — офтальмологический метод исследования сети сосудов и капилляров сетчатки, переднего отдела глазного дна и хориоидеи с помощью их контрастирования флуоресцеином, регистрируемых при помощи фото- или видеонаблюдения.

ФАГ позволяет изучать микроциркуляцию глаза *in vivo*.

Флюоресценция — это кратковременная люминесценция, которая возникает с момента включения источника возбуждающего света и пропадает сразу после прекращения его действия. В основе данного исследования — освещение глазного дна синим (возбуждающим) светом и использование зеленого фильтра при фотографировании. При этих условиях флуоресцирующие сосуды видны в виде белых полос на темном фоне глазного дна.

За последние несколько лет получила распространение инфракрасная ангиография с индоцианином-зеленым (ИАГ). Индоцианин зеленый — это краситель, молекулы которого способны к абсорбции и флюоресценции в инфракрасном диапазоне. Возбуждение флюоресценции индоцианина и ее регистрация происходят в инфракрасном диапазоне, который не улавливается глазом исследователя. В качестве возбуждающего излучения используется диодный лазер с длиной волны 795 нм, барьерный фильтр рассчитан на лучи с длиной волны 810 нм.

Индоцианиновая ангиография (ИАГ) дает возможность оценить характерные аномалии на уровне сосудистой оболочки. Однако в отечественной литературе информация о результатах применения ИАГ практически отсутствует, а данные зарубежных исследователей фрагментарны [Coscas G, 1970; Yannuzzi L.A., 1979; Gass J.D.M., 1991; Guyer D.R., 1994; Piccolino F., 1995]. Учитывая отсутствие регистрации индоцианина зеленого в России, проведение ИАГ возможно с разрешения Локального Этического Комитета после подписания пациентами письменного информированного согласия.

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

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения среди взрослого населения во всех развитых странах. Частота поздней стадии ВМД по приблизительным оценкам в РФ составляет свыше 15 человек на 1000 населения.

Спектр клинических проявлений и диагностических критериев ВМД

широко варьирует и до конца не изучен. В настоящее время общепринятым является разделение ВМД на «сухую» и «влажную» формы. Развитие «влажной», или неоваскулярной, формы ВМД связано с возникновением хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Согласно классификации MPS (Macular Photocoagulation Study Research Group) выделяют 3 типа ХНВ – «скрытая» неоваскуляризация, располагающаяся под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС), «классическая», формирующаяся над и на уровне ПЭС и смешанная ХНВ, которая сочетает признаки классической и скрытой ХНВ. Кроме того, в последние годы выделяют атипичные формы ХНВ, такие как идиопатическая полипоидная хориоидальная васкулопатия и ретинальная ангиоматозная пролиферация. Именно наличие ХНВ определяет тяжелое течение заболевания и неблагоприятный функциональный прогноз. Все это определяет необходимость ранней комплексной диагностики ВМД.

ОКТ является основным методом диагностики ВМД и помогает уточнить форму заболевания, локализацию субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ), оценить активность хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), проследить динамику процесса и оценить эффективность лечения. Это расширяет возможности в плане ранней диагностики, что способствует более раннему началу терапии, и в конечном итоге приводит к улучшению прогноза заболевания, уменьшению сроков лечения, сохранению зрения и улучшению качества жизни пациентов.

Применение нового метода – спектральной ОКТ-ангиографии позволяет осуществлять сканирование с выявлением кровотока в различных слоях сетчатки и сосудистой оболочки, тем самым обеспечивая формирование трехмерного представления о кровотоке. Изменяя положение уровня слоя EnFace сканирования, можно получить информацию о кровотоке в конкретном слое, необходимом для анализа. Уровень расположения слоя сканирования выставляется в четырех режимах (поверхностный сосудистый плексус, глубокий сосудистый плексус, наружные слои сетчатки, слой хориокапилляров). SSADA-алгоритм позволяет определять движение крови в сосудах сетчатки и хориоидеи, тем самым получая четкое представление о форме, размерах, структуре и локализации новообразованных сосудов. ОКТ ангиография является достоверным методом для выявления структуры неоваскулярной сети и подтипов неоваскуляризации – скрытой ХНВ, при котором новообразованные сосуды располагаются под пигментным эпителием и классической – с локализацией неоваскулярного комплекса над пигментным эпителием.

Оба исследования являются бесконтактными неинвазивными методиками, проводятся в диагностическом кабинете, в амбулаторных условиях. Экономический аспект данных методов диагностики, в основном, определяется стоимостью самого прибора.

Дополнительными комплексными методами исследования влажной формы ВМД являются ангиография глазного дна с внутривенным введением флюоресцеина и/или индоцианина зеленого.

ФАГ является основным исследованием, позволяющим подтвердить

наличие и уточнить локализацию неоваскулярной мембраны, что определяет лечебную тактику. Однако, ФАГ лишь в исключительных случаях обнаруживает питающий ствол и сосудистую сеть скрытой ХНВ.

Ангиография с индоцианином зеленым (ИАГ) применяется для диагностики скрытой ХНВ, ретинальной ангиоматозной пролиферации, идиопатической полиповидной хороидальной васкулопатии.

Ангиография является инвазивной методикой и связана с риском осложнений, проводится в диагностическом кабинете с обязательным наличием средств неотложной помощи, в амбулаторных условиях. Также необходимо помощь и участие процедурной медсестры.

Экономический аспект данного метода диагностики, в основном, определяется стоимостью самого прибора и красителя.

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

Метод ОКТ был разработан группой исследователей, возглавляемой профессором Карменом Пульяфито (Университет Tufts, Бостон и Офтальмологический Центр Новой Англии) в сотрудничестве со специалистами по физике и математике во главе с Джеймсом Фуджимото (Массачусетский Технологический Институт) в конце 80-х годов XX века. Суть ОКТ заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани.

ОКТ – ангиография – абсолютно новый метод – создание и апробация прибора относится к 2014 году. С 2015 году метод стал внедряться в клиническую практику Российской Федерации. ОКТ-ангиография «использует» собственный кровоток в качестве контраста для визуализации микроциркуляции крови, поэтому сосуды, по которым происходит ток крови, выделяются на снимках отдельным цветом, позволяя четко визуализировать структуру, форму, плотность, толщину и занимаемую площадь неоваскулярных сетей. Это особенно важно при определении активности ХНВ в динамике и на фоне лечения, диагностике скрытой ХНВ.

ОКТ и ОКТ-ангиография являются неинвазивными методами, не требующими внутривенного введения красителя, что исключает возможность развития осложнений и нежелательных побочных эффектов. Получение подобной информации при условии неинвазивности методики, возможности частого мониторинга, определяет необходимость широкого применения их в клинической практике.

В отличие от методик ОКТ, ангиография является принципиально отличным диагностическим методом. Она преодолела ранее недостижимый барьер и позволила изучать микроциркуляцию глаза *in vivo*.

В техническом аспекте их отличает инвазивность и свойства красителя. Флюоресцеин, введенный внутривенно, контрастирует сосуды переднего отдела глаза, хориоидеи и сетчатки, что можно зарегистрировать фотографически или при помощи сканирующего лазерного офтальмоскопа. При введении в кровь 80-85% флюоресцеина, он связывается с альбуминами плазмы. Было отмечено, что свободный флюоресцеин, не связанный с

протеинами плазмы, обладает гораздо большей способностью к флюоресценции, чем связанный. После внутривенного введения натриевой соли только 20% флюоресцеина находится в свободном состоянии. Именно эта фракция красителя и дает характерное свечение при облучении возбуждающим светом.

Индоцианин-зелёный имеет пики абсорбции и флюоресценции вблизи красного спектра. Он абсорбирует свет при 766 нм и испускает при 826 нм (флюоресцеин натрия абсорбирует свет при 485 нм и испускает при 520 нм). Большие длины волн при использовании индоцианин-зелёного лучше проникают в ПЭС или в субретинально расположенную кровь или серозную жидкость. Поэтому сосуды хориоидеи лучше видны при исследовании с индоцианин-зелёным, чем с флюоресцеином. Кроме того, в отличие от флюоресцеина, индоцианин-зелёный практически полностью связывается с белками и поэтому не даёт пропотевания из нормальных сосудов хориоидеи и хориоидальной неоваскуляризации. Краситель задерживается в субретинальной неоваскуляризации надолго. Ангиография с индоцианин-зелёным удобна для выявления субретинальной неоваскуляризации при наличии отслойки ПЭС, непрозрачной субретинальной жидкости или геморрагий. К сожалению, индоцианин-зелёный до настоящего времени не прошел регистрации в Министерстве здравоохранения и социального развития России и не имеет в нашей стране разрешения для легального использования.

Применение данных методов диагностики внесет большой вклад в развитие офтальмологии и ретинологии, приведет к улучшению качества диагностики пациентов с влажной формой ВМД, что позволит начать своевременное лечение, снизит продолжительность лечения, значительно улучшит прогноз заболевания и качество жизни у данной группы пациентов.

7. Описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются.

Риски от использования ОКТ и ОКТ-ангиографии не описаны, т.к. методики неинвазивны и бесконтактны. Сканирование глазного дна осуществляется по принципу сканирующего лазерного офтальмоскопа, что благоприятно в плане соблюдения эпидрежима. Это выгодно отличает процедуру от классической ангиографии, для проведения которой требуется внутривенное введение красителя, который является потенциально аллергенным и может вызывать аллергическую реакцию вплоть до анафилактического шока.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).

1. Jia Y, Tan O, Tokayer J et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710. doi:10.1364/oe.20.004710. IF= 3,49

2. Jia Y, Bailey S, Wilson D et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1435-1444. Idoi:10.1016/j.ophtha.2014.01.034. IF= 6,1
3. de Carlo T, BoniniFilho M, Chin A et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology*. 2015. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.029. IF= 6,1
4. Шаимов Т.Б, Панова И.Е., Шаимов Р.Б., Шаимов В.А., Шаимова Т.А., Фомин А.В. - ОКТ ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*, 2015 г. IF= 0.432

### III. Цели и задачи клинической апробации

#### 10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель – выделить совокупность методов комплексной диагностики влажной формы ВМД .

#### Задачи:

1. Получить дополнительную новую информацию об изменениях микрососудистого русла глазного яблока при влажной ВМД. Выделить показания, при которых применение данных методик наиболее информативно.
2. Провести оценку изменений микрососудистого русла при влажной ВМД в динамике с целью контроля эффективности проводимого лечения.
3. Обосновать внедрение диагностических методов в широкую клиническую практику офтальмологов России.

### IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных данных с помощью перечисленных выше диагностических методов подтверждена в ходе предварительных результатов (см. публикации) и по данным литературы.

12.1. В ходе клинической апробации всем пациентам будет проводиться ОКТ, ОКТ-ангиография, по показаниям - ФАГ и ИАГ. При необходимости, предполагается обследование в динамике в ряде клинических случаев.

12.2. Исследования планируется провести больным с влажной формой ВМД (первичным и повторным после проведенного ранее лечения) с целью выявления микрососудистых изменений в тканях глаза. При необходимости, планируется проведение исследований в динамике после проведенного лечения (через 1 месяц) для оценки его эффективности и уточнения дальнейшей тактики ведения пациента.

12.3. Методика исследования заключается в следующем:

1) При ОКТ и ОКТ ангиографии специальной подготовки пациента не требуется. Проводится инструктаж пациента о необходимости фиксировать взгляд на метке в процессе исследования. При ангиографии до исследования пациенту разъясняются цель проведения исследования, порядок проведения, возможные побочные явления (возникновение тошноты у 5% пациентов в ходе исследования, жёлтое окрашивание кожи и мочи в течение следующего дня при ФАГ), уточняется аллергологический анамнез. Пациент подписывает информированное согласие. Проводится внутрикожная проба на флюоресцеин. При отрицательном результате пробы выполняется исследование.

2) Пациент устанавливает голову на подбородник.

3) Пациент фиксирует взгляд на метке, проводится наведение и фокусировка прибора на участок глазного дна пациента.

4) Проводится сканирование тканей глазного дна согласно выбранной программы сканирования.

Прибор был разработан в соответствии с требованиями техники безопасности, соответствующими международным нормативным требованиям. В изделии нет опасных химических материалов.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации различна и определяется исходной тяжестью клинической картины заболевания. Возможно однократное исследование с последующим выбором тактики ведения пациента. При необходимости, проводится мониторинг глазного статуса, повторное исследование ОКТ-ангиография проводится через 1 месяц для уточнения изменений микрососудистого русла и корректировки дальнейшей тактики лечения.

12.6. 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:

ФИО пациента, возраст, пол, дата исследования, вид исследования, название прибора, режим сканирования, описание полученных результатов сканирования.

#### V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

##### 13. Критерии включения и пациентов.

Критериями включения пациентов являются:

- 1) различная патология глазного дна,
- 2) согласие пациентов на проведение исследования.

##### 14. Критерии не включения пациентов.

- 1) отказ пациента от исследования
- 2) непрозрачные оптические среды глаза, при которых невозможна хорошая визуализация, что делает исследование неинформативным

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода) - отсутствуют.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Амбулаторная специализированная медицинская помощь, профиль - офтальмология.

17. Названия медицинских услуг (работ) согласно лицензии на медицинскую деятельность – оптическая когерентная томография.

18. Названия лекарственных препаратов, их дозировки, частота приема, пути/способы введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами (с указанием номера государственной регистрации);

<i>Медикаменты</i>	<i>Кол-во</i>	<i>Сумма, руб.</i>
Проксиметакаин 0,5% фл 15мл	1	19,77
р-р Атропина сульфата 0,1%-1мл №10	1	2,08
Эпинефрин 0,1% р-р 1,0 №5	1	12,36
Тропикамид+Фенилэфрин гл.капли 5 мл	1	554,18
Циклопентолат гл.капли 1% 5 мл	1	524,59
Флуоресцеин натрия 100мг/мл 5 мл №10	1	231,51
Индоцианин зелёный лиоф.25мг флак №5	1	10 620,00
Вода для инъекций 5,0 №10	2	5,41
Пиклоксидин гл.капли 0,05% -10 мл	1	443,74
Карбомер гл.гель 0,2% 10,0	1	235,73
Хлоропирамин амп.20мг/мл 1 мл №5	1	27,94
Дифенгидрамин. амп 1% -1мл №9	1	2,52
Дексаметазон 4мг 1мл №25	1	8,28
<i>Расходные материалы</i>		
Салфетки 45 * 29 №5х2	1	24,65
Фиксирующий пластырь 2,5см*9,1м	1	4,93
Шприц 5мл	2	7,60
Шприц 10 мл	1	8,46
Катетер для внутривенных инъекций	1	48,00
Спиртовые салфетки антисептические №1	10	44,00
Ламинированные салфетки70*100	1	130,68
Простыня стерильная 150х175см	1	52,25
Перчатки нитрил б/п н/ст	2	36,96
Перчатки стерильные 1 пара	2	137,84
Бахилы хирургические 150 мм пл 42 стерил.	4	55,44
Шапочки одноразовые №2000	4	8,80
Маска 3-х слойная №100	4	4,80

Вид медицинской помощи – спектральная оптическая когерентная



томография с режимом ангиографии.

#### VII. Оценка эффективности

##### 19. Перечень параметров эффективности.

Выявление микрососудистых изменений, характерных для различных заболеваний глазного дна. Уточнение диагноза и разработка тактики ведения пациента.

20. Перечень критериев дополнительной ценности: экономия времени обследования пациента, экономия трудозатрат медицинского персонала, расходных материалов.

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

В день исследования осуществляется интерпретация результатов и выдача заключения.

#### VIII. Статистика

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

Все данные о пациенте, результаты сканирования будут архивированы и обработаны. Обработка результатов будут проводиться с использованием пакетов статистических программ.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

Число пациентов не менее 50-60 человек для корректной статистической обработки полученных данных и оценки информативности метода исследования.

#### IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Базовое офтальмологическое обследование в ВКПО	1	2 000,00
Консультация профессора, доктора медицинских наук, руководителя отдела	0,1	300,00
Консультация кандидата медицинских наук	1,9	2 850,00
Биохимический анализ крови для госпитализации (АСТ; АЛТ; ЩФ; билирубин; холестерин; креатинин; мочевины; общий белок; глюкоза) [Анализ крови]	0,8	712,00
Общий холестерин [Анализ крови]	0,8	144,00
а-холестерин (HDL) [Анализ крови]	0,8	144,00

Триглицериды [Анализы крови]	0,8	120,00
Комплекс 1 - определение антител ко всем возбудителям [Иммунологические исследования]	0,5	2 250,00
Индицианиновая ангиография (ИАГ)	0,5	11 429,00
Флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ)	0,5	3 000,00
Оптическая когерентная томография (ОКТ)	2	4 400,00
Всего:		27 349,00

Расчеты носят ориентировочный характер.

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

ФИО пациента	
Пол	
Возраст	
Домашний адрес, телефон	
Дата исследования	
Вид исследования	
Название прибора	
Режим сканирования	
Медицинское заключение	

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 6 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.

Директор ФГБУ «МНИИ ГБ  
им.Гельмгольца», д.м.н., профессор



В.В. Нероев