

**Протокол клинической аprobации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № _____

Дата «____» августа 2015 г.

I. Паспортная часть

- 1. Название аprobируемого метода профилактики, диагностики лечения и реабилитации (далее – метод).** Персонифицированный подход к лечению пациенток с аплазией влагалища с использованием новых хирургических технологий.
- 2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической аprobации):** ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
- 3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической аprobации.**
 - Адамян Лейла Владимировна – академик РАН, профессор, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России
 - Макиян Зограб Николаевич - д.м.н., старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
 - Бобкова Марина Викторовна – кандидат медицинских наук, врач отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (МРКХ синдром) (врожденный порок развития женских половых органов, при котором нарушено формирование внутренних женских половых органов, вследствие чего отсутствуют (аплазия) матка и влагалище) встречается с частотой 1 на 4000-5000 новорожденных детей женского пола (GellJ.S., 2003, Guerrier D. 2006, Morce IK. Et al. 2007). Единственным средством лечения отсутствия влагалища является кольпопоэз (создание искусственного влагалища) (Адамян Л.В, Кулаков В.И., Хашукоева А.З. 1998, Стрижакова М.А. 2005). В настоящее время существует множество хирургических методов создания искусственного неовлагалища, что свидетельствует об отсутствии идеального способа выполнения такой операции. Оптимальными показателями эффективности создания неовлагалища являются минимальная травматичность, быстрота и простота выполнения операции, функциональная адаптация и качество сексуальной жизни. Известной является хирургическая методика брюшинного кольпопоэза - операция С.Н. Давыдова, который впервые в 1969г. описал свою методику операции, произведенную у 30 пациенток. В первоначальном варианте операция выполнялась путем чревосечения в 3 этапа. Модификация данной методики предложена Л.В. Адамян, при которой производится идентификация свободной и подвижной части брюшины малого таза, и создание купола неовлагалища лапароскопическим доступом с параллельным выполнением тоннелирования между уретрой, мочевым пузырем и прямой кишкой со стороны промежности.

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

Разработан новый хирургический метод лечения аплазии влагалища с проведением брюшинного кольпопоэза лапароскопическим доступом.

Создание искусственного неовлагалища позволяет восстановить сексуальную функцию у пациенток с врожденной аплазией матки и влагалища.

Применение предлагаемого метода позволит снизить экономические затраты на лечение больных с аплазией влагалища, так как будет уменьшена длительность пребывания больных в стационаре и сокращена продолжительность операции за счет лапароскопического доступа. Длительность операции при традиционном кольпопоэзе в среднем составляет 98 мин, при кольпопоэзе с лапароскопической ассистенцией - 25-45 мин. Послеоперационный койко-день при традиционном кольпопоэзе составляет 13,4 койко-дней, при кольпопоэзе с лапароскопической ассистенцией - 5-7 дней.

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

В рамках протокола клинической апробации предлагается лечение аплазии влагалища с помощью операции брюшинного кольпопоэза. Разработанный способ операции позволяет провести хирургическое вмешательство одним этапом лапароскопическим доступом, обеспечивающим проведение операции под контролем зрения в пределах видимости окружающих тканей. Данный метод обеспечивает щадящий подход в отношении тканей и органов, окружающих создаваемый туннель неовлагалища, и минимизирует возможные ранения соседних органов и послеоперационные осложнения, связанные с чрезмерным травмированием окружающих тканей. Он позволяет создать влагалище достаточной глубины, не требуя последующей длительной разработки с использованием кольпэлонгаторов. Неовлагалище создается из собственной ткани организма - брюшины малого таза, что предполагает адекватное увлажнение, отсутствие неприятного запаха, волосяных фолликулов, гарантирует эластичность и хороший косметический эффект, предполагает короткий период послеоперационного восстановления до возможного начала половой жизни.

Кольпопоэз из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией имеет следующие преимущества:

- лапароскопия позволяет определить наиболее подвижную часть тазовой брюшины, дает возможность определить направление создания канала, что является профилактикой травмы мочевого пузыря и прямой кишки,
- создание купола неовлагалища эндоскопическим доступом позволяет подшиватьrudиментарные мышечные валики, расположенные высоко пристеноочно, что способствует значительному укреплению формируемого купола неовлагалища,
- визуальный контроль наложения швов при формировании купола неовлагалища предупреждает ранение соседних органов, возникновение трофических нарушений и прорезывание швов.

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

Потенциальные риски для пациенток, включенных в протокол клинической аprobации, связаны с анестезиологическим пособием, а также осложнениями оперативного вмешательства: возможным ранением органов малого таза, тканей и магистральных сосудов. Также возможен негативный исход лечения - достижение длины сформированного неовлагалища менее 6,9 см, отсутствие снижения болевого порога.

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

- McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review . Int Urogynecol J 2013 (ИФ= 2,161).

- Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38:52–56 (ИФ= 3,141).
- McVearry E, Warner WB. Use of physical therapy to augment dilator treatment for vaginal agenesis. Female Pelvic Medicine Reconstructive Surgery 2011;17(3):153-156 (ИФ= 0,93).
- Адамян Л.В. и соавт. Новый способ операции брюшинного кольпопоэза, выполняемого для хирургической коррекции порока развития внутренних половых органов – аплазии влагалища и матки: заявка на патент №2015119396 РФ; заявлено 25.05.2015 г.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической аprobации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической аprobации, GCP, приказом Минздрава России от 01.11.2012 N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической аprobации

10. Детальное описание целей и задач клинической аprobации

Цель настоящего протокола: повысить эффективность лечения пациенток с аплазией влагалища.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **основные задачи:**

1. Повысить клиническую эффективность одноэтапного кольпопоэза лапароскопическим доступом с учетом оценки качества сексуальной жизни пациентки.
2. Рассчитать клинико-экономическую эффективность нового способа лечения аплазии влагалища.

3. На основании полученных данных представить клинический протокол ведения пациенток с аплазией влагалища.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Полученные данные обладают низкой степенью достоверности (уровень доказательности 4D вследствие небольшого объема выборки, несравнительного обсервационного дизайна исследования ввиду уникальности изучаемого контингента больных).

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

- длина сформированного неовлагалища
- параметры качества жизни пациентки до и после операции
- клинико-экономическая эффективность предложенного метода терапии

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

Визит 1. Отборочный этап и включение в протокол клинической апробации. Пациентки, подписавшие форму информированного согласия, будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в исследовании.

Визит 2. Стационарный этап обследования и лечения. Всем пациенткам с аплазией влагалища будет проведено обследование:

- определение степени физического и полового развития (по Таннеру);
- гинекологический осмотр: длина влагалищной ямки, прирост длины во время лечения, анатомо-топографические особенности;

- определение гормонального статуса (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, пролактин, кортизол, АМГ);
- ультразвуковое исследование органов малого таза, УЗИ почек и надпочечников;
- оценка по шкале самооценки уровня тревожности (тест Спилбергера-Ханина, 1985 г.);
- оценка болевого синдрома по шкале ВАШ;
- оценка по визуально-цифровой шкале (от 0 до 10 баллов) самооценки болевого синдрома.

Проведение кольпоэлонгации или кольпопоэза.

Визит 4-6 . Амбулаторный прием через 3,6 и 12 месяцев. Измерение длины неовлагалища. Позитивный критерий лечения – достижение физиологичной длины сформированного неовлагалища – 7,0 – 8,0 см (Гайворонский И.В. Нормальная анатомия человека, 2001г., Привес М.Г. Анатомия человека, 1985 г.), уменьшение болевого порога по шкале ВАШ, увеличение бальной динамики благоприятного состояния по шкале САН.

Протокол клинической апробации предусматривает выполнение хирургического вмешательства с лапароскопической ассистенцией и последующее динамическое наблюдение в амбулаторных условиях на протяжении 12 месяцев.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Одноэтапный кольпопоэз из тазовой брюшины лапароскопическим доступом осуществляется следующим образом. После наложения пневмoperitoneума и введения центрального троакара со стороны промежности во влагалище вводится шаровидный наконечник, благодаря которому урогенитальная диафрагма и брюшина выпячиваются в малый таз. При лапароскопическом доступе на растянутой брюшине (на наконечнике) накладываются 2 провизорных шва, отступя спереди от границы с мочевым пузырем и сзади от границы с прямой кишкой. Монополярной иглой производится послойный разрез между

наложенными швами с рассечением брюшины, предбрюшинной клетчатки, урогенитальной диафрагмы и слизистой нижней трети влагалища с целью создания туннеля между мочевым пузырем и прямой кишкой. Края разреза брюшины подшиваются к слизистой нижней трети влагалища отдельными викриловыми швами лапароскопическим доступом. В образованный туннель вводится тугой тампон, смоченный стерильным вазелиновым маслом, устанавливается катетер Фолея в мочевой пузырь. Купол влагалища формируется наложением кисетного PDS шва на брюшину малого таза над дном мочевого пузыря, по боковым стенкам малого таза, с прошиванием мышечныхrudиментов матки и серозного покрова прямой кишки.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации - 12 месяцев. В протокол клинической апробации предполагается включить 105 пациенток с аплазией влагалища (15 пациенток в 2015 г., 45 пациенток в 2016 г. и 45 пациенток в 2017 г.).

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

- Соглашение и подпись информированного согласия
- Идентифицирующая информация о пациентке, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии

- Дата и время визитов и обследований, включая описание физикального обследования
- Жизненно важные показатели, рост, масса тела
- Лабораторные отчеты
- Нежелательные явления и наблюдение за ними
- Шкала самооценки уровня тревожности
- Анкетирование по методике САН.
- Визуально-цифровая шкала (от 0 до 10 баллов) для самооценки болевого синдрома
- График прироста длины неовлагалища

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической аprobации

13. Критерии включения в исследование:

Наличие аплазии влагалища при нефункционирующей матке (или после оперативного удаленияrudиментарной функционирующей матки).

14. Критерии невключения пациентов: несоответствие критериям включения.

15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания прекращения применения аprobируемого метода):

Пациенты исключаются из исследования в случае отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в протоколе клинической аprobации.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи – оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации.

Форма – плановая медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно, амбулаторно в зависимости от этапа клинической аprobации.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

В рамках клинической аprobации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 года №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови	1
Исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови	1
Исследование эстрадиола в сыворотке крови	1
Исследование уровня пролактина в сыворотке крови	1
Исследование уровня кортизола в сыворотке крови	1
Определение уровня антимюллерова гормона в крови	1
Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов в гинекологии	1
Определение группы крови	1
Определение резус-фактора	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Анализ крови клинический (без СОЭ)	1
Общий анализ мочи	1
УЗ-исследование гинекологических пациентов	1
УЗ-исследование почек и надпочечников	1
УЗ-исследование органов брюшной полости	1
МРТ органов малого таза для планирования хирургического лечения	1
Электрокардиография	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	4
Консультация врача - психотерапевта	1
Консультация врача - анестезиолога	1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Эндотрахеальный наркоз	1
Кольцоизодиа из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией	1
Лапароскопическое удаление рудиментарной матки при замкнутой функционирующей рудиментарной матке (двуогая матка с замкнутым функционирующим рудиментарным рогом)	1

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	10±3

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Катетер для анестезиологии и реанимации однократного применения	1±1
Катетер для внутривенных вливаний	1±1
Катетер дренажный хирургический	1±1
Катетер подключичный	1±1
Катетер центральный венозный однократного применения	1±1
Клемма для кровеносных сосудов	1±1
Система (устройство) для внутривенных вливаний	1±1
Системы (устройство) для переливания крови и растворов	1±1
Трубка интубационная	1±1
Трубка эндотрахеальная	1±1
Фильтр воздушный	1±1
Шланг для ИВЛ	1±1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Электроды для электрохирургических операций, одноразовые	1±1
Электрокоагулятор (коагулятор) хирургический, микрохирургический	1
Оксигенатор	1
Игла атравматическая хирургическая	20
Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	1
Гель электродный	1±1
Катетер уретральный	1
Катетер мочеточниковый	1±1
Шприц медицинский инъекционный однократного применения	50
Канюля внутривенная, однократного применения	5
Зонд желудочный	1±1
Спираль для эмболизации сосудов	1±1
Бинт марлевый	10
Салфетка стерильная	14
Бинт эластичный иммобилизирующий	2
Пеленка однократного применения	10
Перчатки хирургические однократного применения	14
Катетер для внутривенных вливаний однократного применения	5
Набор биопсийный	1
Клинов ларингоскопический	1±1
Салфетки гигиенические	14

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
Крем эстриол	г		
Пропофол	мг	300	300
Фентанил	мг	0,05	0,05

Кетамин	МГ	50	50
---------	----	----	----

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности:

- Достижение длины неовлагалища не менее 7,0 см.
- Улучшение параметров качества жизни пациентки после операции
- Повышение клинико-экономической эффективности лечения аплазии влагалища

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

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

- Измерение длины неовлагалища с помощью пальцевого обследования и линейки, после кольпопозза, с регистрацией длины в карте стационарного пациента.
- Оценка болевого синдрома и качества жизни с помощью анкетирования.
- Клинико-экономический анализ эффективности с помощью метода анализа принятия решений (Decision analysis).

VII. Статистика

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

Будут использованы методы параметрической и непараметрической статистики, многофакторный анализ в виде логистической регрессии, клинико-экономический анализ. Различия между статистическими величинами будут считаться статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

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

В исследование предполагается включить 105 пациенток с аплазией влагалища (15 пациенток в 2015 г., 45 пациенток в 2016 г. и 45 пациенток в 2017 г.). Объем выборки не рассчитывается в виду уникальности включенных в исследование пациенток.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при аprobации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводился в соответствии с приказом Минздрава России.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации

Общая стоимость аprobации метода в одном случае составляет 186,2 тыс. руб. Планируемое количество случаев аprobации – 105.

Общая стоимость аprobации составит 19 551 тыс. руб., в том числе в 2015 году – 15 пациентов на сумму 2793 тыс. руб., в 2016 году – 45 пациентов на сумму 8379 тыс. руб., в 2017 году – 45 пациентов на сумму 8379 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	85,3
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантны, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	72,6
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	28,4
		186,2

Директор

«14» августа 2015 г.

Г.Т. Сухих

