

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru secretariat@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации негормональной коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома с помощью фракционного лазерного фототермолиза, у женщин, перенесших гормонозависимый рак молочной железы.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	120

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 16 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

« _____ » _____ 2019 г.
М.П.



Г.Г. Сухих

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____
Дата " ____ " _____ 2019г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации негормональной коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома с помощью фракционного лазерного фототермолиза, у женщин, перенесших гормонозависимый рак молочной железы.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4 к.4

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

- Аполихина Инна Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

- Родионов Валерий Витальевич – доктор медицинских наук, руководитель отделения патологии молочной железы, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

- Бычкова Анастасия Евгеньевна, врач акушер-гинеколог, физиотерапевт отделения Эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

II. Обоснование клинической апробации метода.
4. Аннотация метода.

Рак молочной железы – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в РФ (код МКБ С50). В 2015 году зарегистрировано 66366 новых случаев, что составляет 20,8% от всех злокачественных заболеваний (ЗНО). Средний возраст заболевших составил 61,2 года. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,8% за

последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ составляет 5,4% при продолжительности жизни 74 года.

В структуре смертности женского населенияот ЗНО РМЖ, также находится на первом месте, составляя 17,0%.

У пациенток перенесших РМЖ развивается генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУСМ) - это симптомокомплекс, возникающий на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов, клиническими проявлениями являются сухость и зуд во влагалище, рецидивирующие выделения, диспареуния, контактные кровянистые выделения. Со стороны мочеполовых путей: цисталгия, учащенное мочеиспускание, ноктурия, никтурия, недержание мочи. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. При ГУСМ сначала на фоне дефицита эстрогенов происходят изменения слизистой влагалища и вульвы (из-за большей концентрации рецепторов к эстрогенам в слизистой вульвы и влагалища и, следовательно, большей чувствительности к ним), затем – в слизистой уретры и нижней трети мочевого пузыря (треугольнике Льево).

Применение гормонотерапии улучшает состояние слизистой мочеполового тракта, но учитывая, что у части пациенток РМЖ является Эстроген-рецептор позитивным, назначение гормонотерапии противопоказано. Кроме того, в отношении пациенток перенесших РМЖ, проводится химиотерапия, гормональная и лучевая терапия, которая может усугубить симптоматику вульвовагинальной атрофии. К негормональной коррекции данного состояния относится применение лубрикантов на водной основе, но это является кратковременным эффектом. Поэтому предоставляется рациональным внедрение в России, микроабляционного СО₂ лазера для восстановления вагинального эпителия. Механизм действия фракционного лазерного фототермолиза заключается в активации белков теплового шока, которые в свою очередь задействуют факторы роста, стимулируя повышение уровня кислотных мукополисахаридов в базовом матриксе, а также происходит увеличение содержания гликогена в клетках вагинального эпителия, тем самым увеличивая толщину вагинального эпителия. Кроме того, было установлено, что после проведения курса лазеротерапии происходит увеличение уровня лактобактерий и снижается уровень рН влагалища. Нормальное состояние влагалища зависит от баланса ряда факторов, среди которых местный иммунитет и микробиом пациентки имеют основное значение. В частности, состав микробиома меняется в период менопаузы, при этом он подвергается дополнительному воздействию у пациенток, перенесших РМЖ, что в свою очередь могут быть одним из факторов развития ГУСМ. Уровни цитокинов в шеечно-вагинальном лаваже положительно коррелируется с гистопатологическими показателями и клиническими проявлениями вагинального воспаления, а также что эстрогены влияют на активность цитокинов в половых путях.

Предложенный в клинической апробации метод заключается в использовании комплексного метода негормональной коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома с использованием

фракционного CO₂ лазера у пациенток, перенесших гормонозависимый рак молочной железы [1,7]. Тип метода – консервативное лечение с применением лазерных технологий. Метод сравнения – негормональная коррекция ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ, без использования лазеротерапии.

Вследствие вышеизложенного, имеется необходимость подтверждения клинико – экономической эффективности метода негормональной коррекции вульвовагинальной атрофии с использованием фракционного CO₂ лазера для лечения ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ.

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

В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Так в 2015 году этот показатель составил 69,5%, тогда как 10 лет назад равнялся 61,8%. Летальность в течение первого года после установки диагноза снижается в течение десяти лет с 10,9% в 2005 году до 6,6 в 2015. Доля женщин, состоящих на учете 5 и более лет, составляет 59,8%.

Поскольку данной проблемой страдают социально активные женщины, представляется целесообразным поиск эффективного негормонального лечения ГУСМ у пациенток с гормонозависимым РМЖ.

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

Золотым стандартом в коррекции ГУСМ, является применение ЗГТ, но пациенток с РМЖ это не применимо.

Новизна метода заключается в апробации принципиально нового комплексного метода лечения генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин, перенесших гормонозависимый РМЖ, с использованием фракционного CO₂ лазера и методов комплексной реабилитации пациенток.

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

Потенциальные риски проведения процедур воздействия углекислотным CO₂ лазером на слизистую влагалища связаны с развитием вагинита, уретрита, цистита (описаны единичные случаи, их можно избежать при проведении комплексного обследования перед процедурой), высыпанием остроконечных кондиломы (ранее в литературе не описано, нами при применении в лечении данного лазера был зарегистрирован 1 случай, внесены рекомендации по до обследованию перед процедурой). Для исключения реализации рисков перед лечением CO₂ лазером проводится обследование, включающее исследование мазка на флору с определением степени чистоты, PAP-test, ВПЧ-тест количественный с определением вирусной нагрузки со поверхности слизистой влагалища, УЗИ органов

малого таза, общий анализ мочи (при циститах в анамнезе – посев мочи), кровь на RW, ВИЧ, HBsAg, a-HCV, клинический анализ крови и глюкоза крови. Также возможны, осложнения в виде ожога слизистой, но учитывая разработанные четкие параметры воздействия CO₂ лазера, это является исключением.

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).

Список литературы:

1. Аполихина И.А., Назимова Е.М. Применение микроаблятивного фракционного CO₂ лазерного фототермолиза для коррекции возраст-ассоциированных процессов вульвовагинальной области // Журнал «Медицинский совет» - № 7 - 2019г. - С.8-12.
2. Vaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists, <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.05.008>
3. Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study, <https://www.dekalaser.com/pdf/MLT-Scientific-Literature-Collection-ENG-Rev-6.2.pdf>
4. Topical treatment of vaginal dryness with a non-hormonal cream in women undergoing breast cancer treatment - An open prospective multicenter study.
5. Клинические рекомендации РМЖ, Ассоциация онкологов России, 2017г;
6. Подбородок ЗП, Тринкаус м, Симмонс с, Флинн с, Dranitsaris г, Боливар Р и соавт. Распространенность и выраженность урогенитальных симптомов у женщин в постменопаузе, получавших эндокринной терапии рака молочной железы. Клинические рака молочной железы. 2009;9(2):108-17. Epub 2009/05/13. 10.3816 / CVC.2009.n.020 .
7. Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Одинокова В.А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике. Журнал «Акушерство и гинекология» № 11, 2014, г. Москва, стр. 17-22 (ИФ=0,617).
8. Apolikhina I., Gorbunova E², Schegolev A², Dubova E², Sukhikh G¹ « Laser technologies in treatment of pelvic floor dysfunctions in women» Тезисы Ежегодного Конгресса Международного Общества по недержанию мочи, Рио де Жанейро, Бразилия. 20– 24 октября 2014 г.
9. Fistonc, I. Laser vaginal tightening for sexual dysfunction / I. Fistonc, M. Manestar, D. Perovic, I. Sorta-Bilajac Turina et al.// Climacteric. –2011. – №14. – P.80-85. (Impact Factor: 2,264)
10. The effect of microablative fractional CO₂ laser on vaginal flora of postmenopausal women. Athanasiou S. et al. Climacteric. 2016 Oct; 19(5):512-8. Epub 2016 Aug 24.

11. Stefano S. Stavros A. Massimo C. The use of pulsed CO₂ lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. Curr Opin Obstet Gynecol 2015; 27;:504-508.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом Минздрава России от 10.07.2019г. №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и другими утвержденными нормативными актами. Все участники исследования будут в полной степени проинформированы об исследовании в тех терминах, которые они способны понять. До начала исследования участница должна подписать форму информированного согласия. Информированное согласие также будет подписано врачом-исследователем. Пациентка вправе отказаться от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода использования фракционного CO₂ лазера для лечения ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ для подтверждения его клинико – экономической эффективности и безопасности.

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода использования фракционного CO₂ лазера для лечения ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ и метода сравнения с использованием комплекса мероприятий коррекции ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ без использования лазеротерапии.
2. Сравнить клиническую эффективность метода использования фракционного CO₂ лазера для лечения ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ и метода сравнения с использованием комплекса мероприятий коррекции ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ без использования лазеротерапии.

3. Сравнить клинико - экономическую эффективность метода использования фракционного CO₂ лазера для лечения ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ и метода сравнения с использованием комплекса мероприятий коррекции ГУСМ у пациенток, перенесших гормонозависимый РМЖ без использования лазеротерапии.
4. Улучшить качество жизни и сексуальной функции у больных РМЖ.

Задачи в области оценки безопасности и переносимости: получение данных о безопасности и переносимости посредством регистрации нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, в течении всего периода исследования. Помимо этого, будут регистрироваться показатели жизненно важных функций, результаты физикального обследования и лабораторных анализов. Кроме того, будут учитываться симптомы ГУСМ индекс созревания вагинального эпителия.

IV. Дизайн клинического исследования

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

Лечение углекислотным CO₂ лазером широко используется в гинекологии, дерматологии, косметологии, стоматологии и других отраслях медицины.

CO₂ лазер - это углекислотный лазер с длинной волны 10 600 нм., хромофором является вода. Особенность данного воздействия в инновационном импульсе D-pulse - единственный лазерный импульс, специально разработанный для работы по слизистой оболочке влагалища. Эндовагинальная насадка распределяет энергию импульса бережно и с высокой точностью в каждую микроточку ткани. Лазерный луч, воздействуя на стенки влагалища и вульву, оказывает одновременно многоточечный микроаблативный и коагулятивный эффекты, с точно контролируемым повышением температуры, что исключает опасность возникновения некроза ткани. Таким образом, применение фракционного CO₂ лазера для воздействия на слизистую влагалища обусловлено неинвазивностью данного метода лечения и фототермическим эффектом, обусловленным длиной волны (10 600 нм) и отсутствием абляционного воздействия данного вида лазера на ткани, что обеспечивает безопасность проводимого лечения. Данная методика в феврале 2015 года одобрена FDA (США) для применения на слизистой влагалища и вульвы у женщин в лечении ГУСМ.

Механизм стимуляции неоколлагенеза при воздействии лазером связана с образованием белков теплового шока при прогревании слизистой влагалища, формированием асептического воспаления и стимуляцией образования фибробластов в слизистой и подслизистых структурах влагалища. В результате воздействия CO₂ лазером в тканях стенок влагалища происходит увеличение количества и активности фибробластов, повышение плотности соединительной ткани, снижение скорости деградации коллагена в соединительной ткани, повышение интенсивности неоангиогенеза.

12. Описание дизайна клинической апробации.

12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ход клинической апробации:

- оценка качества жизни по опроснику – (BREF, SF-36)
- оценка степени тяжести климактерического синдрома по модифицированному менопаузальному (ММИ) с диагностикой степени вульвовагинальной атрофии;
- оценка качества половой жизни по опроснику (анкеты PIS-Q-12 и ИЖСФ).
- Индекс вагинального здоровья.
- Индекс созревания вагинального эпителия.

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

Дизайн клинической апробации.

Группа 1(группа метода) – пациентки в возрасте 18 – 65 лет, перенесшие гормонозависимый РМЖ на сроке 12 мес. и более после специализированного лечения при отсутствии прогрессирования и наличии симптомов генитоуринарного синдрома, которым проводится 3 сеанса процедуры фракционного СО₂ лазера.

Группа 2(группа сравнения) – пациентки в возрасте 18 – 65 лет, перенесшие гормонозависимый РМЖ на сроке 12 мес. и более после специализированного лечения при отсутствии прогрессирования и наличии симптомов генитоуринарного синдрома, которые получают стандартное лечение без использования фракционного СО₂ лазера.

Исследование будет проводиться в два этапа:

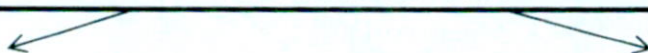
I этап – отбор и включение пациенток в исследование. Отбор пациенток будет проводиться на плановом приеме акушер – гинеколога и маммолога, оценка результатов рутинных исследований.

II этап – через 14 дней, после включения пациенток в исследование, проведение оценки данных в ходе рутинного обследования женщин.

III, IV, V этапом – проведение негормонального лечения вульвовагинальной атрофии при помощи фракционного СО₂ лазера, с предварительным заполнением анкет перед проведением манипуляции.

VI этап – через 12 месяцев после окончания курса лечения, проведение и оценка полученных данных.

Пациентки в возрасте 18 – 65 лет, перенесшие гормонозависимый РМЖ на сроке 12 мес. и более после специализированного лечения при отсутствии прогрессирования и наличии симптомов генитоуринарного синдрома (n=170)



120 пациенток

Группа метода (пациентки в возрасте 18 – 65 лет, перенесшие гормонозависимый РМЖ на сроке 12 мес. и более после специализированного лечения при отсутствии прогрессирования и наличии симптомов генитоуринарного синдрома, которым проводится 3 сеанса процедуры фракционного CO₂ лазера)

50 пациенток

Группа сравнения (пациентки в возрасте 18 – 65 лет, перенесшие гормонозависимый РМЖ на сроке 12 мес. и более после специализированного лечения при отсутствии прогрессирования и наличии симптомов генитоуринарного синдрома, которые получают стандартное лечение без использования фракционного CO₂ лазера)

Визит 1

Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в клиническую апробацию

Визит 2

Воздействие фракционным углекислотным (CO₂) лазером на область вульвы и промежности

Визит 3

Воздействие фракционным углекислотным (CO₂) лазером на область вульвы и промежности

Визит 4

Воздействие фракционным углекислотным (CO₂) лазером на область вульвы и промежности

Визит 6

Осмотр врача акушера – гинеколога через 12 месяцев

Завершение исследования

Анализ результатов

График проведения исследования:

Вид медицинской помощи	Визит					
	1 1 день	2 Через 14 дней	3 Через 28 + (3 дня) после 1 процедуры	4 Через 56 + (3 дня) после 2 процедуры	5 Через 84 + (3 дня) после 3 процедуры	6 Через 365 дней после 1 процедуры
Клинико -лабораторное и инструментальное обследование	X					X

Диагностика степени выраженности ГУСМ, оценка качества жизни		X	X	X	X	X
Воздействие фракционным CO ₂ лазером		X	X	X		
Динамическое наблюдение		X	X	X	X	X

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению.

После клинико-anamnestического и стандартного лабораторного обследования, получения информированного согласия пациентки проводится процедура лазерного воздействия. Протокол проведения воздействия фракционным CO₂-лазером после аппликационной анестезии (25 мг прилокаин+25 мг лидокаина).

Режимы (Мощность\Время излучения \Интервал\Smart Stak2 \Режим D - pulse) : интравагинально - 30\1000\1000\2\DP, на слизистую преддверия влагалища - 30\1000\1000\2\DP, на слизистую вульвы - 30\1000\1000\2\DP, на область вульвы - 20\1000\1000\2\DP, на кожу промежности - 20\1000\1000\2\DP.

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

Участие пациента в клинической апробации начинается с подписания информированного согласия и этапа включения пациенток и продолжается 12 месяцев после проведения 1 лазерного воздействия. Срок набора пациентов составит 3 года. Срок наблюдения за 1 пациентом составляет 1 год.

Планируемое количество пациентов – 120 человек: 2019г. – 40 чел., 2020г. – 40 чел., 2021г. – 40 чел.

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.

- анамнестические данные, антропометрические данные, медицинский анамнез;
- дата и время визитов;
- опросники заполненные пациенткой
- данные гинекологического осмотра
- результаты клинико-лабораторных показателей
- оценка нежелательных явлений

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

13. Критерии включения пациентов:

1. Возраст пациенток от 18 до 65 лет.
2. Перенесенный гормонозависимый РМЖ на сроке 12 мес. и более после специализированного лечения при отсутствии прогрессирования.
3. Генитоуринарный менопаузальный синдром (сухость и зуд во влагалище, рецидивирующие выделения, диспареуния, контактные кровянистые выделения). Со стороны мочеполовых путей: цисталгия, учащенное мочеиспускание, ноктурия, никтурия, недержание мочи. Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей.
4. Информированное согласие на участие в исследовании;

14. Критерии не включения пациентов.

1. Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (приказ №433 н):
 - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
 - б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
 - в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
 - г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
2. Онкологические заболевания в период лечения, в срок до 12 месяцев наблюдения, на любых сроках наблюдения при наличии прогрессирования.
3. Тяжелая соматическая патология;
4. Острая фаза и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний;

5. Любое клиническое состояние, которое по мнению врача, не позволит безопасно выполнять протокол апробации.

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

- ургентная терапевтическая/или хирургическая ситуация.
- отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны пациентки;
- желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании;
- нарушение пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу исследования, предъявляемых со стороны организаторов исследований

- исследователь имеет право прекратить участие пациентки в исследовании в любое время, если он посчитает, что это необходимо в ее интересах. Форма завершения исследования должна быть заполнена для всех пациенток, включенных в исследование (то есть, подписавших Форму информированного согласия). Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия в исследовании должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

В случае преждевременного прекращения участия пациентки в исследовании основная причина прекращения участия в исследовании должна быть указана согласно следующим определениям:

- ✓ потеря для последующего наблюдения: пациентка не наносит плановые визиты в исследовательский центр и не отвечает на телефонные звонки или письменные уведомления.
- ✓ отзыв согласия: пациентка решает остановить свое участие в исследовании по любой причине, или не может закончить исследование, как описано в протоколе клинического исследования (например, пациентка переезжает на другое место жительства).
- ✓ нарушение протокола – что-либо, являющееся прямым нарушением протокола клинического исследования (например, нарушение критериев включения и исключения).

Если участница прекратит участие в исследовании в связи с развитием серьезных нежелательных явлений, врач должен организовать дополнительные визиты наблюдения или связываться с пациенткой по телефону до тех пор, пока явление не разрешится или не стабилизируется.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.10.2017 г №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

№	Название услуги	Количество
1	Приём (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
2	Приём (осмотр, консультация) врача маммолога-онколога первичный	1
3	Забор мазка на флору (степень чистоты) из уретры, влагалища, цервикального канала	1
4	Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы	
5	Забор мазка на онкоцитологию из эндоцервикса и экзоцервикса	1
6	Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки с окраской по Папапаниколу	1
7	Забор мазка на цитологию со слизистой влагалища	1
8	Цитологическое исследование препарата тканей влагалища с расчётом индекса созревания вагинального эпителия	1
9	Забор мазка для ПЦР-диагностики со слизистой влагалища	1
10	ВПЧ тестирование на 21 тип	1
11	Влагалищная биопсия	1
12	Морфологическое и цитологическое исследование тканей препарата	1
13	pH-метрия отделяемого влагалища	1
14	Забор крови из вены	2
15	Клинический анализ крови	1
16	Биохимический анализ крови	1
17	Проведение реакции Вассермана (RW)	1
18	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1
19	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
20	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
21	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
22	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
23	Анализ мочи общий	1
24	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	1
25	Воздействие CO ₂ лазером интравагинально, наружно	1
26	Приём (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	5

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

№	Наименование медицинского изделия	ед. изм.	кол-во
1.	Гинекологическое кресло	шт	1
2.	Лампа осветительная	шт	1
3.	Аппарат медицинский лазерный	шт	1
4.	Защитные очки для работы с лазером	шт	3
5.	Стул врачебный винтовой	шт.	1

Необходимые предметы медицинского назначения, обязательно используемые при оказании медицинской услуги

№	Наименование медицинского изделия, инструмента	ед. изм.	кол-во
1.	Корцанг (пинцет)	шт	1
2.	Гинекологическое зеркало	шт	1-2
3.	Ватные/марлевые шарики	шт	4
4.	Тест-полоски для определения кислотности влагалищной среды	шт	1
5.	Покрывание нестерильное одноразовое 50x70 см	шт	2
6.	Бахилы	пара	1
7.	Перчатки медицинские (для гинекологического осмотра, выполнения лечения лазером) стерильные	пара	2
8.	Перчатки медицинские диагностические нитриловые	пара	2
9.	Одноразовая медицинская маска	шт	2
10.	Шапочка медицинская	шт.	2
11.	Емкость для замачивания инструментов (кронт)	шт.	1
12.	Салфетка одноразовая	шт.	1
13.	Дезинфицирующие салфетки для обработки приборов	шт.	2
14.	Дезинфицирующее средство для поверхностей	мл.	2
15.	Антисептик для рук	мл.	6
16.	Мыло жидкое	мл.	6
17.	Мешок для сбора отходов А «малый»	мл.	1
18.	Мешок для сбора отходов Б «малый»	мл.	1
19.	Полотенце бумажные, листовые ZZ сложение	мл.	1
20.	Диспенсер для листовых полотенец	мл.	0,0004
21.	Контейнер для мусора с педалью	шт.	2
22.	Бумага формата А4	шт.	2
23.	Облучатель рециркулятор воздуха ультрафиолетовый бактерицидный	шт.	1

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Повышение эластичности слизистой вульвы.
2. Повышение увлажненности слизистой вульвы и влагалища.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Улучшение васкуляризации в области вульвы и влагалища
2. Улучшение индекса вагинального здоровья.

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

Методы регистрации: общеклинические лабораторные методы исследования, патоморфологическое исследование тканей влагалища, оценка отделяемого из половых путей.

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота вульвовагинальной	Индекс вагинального здоровья (5 показателей)	Не более 25%	Визит 1, визит 6

атрофии	объем и качество влагалищных выделений, уровень pH отделяемого влагалища и состояние эпителия влагалища. Каждый из параметров оценивается по 5-бальной шкале, затем баллы суммируются. Суммарно 25 баллов соответствуют нормальному состоянию эпителия влагалища, 20 – незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – значительные проявления атрофических изменений слизистой влагалища. Индекс созревания вагинального эпителия (по формуле).		
Улучшение морфологического состояния слизистой влагалища и вульвы	Гистологическое исследование (утолщение слизистой оболочки влагалища и увеличение рядов клеток неороговевающего МПЭ, появление кровеносных сосудов, повышение васкуляризации и т.д.)	Не менее 35%	Визит 1, визит 6.

VIII. Статистика

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

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD)

План статистического анализа данного исследования в ходе исследования может пересматриваться, чтобы отразить поправки к протоколу клинического исследования и внести изменения для учета неожиданных проблем, которые могут возникнуть при проведении исследования и сборе данных и могут повлиять на запланированный анализ. Этот пересмотр будет основываться на анализе данных исследования. Исправленный план будет готов до закрытия итоговой базы данных.

23. 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.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического

ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

Необходимо включение 120 пациенток. В 2019 г. – 40 пациенток, в 2020г. – 40 пациенток, в 2021г. – 40 пациенток.

IX. Объем 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 апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 65,60 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации - 120. Общая стоимость апробации составит 7 872,00 тыс. руб.

В том числе, в 2019 году – 40 пациентов на сумму 2 624,00 тыс. руб., в 2020 году – 40 пациентов на сумму 2 624,00 тыс. руб., в 2021 году – 40 пациентов на сумму 2 624,00 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	15,58
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,	13,77

	потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
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)	3,45
4а	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	1,73
ИТОГО:		34,52

Директор



Г.Т. Сухих

Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического
исследования

«Негормональная коррекция генитоуринарного менопаузального синдрома с
помощью фракционного лазерного фототермолиза, у женщин, перенесших
гормонозависимый рак молочной железы»

Ф.И.О. _____

Возраст _____

Амбулаторная карта/история болезни _____

Клинический
диагноз _____

Демографические данные:

Раса: _____

Этническая принадлежность: _____

Медицинский анамнез: Вся информация здесь и ниже в отношении анамнеза,
сопутствующих заболеваний и операций собрана максимально полно со слов пациента.

Перенесенные заболевания:

Заболевание: _____

Диагноз поставлен в _____ году. Диагноз снят в _____ году. Заболевание
продолжается по настоящее время: Да / Нет. На протяжении последних _____ лет
ремиссия.

Заболевание: _____

Диагноз поставлен в _____ году. Диагноз снят в _____ году. Заболевание
продолжается по настоящее время: Да / Нет. На протяжении последних _____ лет
ремиссия.

Заболевание: _____

Диагноз поставлен в _____ году. Диагноз снят в _____ году. Заболевание продолжается по настоящее время: Да / Нет. На протяжении последних _____ лет ремиссия.

В карту вложены копии имеющихся на руках у пациентки выписок, подтверждающих наличие сопутствующих заболеваний: Да / Нет

Перенесенные операции (с указанием даты):

Аллергические заболевания:

В прошлом: Нет / Да,
укажите _____

В настоящее время: Нет / Да,
укажите _____

Курение:

Никогда не курила (выкурила менее 100 за всю жизнь)/ Курила в прошлом (не курила в течение последних 30 дней) _____ / Курит в настоящее время (курила в течение последних 30 дней) _____

Наследственность: _____

Гинекологический анамнез:

Беременности: _____ Роды: _____ (течение родов и послеродового периода)
Аборты: _____ Самопроизвольные выкидыши: _____

Половая жизнь: _____

Менструальный
цикл: _____

Объективный осмотр:

Рост: _____ см

Вес: _____ кг

ИМТ _____

Состояние на момент осмотра: _____

Кожные покровы и видимые слизистые: _____

Голова / шея _____

ЛОР-органы _____

Органы зрения _____

Лимфатические узлы при пальпации: не увеличены / увеличены _____

Органы дыхания: _____ ЧДД _____ в мин

Сердечно-сосудистая система: _____

Желудочно-кишечный тракт: _____

Язык: _____ Живот _____ Печень _____

Перистальтика _____ Перитонеальные симптомы: _____ Стул: _____

Мочевыделительная система: _____

Симптом поколачивания _____ с обеих / одной стороны

Опорно-двигательная система: _____

Нервная система: _____ Сознание: _____

Щитовидная железа: _____

Другие органы эндокринной системы: _____

Показатели жизнедеятельности:

ЧСС _____ в минуту. АД систолическое _____, АД диастолическое _____

Молочные железы:

Симметричны / Не симметричны _____

Кожа и ареолы сосков: Не изменены / Изменены _____

Отделяемое из сосков: Есть / Нет _____

Консистенция: Однородная / Неоднородная _____

Образования в молочных железах: Не выявлено / Выявлено _____

Болезненность при пальпации: Нет / Есть _____

Гинекологический осмотр:

Наружные половые органы _____

Влагалище _____

Шейка матки _____

Матка _____

Придатки справа _____ Придатки слева _____

Выделения _____

График мероприятий исследования

Визит	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6
	1 день	Через 14 дней	Через 28 + (3 дня) после 1 процедуры	Через 56 + (3 дня) после 2 процедуры	Через 84 + (3 дня) после 3 процедуры	Через 365 дней после 1 процедуры
Оценка соответствия критериям включения/исключения	X					
Подписание информированного согласия	X					
Консультация онколога-маммолога	X					X
Консультация акушер - гинеколога	X	X	X	X	X	X
Сбор анамнеза и физикальный осмотр	X		X	X	X	X
Гинекологический осмотр	X	X	X	X	X	X
Оценка индекса вагинального здоровья	X	X	X	X	X	X
Оценка степени тяжести климактерического синдрома по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ)	X	X	X	X	X	X
Взятие микробиологического исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	X			X		X
Микроскопическое исследование отделяемого влагалища	X			X		X
Влагалищная биопсия	X					X
Морфологическое исследование препарата тканей влагалища	X					X

Цитологическое исследование препарата тканей влагалища	X					X
pH - метрия определение концентрации водородных ионов отделяемого слизистой оболочки влагалища.	X	X	X	X	X	X
Цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки с окраской по Папаниколау.	X					X
ВПЧ тестирование 21 тип	X					
УЗИ органов малого таза	X					X
Клинический анализ крови	X					
Биохимический анализ крови	X					
Общий анализ мочи	X					
Воздействие фракционным CO2 лазером		X	X	X		X
Заполнение анкет: BREF, SF-36, PIS-Q-12, ИЖСФ		X	X	X		X
Регистрация нежелательных явлений		X	X	X	X	X

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»**

ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации негормональной коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома с помощью фракционного лазерного фототермолиза, у женщин, перенесших гормонозависимый рак молочной железы» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор

«__» _____ 2019 г.

М.П.



Г.Т. Сухих