

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 метода персонифицированного подхода в лечении и реабилитации больных эндометриоидными кистами яичников с комплексной оценкой состояния овариального резерва и ранжированного применения хирургических энергий.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 16 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

« _____ » _____ 2019 г.
М.П.



Г.Т. Сухих

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____
Дата " ____ " _____ 2019г.

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод).

Протокол клинической апробации метода персонализированного подхода в лечении и реабилитации больных эндометриозными кистами яичников с комплексной оценкой состояния овариального резерва и ранжированного применения хирургических энергий.

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д.4. тел. +7-495-438-18-00

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

- Адамян Л.В., доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;
- Козаченко И.Ф., кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;
- Данилов А.Ю., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;
- Гаврилова Т.Ю., доктор медицинских наук, врач отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

Эндометриоз – прогрессивное изнурительное эстроген-зависимое, прогестерон-резистентное заболевание, ассоциированное с тазовой болью и бесплодием. Оно относится к числу наиболее тяжелых и распространенных заболеваний. Точная распространенность неизвестна, так как на начальных стадиях эндометриоз практически не имеет явных клинических проявлений.

По данным ВОЗ, а также отечественных и зарубежных авторов, эндометриозом страдает 6–8% женщин в общей популяции, достигая 80% у женщин с тазовыми болями и 50% у женщин с бесплодием [Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: методическое пособие для врачей. – М.: 2001. – 27с.]. Эндометриоз как причина бесплодия занимает второе место после воспалительных заболеваний матки и придатков. Частота бесплодия в супружеских парах детородного возраста составляет от 10 до 20% и не имеет тенденции к снижению. Эндометриозидные кисты яичников – одно из наиболее часто встречающихся форм наружного генитального эндометриоза, частота которых среди больных эндометриозом репродуктивного возраста достигает 20-40% [Michio Kitajima, Olivier Donnez, Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas//Fertility and Sterility № 4, April 2014]. Состояние фолликулярной системы при эндометриозидных кистах яичников до и после хирургического вмешательства является предметом научного и клинического интереса. Существуют данные, указывающие на дополнительное снижение овариального резерва после хирургического вмешательства на яичниках.

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

Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриозидных кист (ЭКЯ) является эффективной терапией «первой линии», позволяющей купировать болевой синдром и сохранить репродуктивную функцию пациенток [Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD001398]. У женщин репродуктивного возраста с ЭКЯ самым важным аспектом является сохранение фертильности, но при этом объем операции должен быть направлен на снижение риска рецидивирования ЭКЯ. В связи с этим во время оперативного вмешательства следует полностью проводить энуклеацию стенки эндометриозидной кисты после ее опорожнения. Лапароскопическая цистэктомия более предпочтительна по сравнению с лапароскопической аблацией (дренированием, коагуляцией стенки кисты), так как, возможно, снижает риск рецидивирования ЭКЯ и улучшает фертильность [Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD004992]. Однако следует проявлять большую осторожность при отделении ЭКЯ от окружающей ткани, чтобы избежать удаления нормальной ткани яичников и негативного воздействия на ОР.

Спорным остается вопрос о выборе энергии при хирургическом удалении ЭКЯ с позиций сохранения ОР. Известно, что более высокий риск повреждения тканей при использовании монополярной коагуляции. Это связано с тем, что монополярная коагуляция обладает отсроченным коагулирующим действием на ткани яичника и не всегда предсказуемо в

отношении глубины воздействия [Давыдов А.И, Мусаев Р.Д. Оценка овариального резерва после эндохирургических вмешательств на яичниках с использованием высоких энергий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (3): 56-63]. Отличием биполярной электрохирургии является локальность воздействия, что позволяет контролировать границы деструкции. При изучении влияния различных видов энергии на ткань яичника рядом ученых установлено, что биполярная коагуляция в отличие от плазменной энергии и СО₂-лазера имеет более выраженное отрицательное влияние на состояние овариального резерва.

СО₂-Лазерная абляция является наиболее выгодной, поскольку она обеспечивает точное испарение эндометриодных поражений при этом обеспечивая хороший гемостаз при минимальном повреждении окружающих тканей. Последнее особенно важно в случае удаления эндометриальных кист в яичнике, поскольку позволяет сохранить овариальный резерв [Brosens I, Brosens JJ, Fusi, L, et al. Risk of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil. Steril. 98(1), 30 – 35, 2012].

В литературе имеются доказанные данные о безопасности и эффективности использования лазерной технологии на основе СО₂. Согласно J. Donnez et al., абляция не может проникнуть в ткань более чем на 1,0–1,5 мм. Таким образом, этот метод, по-видимому, избирательно разрушает поверхностную выстилку кисты (железистый эпителий и подлежащую строму), не достигая фиброзной капсулы, окружающей эндометриому или прилежащий корковый слой яичника. лазерная вапоризация внутренней стенки кисты СО₂-лазером [Donnez J., Lousse J.C., Jadoul P., Donnez O., Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. Fertil Steril. 2010; 94(1): 28–32].

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

В настоящее время бесплодие у больных эндометриодными кистами яичников связывают с сокращением овариального резерва яичников [11]. В качестве возможных причин бесплодия при эндометриозе рассматриваются нарушенный стероидогенез в гранулезных клетках фолликулов, дистрофические процессы в клетках гранулезы, изменение состава фолликулярной жидкости, повышенный апоптотический индекс клеток гранулезы, дегенерация ооцитов.

Результаты лечения бесплодия при эндометриодных кистах яичников, в том числе и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), остаются противоречивыми. По данным проспективных когортных исследований, среди бесплодных женщин с умеренной и тяжелой стадией эндометриоза с последующей лапароскопией и удалением эндометриодных поражений, спонтанная беременность наступает в 52 – 69% случаев [Brosens I, Brosens JJ, Fusi, L, et al. Risk of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil. Steril. 98(1), 30 – 35, 2012]. В то же время,

остается открытым вопрос в отношении влияния хирургического лечения эндометриозных поражений яичников на овариальный резерв. Согласно данным ряда исследователей, возможной причиной снижения овариального резерва является удаление здоровой ткани яичника вместе с эндометриозным образованием. Так, Kitajima et al. в своих исследованиях подтвердили наличие нормальной ткани яичника в энуклеированной эндометриозной кисте, в результате чего снижение уровня АМГ происходило на 42% от исходного [Michio Kitajima, Olivier Donnez, Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas//Fertility and Sterility № 4, April 2014].

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковы имеются, и прогнозируемых осложнений:

Потенциальные риски для пациенток, включенных в исследование, связаны с анестезиологическим пособием и проведением оперативного вмешательства: возможным ранением органов малого таза, тканей и магистральных сосудов, нервов.

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):

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: методическое пособие для врачей. – М.: 2001. – 27с.
2. Michio Kitajima, Olivier Donnez, Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas//Fertility and Sterility № 4, April 2014.
3. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD001398.
4. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD004992.
5. Давыдов А.И., Мусаев Р.Д. Оценка овариального резерва после эндохирургических вмешательств на яичниках с использованием высоких энергий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (3): 56-63.
6. Brosens I, Brosens JJ, Fusi, L, et al. Risk of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil. Steril. 98(1), 30 – 35, 2012.
7. Donnez J., Lousse J.C., Jadoul P., Donnez O., Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. Fertil Steril. 2010; 94(1): 28–32.

8. Wyncs C, Donnez J. Laser vaporization of ovarian endometriomas: the impact on the response to gonadotropin stimulation. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003;32:337–342. doi: 10.1016/S1297-9589(03)00069-9.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, 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 апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации: подтвердить эффективность хирургического лечения больных эндометриоидными кистами яичников с использованием CO₂ лазерной коагуляции по сравнению с биполярной коагуляцией с позиции сохранения овариального резерва.

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

1. Провести оценку овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников на основании уровня АМГ, ФСГ, объема яичников, количества антральных фолликулов, кровотока в яичниковых артериях по данным УЗИ в режиме 2D и 3D сканирования.
2. Провести безопасное хирургическое лечение пациенток с эндометриоидными кистами яичников с использованием биполярной и CO₂ лазерной коагуляции.
3. Сравнить влияние биполярной коагуляции и CO₂ лазерной коагуляции на состояние овариального резерва после оперативного лечения.

V. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии клинических исследований данных. Полученные данные обладают средней степенью достоверности.

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:

Основные параметры: овариальный резерв, реализация репродуктивной функции.

Дополнительные параметры: продолжительность операции, величина кровопотери во время операции, продолжительность госпитализации больных.

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

Дизайн клинической апробации: проспективное когортное исследование.

Группа 1 (группа метода N=400)– пациентки репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников, которым во время операции будет применяться СО₂лазерная коагуляция

Группа 2 (группа сравнения N=380)– пациентки репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников, которым во время операции будет применяться биполярная коагуляция

- **Визит 1:** Отборочный этап и включение в исследование. Пациентки, подписавшие форму информированного согласия, будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в исследовании. Они пройдут физикальное обследование, включая измерение показателей жизненно важных функций, сбор анамнеза и данных о сопутствующем лечении, трансвагинальное ультразвуковое обследование, анкетирование с помощью специальных методик и опросников для оценки психоэмоционального статуса, и определения качественных и количественных характеристик боли, качества жизни, социально-демографических особенностей.

Оценка овариального резерва будет проведена с помощью следующих показателей: АМГ в сыворотке крови, ФСГ в сыворотке крови, количество антральных фолликулов в яичниках, объем яичников, кровотоков в яичниковых артериях.

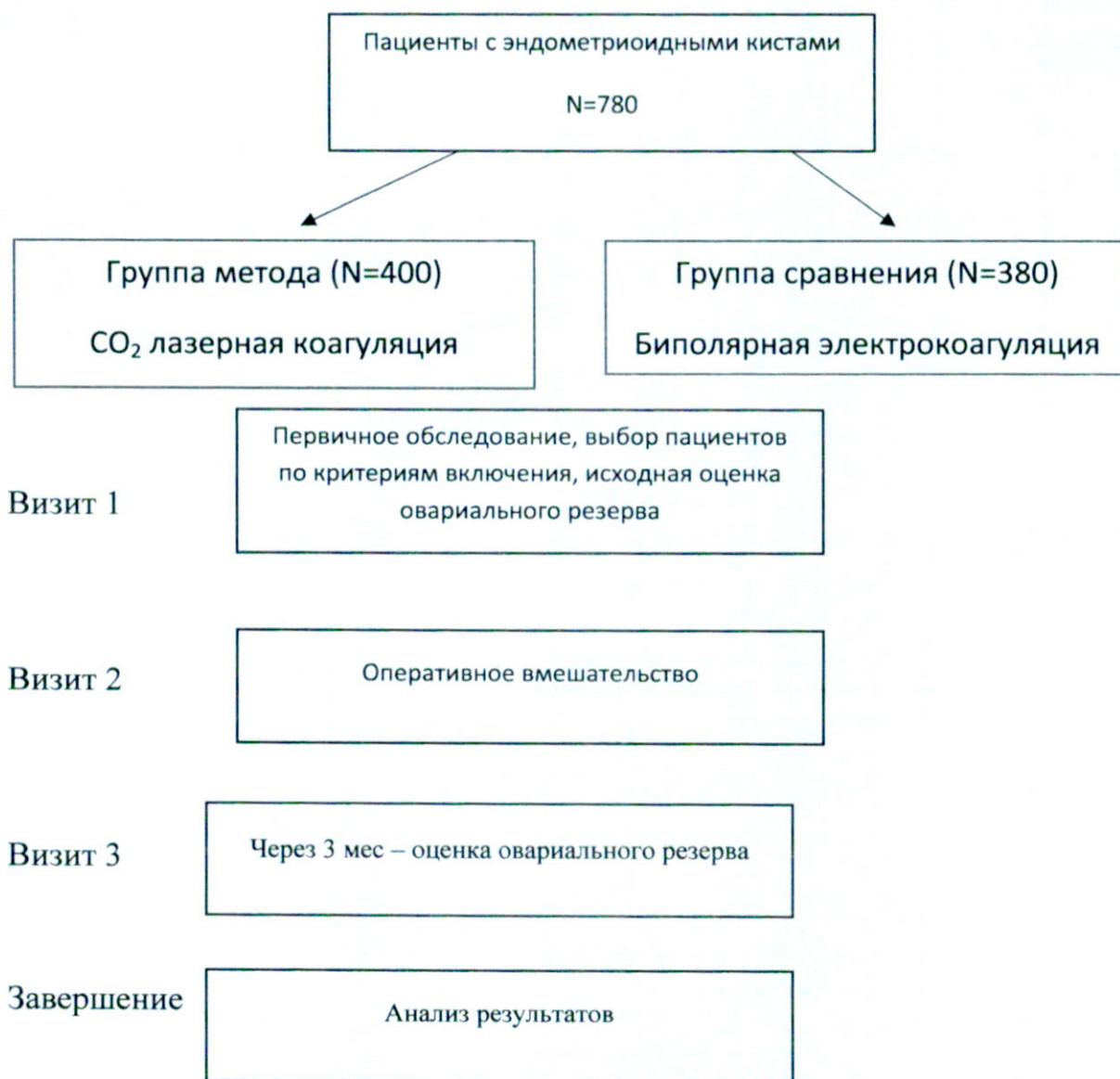
Визит 2: Хирургическое лечение. На 7-9 день цикла больные будут прооперированы - будут проведены реконструктивно-пластические операции по удалению эндометриоидных очагов, эндометриоидных кист с использованием различных видов коагуляции (биполярной или СО₂-лазерной коагуляции). Хирургическое лечение будет проведено в соответствии с установленными протоколами лапароскопическим доступом. На 2-й день после хирургического лечения во всех случаях будет проведено гистологическое исследование макропрепарата, будет проведено иммуногистохимическое исследование очагов эндометриоза.

- **Визит 3:**

Послеоперационный период – через 3 месяца после оперативного лечения оценка состояния овариального резерва

- Общий и гинекологический осмотр, мониторинг овариального резерва, трансвагинальное УЗИ.
- В зависимости от состояния овариального резерва, результатов хирургического лечения пациенткам будет рекомендовано

самостоятельное наступление беременности или беременность с помощью ЭКО.



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Методика заключается в оценке овариального резерва до и после хирургического лечения у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от возрастной группы и стадии распространения процесса на основании исследования маркеров овариального резерва (АМГ, ФСГ, объем яичников, количество антральных фолликулов, кровотоков в яичниковых артериях). Оценка овариального резерва до и после хирургического лечения. Хирургическое лечение осуществляется лапароскопическим доступом, производится удаление эндометриоидных кист яичников в пределах здоровых тканей с применением биполярной коагуляции или СО₂-лазерной коагуляции.

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех

периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен

Диагностика, хирургическое лечение и последующая терапия в стационаре проводятся в течение 7 дней. Оценка эффективности комплексного лечения и отдаленных результатов проводится через 3 месяца после операции.

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

- 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
- Бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища
- Цитологическое исследование мазков с шейки матки
- Данные УЗИ
- Протокол операции, ее продолжительность, интраоперационная кровопотеря
- Продолжительность послеоперационного периода, госпитализации
- Показатели состояния овариального резерва

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения в исследование:

- Репродуктивный возраст (18-45 лет).
- Оперативно и гистологически верифицированный наружный генитальный эндометриоз.
- Болевой синдром при эндометриозе.
- Бесплодие при эндометриозе.

14. Критерии невключения пациентов: несоответствие критериям включения.

Критерии исключения

- Онкологические заболевания.
- Беременность и период лактации.
- Противопоказания к проводимой терапии.
- Лица, указанные в пункте №30 приказа Минздрава России от 10.07.2015г. №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».

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

- Отказ женщины от хирургического лечения
- Отсутствие возможности проведения всех мероприятий, запланированных в протоколе клинической апробации данного метода.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации

Форма медицинской помощи: плановая

Условия оказания медицинской помощи: в стационарных условиях

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 года №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг:

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	1
Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	10
Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1

Процедуры сестринского ухода при подготовке пациентки к гинекологической операции	1
Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации	1
Эластическая компрессия нижних конечностей	10
Наложение повязки при операциях на женских половых органах и органах малого таза	10
Измерение артериального давления на периферических артериях	10
Лабораторные методы исследования	
Комплекс исследований предоперационный для проведения планового оперативного вмешательства	1
Цитологическое исследование препарата тканей матки	1
Исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови	1
Исследование уровня антигена аденогенных раков Са 19-9 в крови	1
Исследование уровня антигена аденогенных раков Са 125 в крови	1
Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	1
Определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Общий (клинический) анализ мочи	2
Общий (клинический) анализ крови развернутый	2
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Исследование уровня фибриногена в крови	1
Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	1
Определение основных групп по системе АВ0	1
Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1
Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	1
Определение антител к бледной трепонеме (Treponema	1

pallidum) в крови	
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Определение антимюллервского гормона в крови	2
Определение фолликулостимулирующего гормона в крови	2
Определение мутаций гена FMR1	1
Гистологическое исследование препарата тканей матки	1
Гистологическое исследование препарата тканей яичника	1
Гистологическое исследование препарата тканей шейки матки	1
Гистологическое исследование препарата тканей брюшины	1
Инструментальные методы исследования	
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	3
Магнитно-резонансная томография органов малого таза	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	1
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1
Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1
Эзофагогастродуоденоскопия	1
Цистоскопия	1
Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1
Гистеросальпингография	1
Ректоскопия	1
Сигмоскопия	1
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1
Вакуум-аспирация эндометрия	1
Гастроскопия	1
Рентгенография легких цифровая	1
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	1
Компьютерная томография органов малого таза у женщин	1
Маммография	1
Методы лечения	
Кольпоскопия	1
Гистероскопия	1
Хромогидротубация	1
Раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала	1
Диагностическая лапароскопия	1
Удаление кисты яичника	1
Удаление кисты яичника с использованием видеозендоскопических технологий	1

Резекция яичника с использованием видеоэндоскопических технологий	1
Рассечение и иссечение спаек женских половых органов	1
Резекция яичника с использованием видеоэндоскопических технологий	1
Зондирование матки	1
Удаление кисты яичника с использованием видеоэндоскопических технологий и применением биполярной коагуляции	1
Удаление кисты яичника с использованием видеоэндоскопических технологий и применением CO ₂ лазерной коагуляции	1
Гемотрансфузия	1
Реинфузия крови	1
Переменное магнитное поле при заболеваниях женских половых органов	10
Электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях женских половых органов	10
Воздействие низкочастотным импульсным электростатическим полем	10
Оксигенотерапия энтеральная	10
Лазеротерапия при заболеваниях женских половых органов	10
Магнитолазеротерапия при заболеваниях женских половых органов	10

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

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	7
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	1

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

Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза		Путь введения
Эноксапарин натрия	80	400	мг	п/к
Гидроксиэтилкрахмал	500	1000	мл	в/в
Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	500	1000	мл	в/в

Натрия лактата раствор сложный {Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид + Натрия лактат}	500	1000	мл	в/в
Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид	500	1000	мл	в/в
Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	500	1000	мл	в/в
Натрия хлорид	400	1600	мл	в/в
Лидокаин	80	600	мг	в/в
Дексаметазон	12	24	мг	в/в
Амоксициллин + Клавулановая кислота	3600	36000	мг	в/в
Цефотаксим	6000	42000	мг	в/в
Кеторолак	30	90	мг	в/м
Севофлуран	80	80	мл	ингаляционно
Тиопентал натрия	400	800	мг	в/в
Кетамин	100	200	мг	в/в
Динитрогена оксид	50	50	мл	ингаляционно
Прокаин	30	30	мг	в/м
Фентанил	0,2	0,6	мг	в/в
Трамадол	150	450	мг	в/м
Диазепам	10	30	мг	в/в
Мидазолам	15	150	мг	в/в
Галантамин	30	150	мг	в/в
Неостигмина метилсульфат	0,5	2	мг	п/к
Метронидазол	1500	4500	мг	в/в

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Овариальный резерв по данным гормональных исследований и данным УЗИ

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Число пациенток, у которых наступила беременность после проведенного лечения
- Число пациенток с рецидивом эндометриoidных кист яичников

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Продолжительность операции	минуты	Менее 60 мин	Во время операции

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Величина кровопотери во время операции	мл	Менее 150 мл	Во время операции
Количество анальгетиков, используемых в раннем послеоперационном периоде	2% промедол, мл	Менее 2 мл	В раннем послеоперационном периоде
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	Наличие	Нет	В раннем послеоперационном периоде
Продолжительность послеоперационного периода	Койко-день	Менее 7 дней	В послеоперационном периоде
Продолжительность госпитализации	Койко-день	Менее 10 дней	При выписке
Овариальный резерв	Отсутствие снижения	Более 70%	Через 3 мес. после хирургического лечения
Беременность	Число пациенток с беременностью	Более 50%	Через 12 мес. после хирургического лечения

VII. Статистика

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

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), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом

равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп - тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

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

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%.

Планируемое количество случаев апробации – 400: в 2019 году – 80 пациентов, в 2020 году – 160 пациентов, в 2021 году - 160 пациентов.

Продолжительность клинической апробации- 3 года

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 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 159,70 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 400. Общая стоимость апробации составит 63 880,00 тыс. руб.

В том числе, в 2019 году – 80 пациентов на сумму 12 776,00 тыс. руб., в 2020 году – 160 пациентов на сумму 25 552,00 тыс. руб., в 2021 году – 160 пациентов на сумму 25 552,00 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	65,40
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	67,40
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.)	26,90
4а	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	12,03
		159,7

Директор



Г.Т. Сухих

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

ФГБУ «НМИЦАГиП им.В.И.Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации метода персонализированного подхода в лечении и реабилитации больных эндометриоидными кистами яичников с комплексной оценкой состояния овариального резерва и ранжированного применения хирургических энергий» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«__» _____ 2019 г.

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического
исследования**

*«Протокол клинической апробации метода персонифицированного
подхода в лечении и реабилитации больных эндометриоидными кистами
яичников с комплексной оценкой состояния овариального резерва и
ранжированного применения хирургических энергий»*

Код исследования:

Версия: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Скрининговый № пациента

--	--	--

Группа

--

Подпись _____ **Дата:** _____

Ответственный исследователь

Подпись _____ **Дата:** _____

Исследователь

Клинический центр: федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Демографические данные

Рост пациентки (см)

--	--	--

Вес пациентки (кг)

--	--

Возраст пациентки (полных лет)

--	--

Индекс массы тела

	,	
--	---	--

Дата подписания

информированного согласия

--	--	--	--	--	--

Социально-экономические факторы

	Отметить (V)	Отметить (V)
Высшее образование	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Курение	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Семейное положение - замужем	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Акушерско-гинекологический анамнез

Возраст менархе (лет)

--	--

Продолжительность менструального цикла (дней)

--	--

Длительность менструального кровотечения (дней)

--	--

Характер менструаций
(0-скудные, 1-умеренные, 2-обильные)

--	--

Характер менструаций
(0-болезненные, 1-безболезненные)

--	--

Нарушения менструального цикла в анамнезе
(0 – не было, 1 – были)

--

Вид нарушений менструального цикла
(1-олигоменорея, 2-аменорея)

--

Начало половой жизни (лет)

--	--

Прием КОК в анамнезе
(0-нет, 1-да)

--

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Количество своевременных родов в анамнезе
(оперативных и самопроизвольных)

--

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных абортов в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

Перенесенные гинекологические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Сальпингит и оофорит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Воспалительные заболевания матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Воспалительные заболевания шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Воспалительные заболевания влагалища и вульвы	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз матки. Аденомиоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз (кисты)	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

яичников		
Эндометриоз маточных труб	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз тазовой брюшины	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз кишечника	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз кожного рубца	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие кисты яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Полипы женских половых органов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гиперпластические заболевания женских половых органов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эрозия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Дисплазия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миома матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные гинекологические операции

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Иссечение очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Иссечение узловой/диффузной формы аденомиоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Сальпингоовариолизис	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Консервативная миомэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Тубэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Резекция яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Разделение спаек	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные соматические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Переливание крови в анамнезе	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания молочных желез	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания органов дыхания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания сердечно- сосудистой системы	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания системы кровообращения	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания желудочно- кишечного тракта	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания мочевыделительной системы	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания нервной системы	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Психические расстройства	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания органов зрения	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аллергические реакции	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Анамнез бесплодия

Бесплодие

(1-первичное, 2-вторичное)

Продолжительность бесплодия (лет)

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

Обследование пациентки

- 1) УЗИ/МРТ органов малого таза
- 2) АМГ

Хирургическое лечение

Овариальный резерв: определение уровня АМГ до операции _____,
определение уровня АМГ после операции _____

Исход проведенного лечения