

## 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 хирургического гемостаза путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций при операциях по поводу доброкачественных кист яичников
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

#### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 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 « \_\_\_\_ » февраля 2019 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название метода:**

Протокол клинической апробации метода хирургического гемостаза путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций при операциях по поводу доброкачественных кист яичников.

**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. Академика Опарина, д.4.

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

- Адамян Лейла Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, руководитель гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

- Козаченко А.В., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник 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;
- 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.**

Частота хирургических вмешательств на яичниках в репродуктивном периоде варьирует в широких пределах от 7 до 26% по отношению ко всем гинекологическим операциям на органах малого таза. Одной из проблем современной оперативной гинекологии является снижение травмы яичников при выполнении хирургических вмешательств.

Сегодня подавляющее большинство операций на яичниках выполняется с помощью лапароскопии, основные преимущества которой в репродуктивной медицине изучены и известны. Тем не менее, существует мнение, что каждая операция на яичнике негативным образом сказывается на состоянии его фолликулярного аппарата. Это обусловлено, главным образом, выраженной травматизацией тканей, повреждению фолликулярного аппарата, что часто объясняется использованием для гемостаза различных видов электрохирургии.

Известно, что более высокий риск повреждения тканей отмечается 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 имеет более выраженное отрицательное влияние на состояние овариального резерва. Также, окончательно не изучен вопрос о состоянии яичников после лигатурного гемостаза или других типов высоких энергий. Следует отметить, что в отношении снижения овариального резерва после вмешательств на яичниках большинство исследователей выделяет проблему эндохирургического лечения больных с эндометриоидными кистами яичников. Последнее связано с рядом причин: во-первых, эндометриоидные кисты – наиболее частое показание для оперативного вмешательства на яичниках; во-вторых – эндометриоз яичников считается одной из главных причин женского бесплодия, по поводу которого выполняется лапароскопия; наконец, особенностью морфогенеза эндометриоза является его способность к инфильтрации в окружающие ткани. Несмотря на имеющиеся различия в гистогенезе эндометриоидных кист яичников патогенетически обоснованным методом лечения таких больных по праву считается хирургическое вмешательство – удаление капсулы кисты, иссечение и деструкция окружающих гетеротопий. Однако при эндометриоидных кистах их капсула нередко спаяна с подлежащими тканями, главным образом, в области ворот яичников – основного русла сосудов и нервов, питающих яичник [Roman H, Bubenheim M, Auber M, Marpeau L. Antimullerian Hormone Level and Endometrioma Ablation Using Plasma Energy. JSLS. 2014 Jul; 18(3)]. Вызвано это тем, капсула эндометриом глубоко проникает в подлежащие ткани и ее удаление приводит к повышенной кровоточивости. Термический гемостаз повреждает и без того сниженный овариальный резерв, а лигатурный шов не

обеспечивает полную остановку кровотечения. В связи с этим, представляется рациональным поиск новых технологий хирургического гемостаза, способных минимизировать деструктивные качества термических энергий, т.е. обеспечить полноценный гемостаз при их минимальном повреждающем действии.

Проведенные ранее исследования доказывают перспективность применения в этом отношении фибринового криопреципитата (ФК) в качестве дополняющего агента при операциях на яичниках. Применение в таких ситуациях ФК позволяет сохранить ткань яичника и обеспечить надежный гемостаз. ФК образует на поверхности яичника тончайший слой пленки, препятствующей кровотечению и ограждающую рану яичника от адгезии с окружающими структурами.

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

В настоящее время остается открытым вопрос в отношении влияния хирургического лечения доброкачественных кист яичников на овариальный резерв.

Основываясь на вышесказанном можно утверждать, что для обеспечения сохранности овариального резерва у женщин репродуктивного возраста целесообразно отказаться от использования травматичных видов электрохирургии. После цистэктомии часто возникает кровотечение в области ворот (места прохождения основных кровеносных и лимфатических сосудов, питающих яичник), что, в свою очередь, вызывает необходимость применения травматичного гемостаза, обуславливающего грубые нарушения в системе кровоснабжения яичника.

Внедрение нового протокола хирургического лечения пациенток с доброкачественными кистами яичников, основанного на использовании фибрин-содержащих клеевых композиций с контролем состояния овариального

резерва в динамике, позволит минимизировать травматизацию ткани яичника, способствовать профилактике образования спаек и улучшить репродуктивные исходы, что существенным образом отразится на финансовых затратах в лечении больных эндометриоидными кистами яичников.

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

С целью оптимизации методики хирургического лечения больных репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников, направленную на сохранение овариального резерва проведен анализ клинических наблюдений за 94 больными с эндометриоидными образованиями яичников в возрасте от 20 до 33 лет. Хирургическое вмешательство в объеме одно- или двухсторонней цистэктомии произведено всем пациенткам. В зависимости от метода хирургического гемостаза выделены 4 группы: в 1 группе (n=22) выполнена цистэктомия с наложением лигатур; в 2 группе (n=21) – цистэктомия с использованием монополярной электрохирургии, в 3 группе (n=24) – деструкция капсулы кисты с помощью биполярной электрохирургии, в 4 группе (n=27) – деструкция капсулы кисты с помощью плазменной хирургии и аппликацией фибринового криопреципитата. Во всех наблюдениях диагноз верифицирован гистологическим исследованием. Для оценки функционального состояния яичников после операции использовали 2D и 3D трансвагинальное ультразвуковое сканирование (объем яичников, количество антральных фолликулов), энергетический доплер; определение уровней ФСГ, антимюллерова гормона, ингибина В.

Разработанная и внедренная методика хирургического вмешательства [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатко И.В., Чурганова А.А. Оценка комплексного применения аргоноплазменной хирургии и фибринового криопреципитата на функциональное состояние яичников у пациенток с эндометриоидными кистами. Вопросы гинекологии, акушерства и

*перинатологии. 2016. Т. 15. N 6. С. 5–12]* заключалась в следующем: тупым и острым путем кисты яичников выделялись из сращений. На завершающем этапе операции применяли локальные аппликации ФК на раневую поверхность яичников. Подведение ФК осуществляли через полый эндозонд с наружным диаметром 5 мм. Многоуровневая оценка овариального резерва у пациенток с эндометриомами яичников после различных методов хирургического гемостаза показала, что наиболее благоприятные результаты в отношении сохранности фолликулярного запаса отмечены при использовании аргоновой плазмы высокоточной генерации в сочетании с аппликациями ФК.

**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. 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.

2. Roman H, Bubenheim M, Auber M, Marpeau L. Antimullerian Hormone Level and Endometrioma Ablation Using Plasma Energy. JSLS. 2014 Jul; 18(3).

3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатко И.В., Чурганова А.А. Оценка комплексного применения аргоноплазменной хирургии и фибринового криопреципитата на функциональное состояние яичников у пациенток с эндометриоидными кистами. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15. N 6. С. 5–12.

#### **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 доброкачественными образованиями яичников путем использования фибрин-содержащих клеевых гемостатических композиций.

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. Оценить безопасность применения фибрин-содержащих клеевых гемостатических композиций в ходе оперативного лечения.
3. Сравнить влияние биполярной коагуляции и фибрин-содержащих клеевых гемостатических композиций 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 доброкачественными кистами яичников, которым во время операции будет применяться фибриновая клеевая композиция.

Группа 2 (группа сравнения N=380)- пациентки репродуктивного возраста с доброкачественными 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.

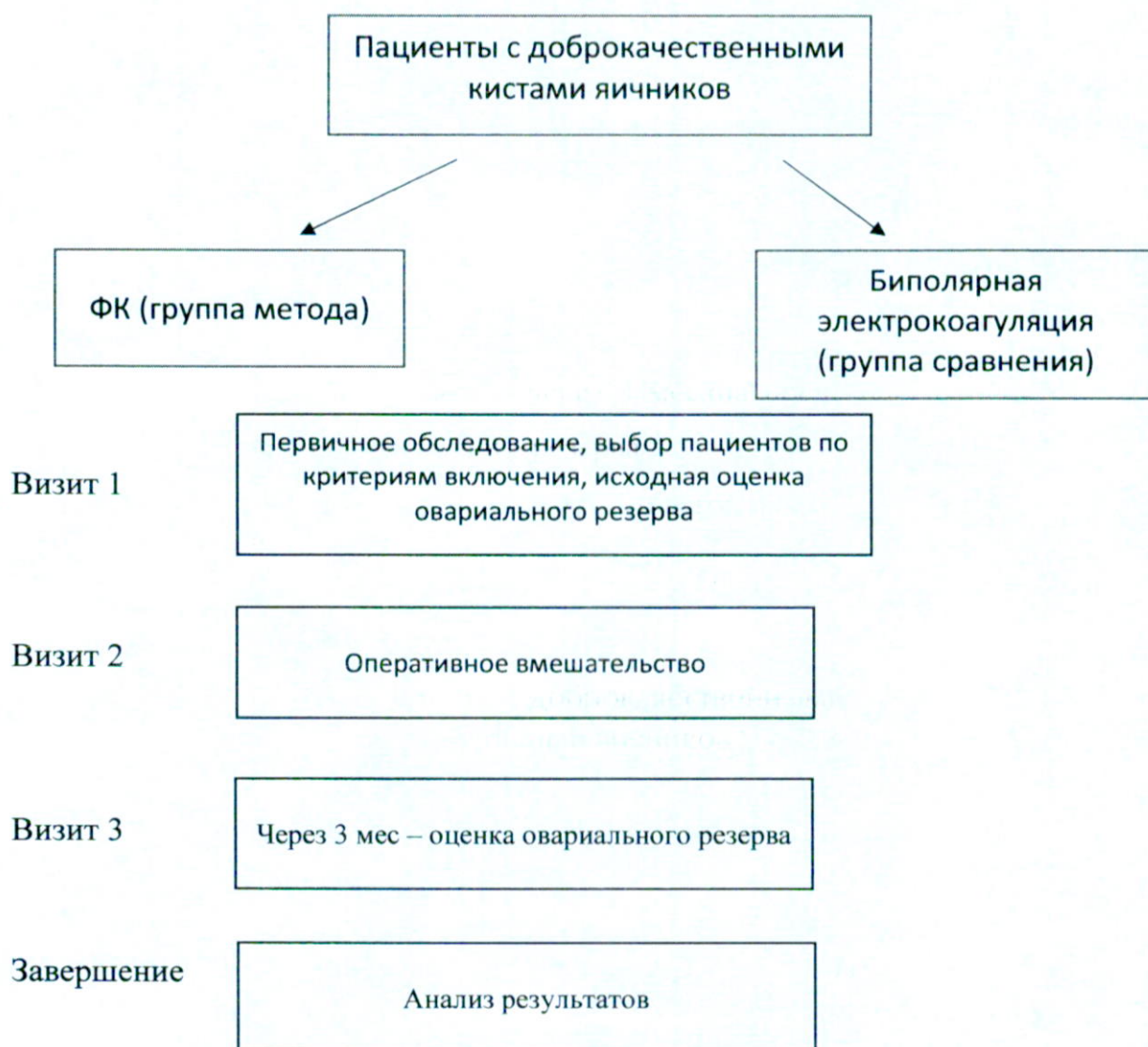
Оценка овариального резерва будет проведена с помощью следующих показателей: АМГ в сыворотке крови, ФСГ в сыворотке крови, количество антральных фолликулов в яичниках, объем яичников, кровоток в яичниковых артериях.

**Визит 2:** Хирургическое лечение. На 7-9 день цикла больные будут прооперированы - будут проведены реконструктивно-пластические операции по удалению кист с использованием с целью достижения гемостаза биполярной коагуляции и фибрин-содержащих клеевых композиций. 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.

- **Визит 3:**

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

- Общий и гинекологический осмотр, мониторинг овариального резерва, трансвагинальное УЗИ.



### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Методика заключается в применении фибрин-содержащих клеевых композиций в качестве интраоперационного гемостатического средства при

операциях на яичниках с оценкой овариального резерва до и после хирургического лечения

**Методика предназначена:**

- Для повышения эффективности хирургического лечения и минимизации повреждения здоровой овариальной ткани при оперативном лечении.
- Для улучшения репродуктивных исходов и возможности женщиной реализовать репродуктивную функцию в ближайшее время после операции.

**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 верифицированные доброкачественные кисты яичников

### **14. Критерии невключения пациентов**

- 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»
- пациентки моложе 18 и старше 45 лет
- прием гормональных препаратов в течении последних 6 месяцев до операции
- острые воспалительные заболевания органов малого таза
- наличие инфекций передающихся половым путем
- наличие тяжелой соматической патологии
- онкологические заболевания
- несоответствие критериям включения.

### **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.
- Беременность и период лактации.
- Противопоказания к хирургическому лечению.

## **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	10

медицинского персонала в отделении стационара	
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
<b>Лабораторные методы исследования</b>	
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 pallidum) в крови	1
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
<b>Инструментальные методы исследования</b>	
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	1

полости	
Компьютерная томография органов малого таза у женщин	1
Маммография	1
<b>Методы лечения</b>	
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 видеозендоскопических технологий	1
Рассечение и иссечение спаек женских половых органов	1
Резекция яичника с использованием видеозендоскопических технологий	1
Зондирование матки	1
Удаление кисты яичника с использованием видеозендоскопических технологий и применением биполярной коагуляции	1
Удаление кисты яичника с использованием видеозендоскопических технологий и применением CO <sub>2</sub> 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
- Наступление беременности

## **20. Перечень критериев дополнительной ценности**

- Продолжительность операции.
- Величина кровопотери во время операции.
- Осложнения в раннем послеоперационном периоде.
- Продолжительность послеоперационного периода.

## **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
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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
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 на 1 пациенту, который включает:**

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 135,70 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 400. Общая стоимость апробации составит 54 280,00 тыс. руб.

В том числе, в 2019 году – 80 пациентов на сумму 10 856,00 тыс. руб., в 2020 году – 160 пациентов на сумму 21 712,00 тыс. руб., в 2021 году – 160 пациентов на сумму 21 712,00 тыс. руб.

<b>№ п/п</b>	<b>Наименование расходов</b>	<b>тыс. руб.</b>
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	60,40
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов,	62,4



	химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	
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.)	12,9
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	6,03
		<b>135,7</b>

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 хирургического гемостаза путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций при операциях по поводу доброкачественных кист яичников» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического  
исследования**

*«Протокол клинической апробации метода хирургического гемостаза  
путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций при  
операциях по поводу доброкачественных кист яичников»*

**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) яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

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	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

наружного генитального эндометриоза		
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	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет



заболевания		
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)

### Обследование пациентки

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

### Хирургическое лечение

Овариаальный резерв: определение уровня АМГ до операции \_\_\_\_\_,  
определение уровня АМГ после операции \_\_\_\_\_

### Исход проведенного лечения