

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 использования лечебно-диагностической «офисной гистероскопии» у пациентов с аномальными маточными кровотечениями раннего репродуктивного возраста (с менархе до 18 лет)
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	48

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 8 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

«_____»
М.П.



Г.Т. Сухих

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации использования лечебно-диагностической «офисной гистероскопии» у пациентов с аномальными маточными кровотечениями раннего репродуктивного возраста (с менархе до 18 лет)

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 центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России), 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

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

Зубков Виктор Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, директор института педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Уварова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Аномальные маточные кровотечения (код МКБ 10 N 92.2) в структуре гинекологической заболеваемости раннего репродуктивного периода (с менархе до 18 лет) занимают до 48%. Притом, основной проблемой являются рецидивы маточного кровотечения в первые годы с менархе, так как их частота на протяжении многих лет стабильно колеблется от 38 до 52%. Уменьшить число рецидивов заболевания можно только при подборе персонализированного лечения каждой пациентки.

Ускорить остановку кровяных выделений из половых путей, а также добиться длительной ремиссии заболевания и положительного настроения пациентки на исход проводимого лечения можно только при определении точной причины возникновения маточного кровотечения. Согласно современной классификации причин маточного кровотечения выделяют две

группы этиологических факторов – органические причины и функциональные нарушения. К органическим причинам возникновения заболевания относят наличие полипа эндометрия, аденомиоза, лейомиомы матки и малигнизации. Именно эти причины можно четко определить при проведении обследования пациенток, однако именно эти причины маточного кровотечения реже всего рассматривают в раннем репродуктивном возрасте в связи с малой их частотой, указанной в литературных источниках.

Обнаружении эхографических признаков органических причин маточного кровотечения служит поводом для проведения выскабливания стенок матки с применением внутривенной анестезии, фиксацией шейки матки пулевыми щипцами и расширением цервикального канала. В большинстве стационаров эта процедура проводится без гистероскопического контроля, так как в настоящее время у пациенток юного возраста гистероскопия воспринимается как эксклюзивная операция. Методом сравнения является проведение ультразвукового исследования органов малого таза без использования офисной гистероскопии.

Бесконтактна или «офисная» гистероскопия – это диагностическое исследование полости матки, выполняемое с помощью жестких или гибких гистероскопов минимального диаметра (до 4 мм). При использовании таких тонких гистероскопов отсутствует необходимость введения гинекологических влагалищных зеркал, расширения цервикального канала и фиксации шейки матки пулевыми щипцами, что исключает травму шейки матки, обеспечивает лучшую переносимость процедуры и дает меньший процент осложнений. Для более комфортного восприятия процедуры пациенткам проводится нанесение местного геля-анестетика на область вульварного кольца и посредством катетера в задний свод влагалища. Современное оборудование для проведения бесконтактной гистероскопии позволяет без применения влагалищных зеркал, пулевых щипцов и расширения цервикального канала при помощи оптики позволяет детально рассмотреть стенки влагалища, канал шейки матки, стенки матки, устья маточных труб на экране монитора под большим увеличением. При проведении «офисной» гистероскопии, таким образом, можно визуализировать полип/полипы эндометрия, миому матки, аденомиоз, очаговую и диффузную формы гиперплазии эндометрия, пороки развития матки (перегородку). Помимо органической патологии при проведении гистероскопии проводится визуальная оценка эндометрия с возможностью выявления признаков наличия хронического воспалительного процесса в матке. Несмотря на то, что из функциональных нарушений в качестве причины маточного кровотечения, наиболее часто в раннем репродуктивном периоде указана ановуляция, а на второе место многие авторы ставят патологию гемостаза, хронический эндометрит также занимает важное место в структуре причин маточного кровотечения. По данным научных исследований, при рецидиве маточного кровотечения, даже функционального характера вследствие ановуляции и диссонанса гормональных влияний, достаточно быстро развивается воспалительная болезнь матки, поддерживаемая токсическим и иммуносупрессивным

влиянием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов вагинального биотопа. Накопленные нами клинические, гистероскопические и гистологические данные свидетельствуют о наличии признаков хронического эндометрита более чем у каждой второй (52,8%) пациентки с рецидивом маточного кровотечения в раннем репродуктивном периоде жизни. Серого цвета уплощенная слизистая увеличенного в объеме просвета истмического отдела, точечные кровоизлияния, неравномерная толщина и окраска, очаговая гипертрофия и гиперемия, полиповидные разрастания и множественные очаговые фибриновые наложения, вплоть до свисающих лент и сращений слизистой оболочки матки, явились характерными признаками хронического эндометрита при рецидивирующем характере заболевания даже у девственниц. Ведущую роль в инициации рецидива заболевания в такой ситуации играет автохтонная флора влагалища, в том числе перекись образующие лактобациллы и облигатные анаэробы, проникающие в полость матки при пролонгированном раскрытии внутреннего зева за счет вытекающих кровяных выделений. При внедрении несвойственных для данного локуса микроорганизмов в зону их контакта со стенками полости матки привлекаются макрофаги и запускается каскад цитокиновых реакций. Локальный воспалительный ответ нередко поддерживается токсическим и иммуносупрессивным влиянием микробных и вирусных агентов на фоне воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации. При пролонгации кровотечения и/или персистенции любой хронической бактериально-вирусной инфекции происходит активация локальных и системных факторов иммунитета. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов, простагландинов и гистамина приводит к активизации тромбофилических реакций, вызывает викарную гипертрофию эндометрия и воспалительные реакции в нём, усугубляя кровопотерю. Дебольская А.И. и соавт. на основании оценки экспрессии маркера плазматических клеток CD-138 в эндометрии доказали роль воспалительных реакций в генезе рецидивирующих маточных кровотечений пубертатного периода, однако в практической деятельности этот маркер практически не изучают у пациенток раннего репродуктивного возраста с маточным кровотечением.

Наличие возможности введения инструмента для манипуляций через дополнительный канал «офисного» гистероскопа позволяет провести соскоб эндометрия с помощью цитощетки, забрать биоптат, а также удалить полипы эндометрия.

Таким образом, «офисная» гистероскопия является лечебно-диагностическим высокоэффективным методом как диагностики состояния матки и эндометрия, позволяет забрать материал для подтверждения/опровержения наличия хронического воспалительного процесса в эндометрии у пациентов раннего репродуктивного возраста с менархе, так и провести лечебную манипуляцию при определенном виде полипах эндометрия [13-15].

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

Повышение эффективности лечения пациенток раннего репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением с менархе до 18 лет зависит от определения причины возникновения или рецидива заболевания. В связи с широкой распространенностью и доступностью, основным методом оценки полости матки является ультразвуковое исследование, точность диагностики при котором варьирует в зависимости от разрешающей способности аппарата, клинических навыков и интерпретации эхографического изображения врачом. Более того, утолщение отражения от эндометрия на фоне хронической воспалительной болезни матки часто специалистами лучевой диагностики воспринимаются гиперплазией эндометрия и потому врачи назначают не адекватную диагнозу терапию. В результате патологический процесс не ликвидируется, что является причиной рецидива маточного кровотечения и приводит к значительному снижению качества жизни девушки, подрывая её доверие к лечащему врачу.

Включение «офисной» лечебно-диагностической гистероскопии, применяемой без введения влагалищных зеркал, без использования пулевых щипцов и расширителей Гегара, с локальной анестезией, взятием материала для уточнения микробной обсемененности, гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата эндометрия, позволяет избежать возможное повреждение гимена и шейки матки, повысить точность диагностики причины заболевания у пациенток раннего репродуктивного возраста (с менархе). Клиническая значимость метода связана с возможностью выбора наиболее эффективного лечения пациенток с учетом выявленного этиологического и патогенетического механизма развития болезни, что ведет к снижению частоты рецидивов маточного кровотечения. Экономический эффект обусловлен сокращением периода временной нетрудоспособности пациентов, снижением частоты повторных обращений к врачу и повторных госпитализаций для проведения стационарного лечения.

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

Трудность выявления органических причин заболевания, а также отсутствие разработанного алгоритма подтверждения наличия хронического воспалительного процесса в эндометрии ведут к увеличению длительности обследования пациенток, применению неэффективных методов лечения и рецидивам маточного кровотечения.

«Офисная» лечебно-диагностическая гистероскопия находит всё более широкое применение у женщин репродуктивного периода как высокоинформативный метод, позволяющий осуществить панорамную визуализацию полости матки без расширения цервикального канала.

В то же время, несмотря на длительность изучения причины и патогенеза маточных кровотечений в раннем репродуктивном возрасте, «офисная» гистероскопия не нашла должного внедрения у пациенток в возрасте с

менархе до 18 лет в связи с отсутствием должного уровня квалификации специалистов и широким информированием детских гинекологов.

Лечебно-диагностическая гистероскопия не требует проведения системной анестезии, проводится без нарушения целостности девственной плевы, позволяет провести забор материала (соскоб эпителия) для оценки микроценоза матки, а также биопсию эндометрия.

Предлагаемая методика проведения «офисной» гистероскопии с биопсией эндометрия позволит определить частоту органической патологии и хронического эндометрита в качестве причин аномального маточного кровотечения у пациенток раннего репродуктивного возраста, разработать показания для проведения гистероскопии и биопсии у пациенток с маточным кровотечением в раннем репродуктивном периоде и уточнить алгоритм обследования и лечения пациенток с маточным кровотечением.

Изучение экспрессии маркера CD-138 в эндометрии пациенток с признаками хронического воспалительного процесса в матке по данным гистероскопической картины позволит определить показания к проведению ИГХ-исследования у пациенток с маточным кровотечением в раннем репродуктивном периоде, так как несмотря на доказанную роль воспалительных реакций в генезе рецидивов маточного кровотечения у пациенток в возрасте до 18 лет (Дебольская и соавт., 2009), в практической деятельности после уменьшения частоты хирургического метода гемостатической терапии (выскабливание стенок матки) применение этого маркера практически не проводится. Таким образом, практический врач не имеет возможности подтвердить наличие воспалительных изменений в эндометрии и провести наиболее эффективное лечение.

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

Потенциальные риски для пациенток, включенных в клиническую апробацию, связаны с аллергическими реакциями на лекарственные средства, выраженными вегетативными реакциями при проведении гистероскопии и биопсии эндометрия, возможным ранением стенки матки (перфорацией) (в нашем исследовании не зарегистрированы), инфекционные осложнения [12].

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. Уварова Е.В., Горелова Е.В. Преимущества и условия выполнения бесконтактной гистероскопии у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. №6. С. 30-40. [Uvarova E.V., Gorelova E.V. The benefits and conditions of contactless hysteroscopy adolescent girls with abnormal uterine bleeding. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2015. N6. P. 30-40] ИФ=0,500

2. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях плода. *Фундаментальные исследования*. 2012. №1. С. 85-88. [Petrov Yu. A. Informative value of hysteroscopy in the diagnosis of chronic endometritis in early reproductive losses of the fetus. *Fundamental study*. 2012. N1. P. 85-88] ИФ=1,222
3. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol. 95, №3. – P. 1156–1158. ИФ=4.803
4. Михайловская М.В. Оптимизация тактики ведения пациенток после гистероскопии.: диссертация ... кандидата Медицинских наук: 14.01.01 / Михайловская Мария Васильевна; [Место защиты: ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2017.- 169 [Mikhaylovskaya M.V. Optimization of management tactics of patients after hysteroscopy. Diss. ... cand. of medical Sciences. 2017. 169 p.]
5. Ключаров И.В., Трубникова Л.И., Хасанов А.А. Гистероскопия в комплексной диагностике патологии полости матки и эндометрия. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013. №1. С. 155-158. [Klucharov I.V., Trubnikova L.I., Hasanov A.A. Hysteroscopy in complex diagnosis of the intrauterine and endometrial pathology. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2013. N1. P. 155-158]. ИФ=0,161
6. Бежанишвили Е.В., Свиначев М.Ю. Опыт применения офисной гистероскопии с целью диагностики причин аномальных маточных кровотечений пубертатного периода у девочек. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016. №12 (3). С. 339-343. [Bezhanishvili E.V., Svinarev M.Yu. Experience of office hysteroscopy for diagnostic of abnormal uterine bleeding causes in puberty girls. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016. 12(3). P. 339-343] ИФ=0,389.
7. Carta G, Palermo P, Marinangeli F, Piroli A, et al. Waiting time and pain during office hysteroscopy. *Minim Invasive Gynecol* 2012; 19 (3): 360-364. ИФ=3,061.
8. Bettocchi S., Ceci O., Nappi L., Di Venere R., Masciopinto V., Pansini V., Pinto L., Santoro A., Cormio G. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc*. 2004. Vol. 11. P. 59-61. ИФ=0,250
9. Guida M., Di Spiezio Sardo A., Acunzo G., Sparice S., Bramante S., Piccoli R. Vaginoscopic versus traditional office hysteroscopy: a randomized controlled study // *Hum. Reprod*. 2006. Vol. 21. P. 3253-3257. ИФ=4,99
10. Litta P., Cosmi E., Saccardi C., Esposito C. et al. Outpatient operative polypectomy using a 5 mm-hysteroscope without anaesthesia and/or analgesia: advantages and limits // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2008. Vol. 139. P. 120-124. ИФ=1,809
11. Carta G., Palermo P., Marinangeli F., Piroli A. et al. Waiting time and pain during office hysteroscopy // *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2012. Vol. 19 (3). P. 360-364. ИФ=3,061

12. De Angelis C., Santoro G., Re M.E., Nofroni I. Office hysteroscopy and compliance: mini-hysteroscopy versus traditional hysteroscopy in a randomized trial // Hum. Reprod. 2003; Vol. 18. P. 2441-2445. ИФ=4,949
13. Daniilidis A., Pantelis A., Dinas K., Tantanasis T., Loufopoulos P.D., Angioni S. Indications of diagnostic hysteroscopy, a brief review of the literature // Gynecol. Surg. 2012. Vol. 9. P. 23-32. ИФ=3,34
14. Sagiv R., Sadan O., Boaz M. A new approach to office hysteroscopy compared with traditional hysteroscopy: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 108. P. 387-392. ИФ=4,982
15. Cicinelli E., Parisi C., Galantino P., Pinto V., Barba B., Schonauer S. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. P. 199-202. ИФ=4,803

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 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1274н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода" и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель настоящего протокола: подтвердить клинико-экономическую эффективность метода лечебно-диагностической «офисной» гистероскопии у пациенток с аномальными маточными кровотечениями в раннем репродуктивном возрасте (с менархе до 18 лет).

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

1. Сравнительная оценка клинической эффективности метода лечебно-диагностической «офисной» гистероскопии у пациенток с аномальным маточным кровотечением (АМКПП) в раннем репродуктивном возрасте с результатами ультразвукового исследования органов малого таза.
2. Сравнительная оценка безопасности метода лечебно-диагностической «офисной» гистероскопии у пациенток с аномальным маточным кровотечением (АМКПП) в раннем репродуктивном возрасте с результатами ультразвукового исследования органов малого таза.
3. Сравнительная оценка клинико - экономической обоснованности метода лечебно-диагностической «офисной» гистероскопии у пациенток с аномальным маточным кровотечением (АМКПП) в раннем

репродуктивном возрасте с результатами ультразвукового исследования органов малого таза.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Единственным эффективным методом лечения данной патологии остается хирургический. Существуют различные виды оперативных вмешательств при ПТО, однако сохраняется высокая частота послеоперационных рецидивов заболевания (из 400 тыс. операций, у 29% зарегистрированы рецидивы (*DeLancey J.O.L., 2005*)). При выборе способа оперативного лечения необходимо учитывать не только степень пролапса, но и возраст пациентки, наличие сопутствующей патологии, а также желание женщины реализовать репродуктивную функцию. Согласно данным зарубежной литературы применение поперечного сетчатого импланта (J.B.Dubuisson, M. Yaron, J.M. Wenger, S. Jacob, 2008) позволяет повысить эффективность лечения пациенток с тяжелой степенью пролапса тазовых органов, минимизировать периоперационные риски для больного, сократить длительности операции.

12. Описание дизайна клинической апробации включает в себя:

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

Основные параметры: факт выявления органической патологии (полипа/полипов эндометрия, признаков аденомиоза, пороков развития матки), а также признаков хронического эндометрита по данным проведения «офисной» гистероскопии; заключение гистологического исследования биоптата эндометрия; результат оценки экспрессии маркера CD-138 в ткани эндометрия.

Дополнительные параметры: сравнение качественного и количественного микроценоза влагалища и матки; сравнение качественного и количественного микроценоза влагалища и матки у пациенток с первым и повторными эпизодами маточного кровотечения; структура причин возникновения маточного кровотечения в раннем репродуктивном возрасте; оценка необходимости проведения «офисной» гистероскопии, биопсии эндометрия и определения маркера CD-138 у пациенток с маточным кровотечением в раннем репродуктивном периоде.

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

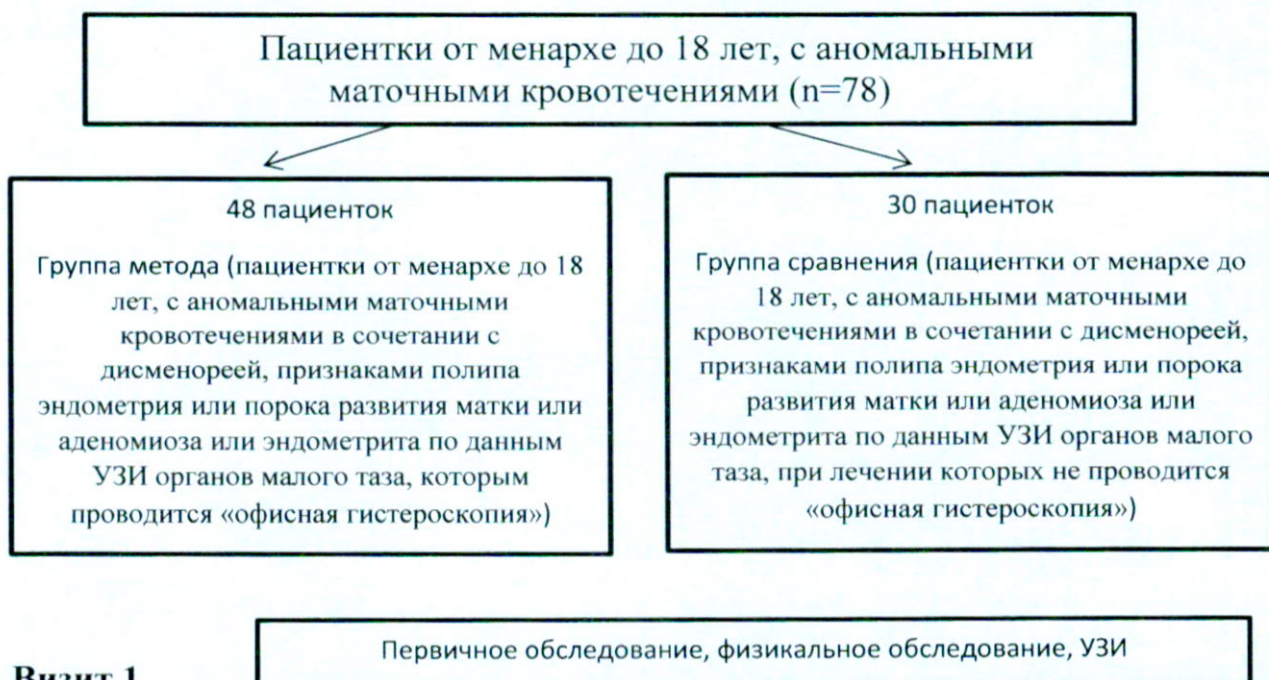
Дизайн клинической апробации.

Группа 1(группа метода) – пациентки от менархе до 18 лет, с аномальными маточными кровотечениями в сочетании с дисменореей, признаками полипа эндометрия или порока развития матки или аденомиоза

или эндометрита по данным УЗИ органов малого таза, которым проводится «офисная гистероскопия»;

Группа 2 (группа сравнения) – пациентки от менархе до 18 лет, с аномальными маточными кровотечениями в сочетании с дисменореей, признаками полипа эндометрия или порока развития матки или аденомиоза или эндометрита по данным УЗИ органов малого таза, при лечении которых не проводится «офисная гистероскопия» - метод сравнения. Подтверждение диагноза проводится по данным ультразвукового исследования полости матки и клинико-лабораторного обследования.

- Визит 1: Пациентки от менархе до 18 лет, с аномальными маточными кровотечениями будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в клинической апробации. Для участия в клинической апробации каждый пациент и его законный представитель должны быть проинформированы о характере, целях и возможных последствиях исследования. При наличии информированного согласия пациенткам, госпитализированным по поводу маточного кровотечения. Они пройдут физикальное обследование, сбор анамнеза, ультразвуковое исследование, экспертное УЗИ, принятие решения о необходимости выполнения «офисной гистероскопии». Если пациент удовлетворяет всем критериям включения и не попадает ни под один критерий исключения, то он включается в протокол апробации.
- Визит 2: Лечебно-диагностическая «офисная гистероскопия» с биопсией эндометрия, забором материала из матки для проведения ПЦР-исследования микробиоценоза, гистологическим исследованием тканей биоптата эндометрия, иммуногистохимическим исследованием с определением экспрессии маркера плазматических клеток CD-138 в ткани биоптированного эндометрия.
- Визит 3: Оценка клинических данных и состояния эндометрия по данным УЗИ через 6 месяцев после операции.



Визит 1

Визит 2	Оперативное вмешательство
Визит 3	Оценка клинических данных, состояния эндометрия по данным физикального осмотра, а также УЗИ через 6 месяцев после операции.
Завершение исследования	Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению.

Методика заключается в проведении лечебно-диагностической «офисной» гистероскопии с биопсией эндометрия и последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптированных тканей у пациенток раннего репродуктивного возраста с аномальным маточным кровотечением с менархе до 18 лет.

Методика предназначена:

- Для выявления органической патологии матки (полипы эндометрия, перегородка полости матки, пороки развития матки, аденомиоз, миома), хронического воспалительного процесса эндометрия как причин маточного кровотечения у пациенток раннего репродуктивного возраста.
- Для выбора оптимального метода лечения пациенток с маточным кровотечением в зависимости от выявленной при «офисной» гистероскопии и гистологическом+ ИГХ-исследовании патологии.

Показаниями к применению данной методики являются наличие маточного кровотечения у пациентки раннего репродуктивного возраста в сочетании с дисменореей тяжелой степени, подозрением на наличие полипа эндометрия или порока развития матки, или аденомиоза по данным УЗИ органов малого таза, а также рецидив маточного кровотечения.

Противопоказаниями к применению данной методики являются беременность, системные заболевания в стадии декомпенсации.

Этапы методики:

1.1. Проведение диагностической «офисной» гистероскопии с использованием локальной анестезии без наркоза, без нарушения целостности девственной плевы и травмы шейки матки пулевыми щипцами и расширителями Гегара пациенткам раннего репродуктивного возраста (с менархе до 18 лет) с постановкой хирургического диагноза.

1.2. Забор материала (соскоб эпителия стенки матки с помощью цитощетки) для проведения ПЦР-исследования микробного содержимого на поверхности стенки полости матки.

1.3. Биопсия эндометрия.

1.4. Гистологическое исследование биоптата эндометрия.

1.5. Иммуногистохимическое исследование биоптата эндометрия с определением экспрессии маркера CD-138.

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 10 дней. Оценка эффективности комплексного лечения проводится через 6 месяцев после операции. Общая продолжительной наблюдения за одной пациенткой составит 6 месяцев и 10 дней.

12.5 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации.

- Соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование.
- Идентифицирующая информация о пациентке, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии.
- Антропометрические параметры
- Жизненно-важные показатели
- Данные обследования: клинического, биохимического анализа крови, коагулограммы, гормонов крови, группы крови, резус-фактора, УЗИ органов малого таза, оценки микроценоза влагалища
- Хирургический диагноз по данным «офисной» гистероскопии с указанием на наличие полипа/полипов эндометрия, признаков аденомиоза, признаков хронического эндометрита.
- Заключение гистологического исследования биоптата эндометрия.
- Результат оценки экспрессии маркера CD-138 в ткани эндометрия.
- Качественные и количественные характеристики микроценоза влагалища и матки.

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

13. Критерии включения пациенток.

- Возраст пациентки от менархе до 18 лет;
- Аномальное маточное кровотечение в сочетании с дисменореей, признаками полипа эндометрия или порока развития матки или аденомиоза или эндометрита по данным УЗИ органов малого таза.
- Подписанное информированное согласие на участие в клинической апробации.

14. Критерии невключения пациентов

- Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации (приказ №433 н):
 - а) 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.
- Возраст – до менархе и старше 18 лет.
- Тяжелая экстрагенитальная патология.
- Острая фаза и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний.
- Онкологическое заболевание.

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

- Отказ от проведения любого из запланированных диагностических и лечебных мероприятий
 - Беременность
 - Наличие системных заболеваний в стадии декомпенсации
- Пациенты могут исключаться из исследования на любом этапе его проведения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая и экстренная.

Условия: стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

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

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты применения	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога	1	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	1	2
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1±1
Определение основных групп крови (А, В, О) и резус-фактора	1	1
Анализ крови на бета-ХГЧ	1	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический (билирубин общий, общий белок, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, калий, натрий)	1	1
Анализ крови на содержание СРБ	1	1
Анализ крови с определением концентрации сывороточного железа	1	1±1
Анализ крови с определением концентрации ферритина	1	1±1
Коагулограмма (АГ, АЧТВ, ПВ+МНО, ТВ, ФГ, АТ - III, РФМК, ФАК)	1	1±1
Анализ крови с определением агрегации тромбоцитов с 4-мя видами индукторов агрегации	1	1
Определение концентрации гормонов крови ЛГ, ФСГ, эстрадиол, пролактин, кортизол, ТТГ, тестостерон, ТЭСГ, андростендион, 17-ОНР, АМГ	1	1±1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (<i>HbeAgHepatitis B virus</i>) в крови	1	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV 1</i>) в крови	1	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV 2</i>) в крови	1	1
Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponemapallidum</i>) в крови	1	1
Анализ мочи общий	1	1
Микроскопическое исследование содержимого влагалища	1	1
Микробиологическое исследование содержимого влагалища с определением чувствительности к антибактериальным препаратам	1	1
ПЦР-исследование содержимого влагалища («Фемофлор-16» + хламидии, ЦМВ, ВПГ I и II типов)	1	1
Морфологическое исследование препарата соскоба эндометрия	1	1
Иммуногистохимическое исследование биоптата	1	1

эндометрия с определением экспрессии маркера CD-138		
ПЦР-исследование соскоба эпителия стенки матки («Фемофлор-16» + хламидии, ЦМВ, ВПГ I и II типов)	1	1
Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	10
Гемотрансфузия	0,1	(1 сеанс) ±1
Постановка внутривенного катетера	1	1±1
Внутривенное введение лекарственного средства	0,7	7±3
Внутримышечное введение лекарственного средства	0,4	от 1 до 12
Интравагинальное введение лекарственного средства	0,6	от 1 до 4
Проведение лечебно-диагностической гистероскопии	1	1
Взятие биоптата эндометрия	1	1
Забор гинекологических мазков	1	5

Наименования физиотерапевтических услуг, частота применения – не применимо.

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

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	9
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

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

Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза		Путь введения
Натрия хлорид	400	1600	мл	в/в
Лидокаин	80	600	мг	Местно
Амоксициллин + Клавулановая кислота	3600	36000	мг	в/в

Перечень используемых биологических материалов: не применимо.

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

№	Наименование	Единицы измерения на 1 пациента (шт)
1	Шприц медицинский инъекционный одноразового применения 5,0 мл	6
2	Система (устройство) для внутривенных вливаний	6
3	Катетер венозный кубитальный	3
4	Салфетка стерильная	1

5	Салфетки гигиенические	3
6	Пеленка однократного применения	10
7	Перчатки стерильные однократного применения (пары)	12
8	Урологический катетер Нелатона	1
9	Урогенитальный зонд	3
10	Тампон для забора материала на бактериологическое исследование с питательной средой	1
11	Цитощетка для забора мазков	1
12	Биопсийные щипцы	1
13	Гистероскоп	1
14	Ультразвуковой аппарат	1
15	Шапочка	15
16	Маска	15
17	Бахилы	3
18	Впитывающая пеленка 60x90 см	5
19	Халат хирургический стерильный одноразовый	1
20	Перчатки хирургические стерильные	5
21	Перчатки нестерильные	5
22	Многоразовый стерильный лоток из нержавеющей ткани	5
23	Емкость для сбора колющих-режущих предметов	1
24	Пакет класса «А»	10
25	Пакет класса «Б»	10

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- увеличение частоты выявления органической причины маточного кровотечения (полип эндометрия, аденомиоз, хронический эндометрит, субмукозная миома матки).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- увеличение частоты верификации результатов хирургического диагноза по данным «офисной» лечебно-диагностической гистероскопии с данными гистологического и иммуногистохимического исследования;
- увеличение частоты нормализации микроценоза влагалища и матки у пациенток с первым и повторным эпизодом заболевания.

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Признаки аномального маточного кровотечения	влагалищное исследование	отсутствие	через 6 месяцев после операции
Признаки патологии эндометрия	УЗИ	отсутствие	через 6 месяцев после операции

Продолжительность госпитализации	койко-день	менее 10 дней	При выписке
Продолжительность операции	минуты	менее 20 мин	во время операции
Величина кровопотери во время операции	мл	менее 50 мл	во время операции
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	наличие	нет	в раннем послеоперационном периоде
Продолжительность послеоперационного периода	койко-день	менее 7 дней	в послеоперационном периоде

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка данных будет произведена с использованием пакета прикладных программ SPSS v.17.0. Количественные и порядковые переменные будут оценены по числу наблюдений (n), среднему (m), стандартному отклонению (SD) при нормальном распределении данных или медиане (Me), минимуму (min) и максимуму (max) при отклонении от нормального распределения. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. При сравнении по количественным и порядковым признакам тест Манна-Уитни или Т-тест будут применяться для несвязанных выборок при их нормальном распределении, или непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису при отсутствии нормального распределения данных. Для сравнения связанных групп будет использован тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественному признаку будет произведено с применением теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05.

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

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 48 пациенток. В 2019 г. – 8 пациенток, в 2020 г. – 20 пациенток, в 2021 г. – 20 пациенток.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 № 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 1 пациенту, который включает:

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 54,09 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации - 48. Общая стоимость апробации составит 2 596,32 тыс. руб.

В том числе, в 2019 году – 8 пациентов на сумму 432,72 тыс. руб., в 2020 году – 20 пациентов на сумму 1 081,80 тыс. руб., в 2021 году – 20 пациентов на сумму 1 081,80 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	19,35
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	20,45

	имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
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)	14,29
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	6,21
ИТОГО:		54,09

Директор

« ___ »



Г.Т. Сухих

Индивидуальная регистрационная карта пациента

клинического исследования

**«Протокол клинической апробации использования лечебно-диагностической
«офисной гистероскопии» у пациентов с аномальными маточными
кровотечениями раннего репродуктивного возраста (с менархе до 18 лет)»**

Код исследования:

Версия: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

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

- 1 История болезни № _____ Амб. карта № _____
- 2 Фамилия, имя, отчество _____
- 3 Адрес _____ Телефон _____
- 4 Поступила __. __. ____ Выбыла __. __. ____ Возраст ____ лет Дата рождения __. __. ____
- 5 Регион проживания: _____ Поступила: из дома переведена из другого стационара
- 6 Госпитализирована: впервые в жизни повторно Число предыдущих госпитализаций _____
На какой день к/теч госпитализирована _____ Число предыдущих кровотечений _____
- 7 Лечение при госпитализациях _____

- 8 Амбулаторное лечение в течение жизни: не проводилось проводилось _____

- 9 Амбулаторное лечение данного кровотечения: не проводилось проводилось _____

- 10 Диагноз _____

- 11 Исход заболевания: выздоровление улучшение без изменений ухудшение смерть
- 12 Трудоспособность при выписке: восстановлена временно утрачена

	стойко утрачена:	частично	полностью
13 Жалобы:	боль в нижней части живота (_____)	головная боль	головокружение
	раздражительность, агрессивность	тошнота	слабость
	рассеянность, невнимательность	обмороки	плаксивость
	выделения из влагалища (кров., сукровичные.) длительные menses	нарушения сна	быстрая утомляемость

15 Отягощенность наследственности: гинекологические заболевания _____

эндокринные заболевания _____

болезни крови _____

психические заболевания _____

неврологические заболевания _____

прочие заболевания _____

16 Аллергоанамнез: _____

17 Состояние здоровья матери: гинекологические заболевания _____

эндокринные заболевания _____

профессиональные вредности _____

тяжелые инфекции _____

инфекции половых органов _____

злоупотребление психоактивными веществами _____

прочие заболевания _____

18 Состояние здоровья отца: эндокринные заболевания _____

профессиональные вредности _____

тяжелые инфекции _____

инфекции половых органов _____

злоупотребление психоактивными веществами _____

прочие заболевания _____

19 Беременность у матери: без патологии

токсикоз первой половины

токсикоз второй половины

угроза прерывания первой половины

угроза прерывания второй половины

преэклампсия

эклампсия

другие осложнения или заболевания _____

20 Роды: срочные на _____ нед. неосложненные осложненные _____

21 При рождении: рост _____ вес _____ закричала сразу

Грудное вскармливание до _____

На момент рождения возраст: матери _____ отца _____

22 Заболевания девочки на протяжении всей жизни: родовые травмы _____

детские инфекции _____

нарушения питания _____

задержка физического развития _____

задержка психического развития _____

прочие заболевания _____

оперативные вмешательства _____

гемо-, плазматрансфузии _____

23 Рост _____ см Масса тела _____ кг Т тела _____ С АД _____ мм.рт.ст. ЧСС _____ уд/м

Стадия полового развития: В ____ Р ____

24 Status praesens (особенности): _____

25 Внешние признаки гормональных нарушений: нет есть _____

38. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Дата	Матка			Шейка матки	Эндо метрий	Яичники		Заключение
	Длина	Ширина	ПЗ			Левый	Правый	
Фолликулярный аппарат яичников								
Фолликулярный аппарат яичников								

39. Данные микроскопии содержимого влагалища

Дата		
Эпителий		
Флора		
Лейкоциты		
Грибки		
Трихомонады		
Ключевые клетки		

40. Данные микробиологического исследования содержимого влагалища

Рост м/о не выявлен

Рост м/о выявлен

Дата исследования				
Название м/о				
Количество (титр) м/о				

41. ПЦР-исследование

	Влагалище	Матка
ОБМ		
Lactobacillus spp		
Enterobacterium spp		
Streptococcus spp		
Staphylococcus spp		
Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp		
Eubacterium spp		
Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp		
Megasphaera spp.+Veilonella spp.+Dialister spp.		
Lachnobacterium spp.+Clostridium spp		
Mobiluncus spp.+Corinebacterium spp.		
Peptostreptococcus spp.		
Atopobium vaginae		
Ureaplasma urealyticum		
Ureaplasma parvum		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
Candida spp		
Chlamydia		
CMV		
GSV I		
GSV 2		

42. Описание гистероскопической картины**43. Хирургический диагноз:** _____**44. Описание гистологического исследования:**

45. Гистологическое заключение: _____

46. Результат ИГХ-исследования: _____

47. Схема гемостатической терапии:

Препарат: транексамовая кислота КОК дидрогестерон

Максимальное количество таблеток в сутки (схема приема): _____

Длительность лечения до момента полного прекращения кровяных выделений: _____

Длительность лечения до отмены препарата: _____

Схема противовоспалительной терапии (при её наличии): _____

Схема лечения препаратами железа (при её наличии): _____

Подпись _____ Дата: _____

Ответственный исследователь

Подпись _____ Дата: _____

Исследователь

**Клинический центр: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

**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 метода использования лечебно-диагностической «офисной гистероскопии» у пациентов с аномальными маточными кровотечениями раннего репродуктивного возраста (с менархе до 18 лет)» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор

Г.Т. Сухих

