

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 профилактики образования внутриматочных синехий после внутриматочных хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста с использованием антиадгезионного геля
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	200

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

« _____ » _____ 2019 г.
М.П.



Г.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 профилактики образования внутриматочных синехий после внутриматочных хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста с использованием антиадгезионного геля.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.

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, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России;

- Мартынов Сергей Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

- Гаврилова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, врач отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

На современном этапе развития репродуктивной хирургии вопросы профилактики и лечения внутриматочных синехий остаются актуальными ввиду неудовлетворительных репродуктивных перспектив для женщин,

планирующих беременность, а также за счёт значительного снижения качества жизни, характеризующаясь нарушениями менструальной функции. Отмеченное в последние десятилетия повышение частоты внутриматочных синехий, которая колеблется от 0,3 до 21,5%, связано в том числе с увеличением количества оперативных вмешательств на матке [Khirieva P.M., Adamyan L.V., Martynov S.A. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine adhesions (literature review). *Gynecology*. 2016; 18 (5): 32-36. (in Russian)].

Несмотря на стремительное развитие хирургии, широкий арсенал доступных методов лечения и используемых средств профилактики, частота повторного формирования внутриматочных синехий остаётся достаточно высокой, достигая 62,5%. [March C.M. Management of Asherman syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 63-76]. Использование минимально инвазивных хирургических методов – гистероскопии, гистерорезектоскопии, - позволило улучшить исходы лечения, однако в ряде случаев, особенно при интраоперационном формировании большой раневой поверхности (после удаления субмукозных узлов на широком основании, разрушения внутриматочных синехий средней и тяжелой степени), патогенетически обоснованным является введение в матку противоспаечных барьеров.

Таким образом, использование наименее травматичных методов лечения в совокупности с современными высокоэффективными методами профилактики, позволит значительно снизить частоту рецидива и улучшить отдалённые результаты.

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

В современных условиях улучшение состояния репродуктивного здоровья населения является одним из приоритетных направлений государственной политики. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет 10-15% и не имеет тенденции к снижению. В России частота бесплодных браков превышает 15%, что считается критическим уровнем. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом внутриматочная патология выявляется у 41% женщин [Khirieva P.M., Adamyan L.V., Martynov S.A. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine adhesions (literature review). *Gynecology*. 2016; 18 (5): 32-36. (in Russian)]. Отмеченное в последние десятилетия повышение частоты внутриматочных синехий, которая колеблется от 0,3 до 21,5% в популяции, связано в том числе с увеличением количества оперативных вмешательств на матке [March C.M. Management of Asherman syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 63-76].

Внутриматочные синехии занимают важное место в структуре внутриматочной патологии из-за своей клинической значимости. Последняя обусловлена развитием нарушений менструального цикла, вызывающих снижение качества жизни и социальную дизадаптацию у 25 - 60% больных, а

также таких состояний, как бесплодие и невынашивание беременности, выявляемых у 23-50% больных [1,2,6,8].

Несмотря на стремительное развитие хирургии, частота повторного формирования (рецидива) внутриматочных синехий остаётся достаточно высокой, достигая 62,5%. [Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О. Опыт применения противоспаечного барьера при лечении больных с синдромом Ашермана. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; Т.65. №5: с. 29-32]. Использование минимально инвазивных хирургических методов – гистероскопии, гистерорезектоскопии, - позволило улучшить исходы лечения, однако в ряде случаев, особенно при интраоперационном формировании большой раневой поверхности (после разрушения внутриматочных синехий средней и тяжелой степени – т.н. синдроме Ашермана), результативность только хирургического адгезиолизиса остается низкой.

Несмотря на широкое внедрение внутриматочной хирургии во многих клиниках в Российской Федерации, использование противоспаечных средств после разрушения внутриматочных синехий остается дискуссионным. В основном, в качестве профилактики рецидива заболевания после хирургического адгезиолизиса используется циклическая гормональная эстроген-гестагенная терапия [Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя., - Русский медицинский журнал. Мать и дитя, - 2017, - №12, стр. 895-899]. При этом чаще всего используются низкие дозы эстрогенов [Хириева П.М. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. – автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. - М., 2019 г. – 16 с]. Публикации по теме применения противоспаечных средств носят обзорный характер, в большинстве из них представлены либо единичные клинические случаи, либо малые выборки больных (до 20 человек), не позволяющие провести полноценный статистический анализ полученных результатов [А. Л. Тихомиров, М. А. Геворкян, С. И. Сарсания. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика. - Проблемы репродукции. 2016;22(6): 66-73].

Использование при внутриматочных синехиях комбинированного лечения, включающего в себя минимально инвазивный хирургический адгезиолизис посредством хирургической гистероскопии с применением механических микроножниц, с интраоперационным внутриматочным введением противоспаечного геля на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлозы и последующей циклической гормональной терапией позволит объединить наиболее рациональные хирургические и терапевтические подходы с целью снижения частоты рецидивов заболевания.

Данные литературы свидетельствуют об эффективности предлагаемого метода: проведенное комбинированное лечение позволило выявить рецидив внутриматочных синехий лишь у 10% пациенток, тогда как в группе

контроля частота рецидива составила 31,3%, причём у 1 пациентки визуализировалась «туннелированная матка».

Использование комбинированного лечения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями, сочетающего минимально инвазивные хирургические методы и современные высокоэффективные методы профилактики образования спаек, позволит снизить частоту рецидивов заболевания, восстановить менструальную функцию, уменьшить частоту невынашивания беременности и бесплодия у данной категории больных.

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

Хирургический адгезиолизис является на сегодняшний день основным методом, используемым для лечения внутриматочных синехий.

Угол обзора и многократное увеличение, достигаемые при гистероскопии,

делают её революционной, обеспечивая безопасное и точное воздействие.

Для проведения хирургического адгезиолизиса используются различные хирургические энергии: механическая, электрическая, лазерная.

По данным многих авторов, использование механической энергии предупреждает повреждение эндометрия в отличие от электрического воздействия, уменьшает вероятность перфорации матки, улучшает отдалённые репродуктивные исходы [Carta G., Cerrone L., Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – 31. – p. 39-41].

В связи с этим, использование микроножниц позволяет избежать неблагоприятного термического воздействия на ткань эндометрия и тем самым, снизить риск повторного образования синехий [Kim T. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – 19. – p. 731-736. Импакт-фактор – 2.390].

Использование гормональной терапии для восстановления эндометрия после гистероскопического адгезиолизиса внедрено достаточно широко.

Предложены различные варианты терапии, однако нет однозначного мнения о времени введения (перед и / или после операции) и сочетании препаратов (эстрадиол или сочетание эстрадиола и гестагенов). Принцип лечения сводится к восстановлению роста остаточного эндометрия после оперативного вмешательства для предупреждения реформирования синехий и восстановления полости матки. И достижение этой цели возможно при введении супрафизиологических уровней гормонов. Снижение степени фиброзирования эндометрия при введении в физиологических дозах эстрогенов было показано в экспериментах на мышах. Однако, несмотря на представленность проадгезионных и профибротических факторов в малых

концентрациях, лечение низкими дозами эстрогенов не всегда оказывает положительный эффект в восстановление полости матки, особенно при средней и тяжелой степени поражения полости матки. Исследование Хириевой П.М. [Хириева П.М. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. – автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. - М., 2019 г. – 16 с] показало более высокую эффективность использования высокодозированной (6 мг эстрадиола валерата в сутки) гормональной терапии по сравнению с низкодозированной (2 мг эстрадиола валерата в сутки).

Таким образом, гормональная терапия с использованием высоких доз эстрогенов является важным дополнением гистероскопического адгезиолиза.

Множество предложенных вариантов гелей-барьеров на основе гиалуроновой кислоты, имеющихся в арсенале хирургов в настоящее время, можно объяснить поиском наиболее оптимального, нетоксичного, вязкого, обладающего длительным интервалом соприкосновения с раневой поверхностью. Эти поиски, продолжающиеся в течение нескольких лет в разных странах, позволили выделить наиболее эффективные из них. В проспективном рандомизируемом исследовании Kim и соавт. [Mais V. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – 160. – p. 1-5] для лечения 187 пациенток был использован новый дериват гиалуроновой кислоты – альгинат карбоксиметилцеллюлозы и доказана его высокая эффективность.

До недавнего времени основой большинства противоспаечных гелей являлись препараты только гиалуроновой кислоты. Использование препаратов на основе гиалуроновой кислоты, как одного из распространённых компонентов тканей человека, при лечении внутриматочных синехий, позволяет предотвратить контакт стенок полости матки. Эта функция временного барьера минимизирует вероятность повторного формирования спаек, обеспечивает нормальное анатомическое соотношение и тем самым способствует физиологическому течению репаративных процессов матки [Tsapanos V.S. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J. Biomed. Mater. Res.* – 2002. – 63. – p.10-14].

Для профилактики спайкообразования в последнее время используются и другие препараты – карбоксиметилцеллюлоза и химически модифицированная гиалуроновая кислота - натрия гиалуронат [Kim T. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2012. – 19. – p. 731-736. Импакт-фактор – 2.390]. В рандомизированном контролируемом слепом исследовании с участием 150 пациентов, перенесших кюретаж после аборта или хирургическое

вмешательство в полости матки, скорость формирования внутриматочных синехий в группе, использовавшей натриевую соль гиалуроновой кислоты, была более низкой по сравнению с контрольной группой, использовавшей гиалуроновую кислоту [Guida M. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. Hum. Reprod. – 2004. – 19. – p. 1461-1464]. В проспективном рандомизируемом исследовании Kim и соавт. [Kim T. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – 19. – p. 731-736. Импакт-фактор – 2.390] для лечения 187 пациенток был использован новый препарат - альгинат карбоксиметилцеллюлозы и доказана его высокая эффективность.

Предлагаемый метод не имеет широкого внедрения в клиническую практику в РФ на сегодняшний день. Обусловлено это небольшим количеством клинических исследований и малым количеством публикаций.

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 исследование, связаны с анестезиологическим пособием и проведением оперативного вмешательства: возможным ранением органов малого таза, тканей и магистральных сосудов (в нашем исследовании не зарегистрированы).

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. Хириева П.М., Адамян Л.В., Мартынов С.А. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (5): 32-36. [Khiriya P.M., Adamyan L.V., Martynov S.A. Modern methods of prevention and treatment of intrauterine adhesions (literature review). Gynecology. 2016; 18 (5): 32-36. (in Russian)]
2. March C.M. Management of Asherman syndrome. Reprod Biomed Online 2011; 23: 63-76.
3. Макаренко Т.А., Никифорова Д.Е., Ульянова И.О. Опыт применения противоспаечного барьера при лечении больных с синдромом Ашермана. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; Т.65. №5: с. 29-32.
4. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя., - Русский медицинский журнал. Мать и дитя, - 2017, - №12, стр. 895-899.

5. А. Л. Тихомиров, М. А. Геворкян, С. И. Сарсания. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика. - Проблемы репродукции. 2016;22(6): 66-73.
6. Guida M. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. Hum. Reprod. – 2004. – 19. – p. 1461-1464.
7. Carta G., Cerrone L., Iovenitti P. Postoperative adhesion prevention in gynecologic surgery with hyaluronic acid. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004.– 31. – p. 39-41.
8. Mais V. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012. – 160. – p. 1-5.
9. Tsapanos V.S. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. J. Biomed. Mater. Res. – 2002. – 63. – p.10-14.
10. Kim T. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – 19. – p. 731-736. Импакт-фактор – 2.390.
11. Di Spiezio Sardo A. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016. – 203. – p. 182-192.
12. Хириева П.М. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. – автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. - М., 2019 г. – 16 с.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом Минздрава России от 10.07.2019г. №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель настоящего протокола:

Сравнить эффективность и подтвердить улучшение отдаленных результатов комбинированного лечения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями с внутриматочным введением противовоспалительного геля на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлозы по сравнению с пациентками, получившими только хирургическое и гормональное лечение

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

1. Сравнить частоту рецидива внутриматочных синехий у пациенток, получавших комбинированное лечение, включавшее хирургическую гистероскопию с применением механических микроножниц, с интраоперационным внутриматочным введением противовоспалительного геля на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлозы и последующей циклической гормональной терапией (основная группа), и у пациенток, получавших только хирургическое лечение и последующую циклическую гормональную терапию (группа сравнения) на основании контрольной гистероскопии.
2. Сравнить характеристики менструальной функции у пациенток основной группы и группы сравнения до и после проведенного лечения (наличие гипо-, аменореи) на основании опроса.
3. Сравнить балльную оценку состояния полости матки у пациенток основной группы и группы сравнения до и после проведенного лечения на основании контрольной гистероскопии и характеристик менструальной функции (согласно классификации AFS – приложение 1).
4. Сравнить состояние интактного эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения до и после проведенного лечения на основании измерения его толщины по данным УЗИ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

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:

- ✓ наличие/отсутствие образования/рецидива внутриматочных синехий после проведенного лечения по данным контрольной гистероскопии;
- ✓ толщина эндометрия по данным контрольной гистероскопии;
- ✓ наличие/отсутствие гипоменореи, аменореи;
- ✓ балльная оценка состояния полости матки согласно классификации AFS.

Дополнительные параметры:

- ✓ продолжительность операции;
- ✓ величина кровопотери во время операции;
- ✓ продолжительность госпитализации больных.

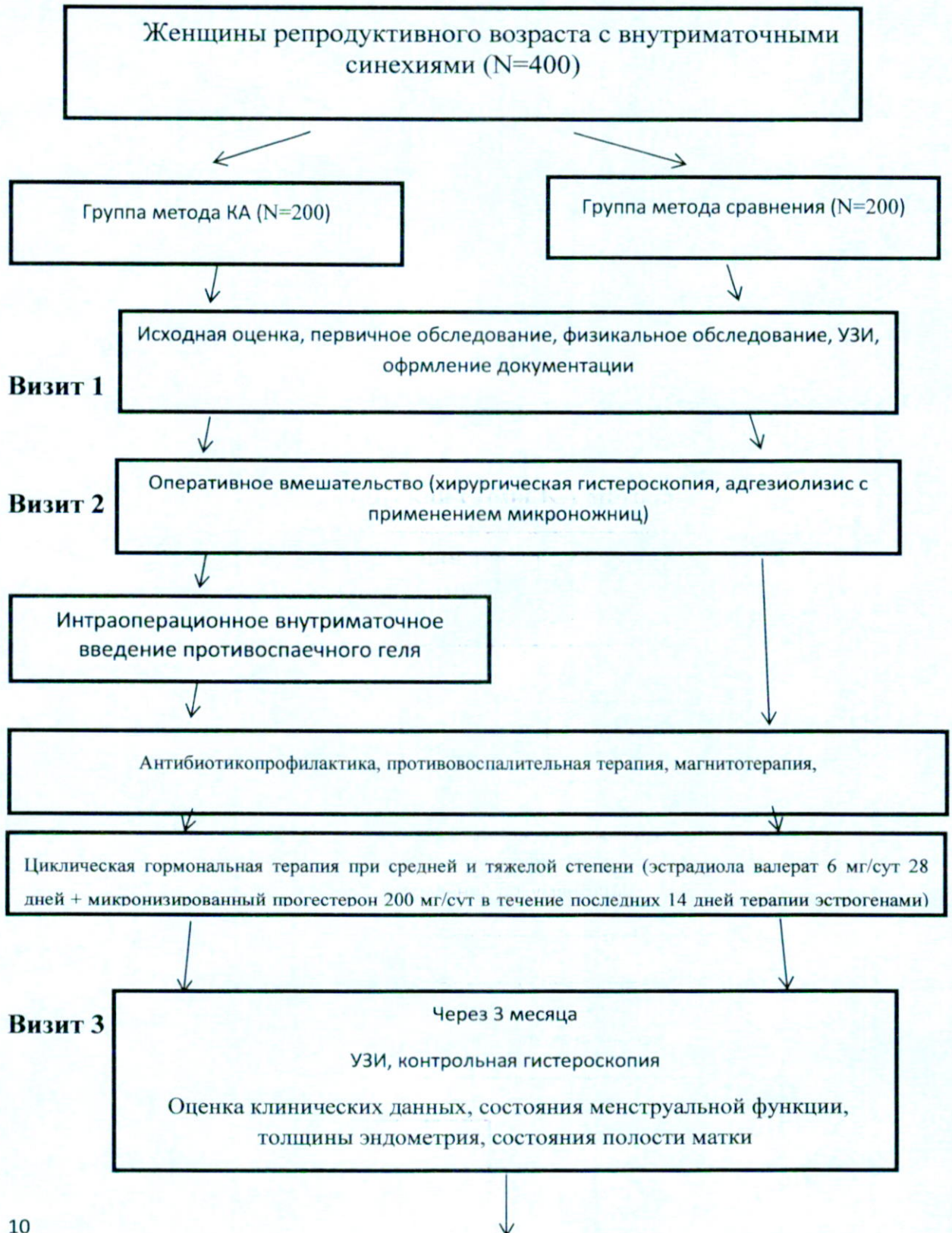
12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения)

Данное исследование проводится в двух группах пациентов (группа метода КА (N=200) и группа метода сравнения (N=200)) с целью доказательства эффективности применения инновационной технологии с использованием антиадгезионного геля.

Исследование будет проводиться согласно следующей схеме:

- **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, сбор анамнеза и данных о сопутствующем лечении, трансвагинальное ультразвуковое обследование.
- **Визит 2:** Хирургическое лечение. Больным будет выполнено внутриматочное хирургическое вмешательство – рассечение внутриматочных синехий либо удаление субмукозного миоматозного узла с использованием механической или электрической энергии в соответствии с установленными протоколами. После хирургического этапа пациенткам основных групп будет введен антиадгезионный препарат. Интраоперационная оценка состояния эндометрия, кровопотери, продолжительности операции. Послеоперационный период. Динамическое наблюдение, антибиотикопрофилактика, последующая противовоспалительная терапия, ранняя восстановительная физиотерапия, обезболивание, профилактика тромбоэмболических осложнений. Диагностика и коррекция послеоперационных осложнений (если будут). Выписка домой на 3 -5 сутки после операции.
- **Визит 3.** Контрольная гистероскопия через 3 месяца после хирургического этапа. Наличие/отсутствие внутриматочных синехий, состояние эндометрия. Оценка клинических данных.

Графическая схема КА метода



**Завершение
исследования**

Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению;

Методика заключается в проведении хирургического разделения внутриматочных синехий (адгезиолизиса) с использованием минимально инвазивной техники – хирургической гистероскопии с применением механических микроножниц, с интраоперационным внутриматочным введением противовоспалительного геля на основе натриевой соли гиалуроновой кислоты и натрия карбоксиметилцеллюлозы и последующей циклической гормональной терапией с целью повышения результативности исходов лечения.

Методика предназначена:

➤ Для снижения частоты образования/рецидива внутриматочных синехий.

➤ Для улучшения репаративных процессов в эндометрии.

Показаниями к применению данной методики являются наличие внутриматочных синехий или субмукозной миомы матки у пациенток репродуктивного периода, наличие клинических проявлений и/или бесплодия.

Противопоказаниями к применению данной методики являются противопоказания для хирургического лечения.

Диагностическая гистероскопия – с целью визуализации расположения внутриматочных синехий или миоматозного узла, оценки степени тяжести спаечного процесса, состояния эндометрия. Гистероскопический адгезиолизис или миомэктомия с использованием механической или электрической энергии, взятием биоптата эндометрия для морфологического и иммуногистохимического исследования. Введение антиадгезионного препарата пациенткам основных групп. В послеоперационном периоде проводится антибактериальная, противовоспалительная терапия, восстановительная физиотерапия. Проведение контрольной гистероскопии через 3 месяца с оценкой эффективности лечения.

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 первой госпитализации. Контрольная гистероскопия и оценка эффективности комплексного лечения 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
- Данные УЗИ
- Протокол операции, ее продолжительность, используемая энергия, состояние эндометрия
- Продолжительность послеоперационного периода, госпитализации
- Показатели состояния полости матки по данным контрольной гистероскопии через 3 месяца после операции.

V. Отбор и исключение пациентов, в клинической апробации участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов:

- Возраст пациенток 18-45 лет.
- Наличие внутриматочных синехий либо субмукозной миомы матки, установленных по результатам клинико-инструментального обследования.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании

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
- патология молочных желез
- онкологические заболевания

- тромбофилии, тромбозы в анамнезе
- противопоказания для приема гормональных препаратов
- несоответствие критериям включения.

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

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма: плановая

Условия: стационар, амбулаторно

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств):

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

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога	4±2
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Морфологическое исследование препарата соскоба эндометрия	2
Морфологическое исследование соскоба эндоцервикса	2
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2±1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	2±1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	2±1
Анализ мочи общий	2±1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	2±1
Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	8
Морфологическое исследование препарата внутриматочных синехий	1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Интубация трахеи	1
Катетеризация подключичной и других центральных вен	1
Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров	1
Гистероскопия хирургическая, механическое рассечение внутриматочных синехий, в том числе в сочетании с резектоскопией	1
Гистероскопия хирургическая, удаление субмукозного миоматозного узла, в том числе в сочетании с резектоскопией	1
Контрольная гистероскопия	1
Гемотрансфузия	(1 сеанс) ±1
Реинфузия крови	(1 сеанс) ±1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1

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

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	5±3
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	1
Энтеральное питание	0,01

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

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

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	
		Ед	ССД
		и	
		ц	
		ы	
		из	
		ме	
		ре	
		ни	
		я	

Антиадгезионные средства	Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный для профилактики спайкообразования после открытых оперативных вмешательств и лапароскопических процедур	г	10
--------------------------	---	---	----

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

Перечень используемых биологических материалов:

Наименование компонента крови	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
Свежезамороженная плазма, полученная методом афереза, карантинизированная	мл	200	2000
Эритроцитарная взвесь с удаленным лейкоцитарным слоем	мл	100	1000

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

Наименование медицинского изделия	Единицы измерения
Катетер центральный венозный однократного применения	1
Клемма для кровеносных сосудов	2
Система (устройство) для внутривенных вливаний	2
Система (устройство) для переливания крови и растворов	1
Трубка интубационная	1
Трубка эндотрахеальная	1
Фильтр воздушный	1
Шланг для ИВЛ	1
Электроды для хирургических операций одноразовые	1
Электрокоагулятор хирургический (микрохирургический)	1
Оксигенатор	1
Игла атравматическая хирургическая	20
Катетер Фолея для дренирования мочевого пузыря	1
Гель электродный	1
Катетер уретральный	1
Шприц медицинский инъекционный одноразового применения	1
Канюля внутривенная однократного применения	3
Салфетка стерильная	20
Бинт эластичный иммобилизующий или чулки компрессионные профилактические	2
Пеленка однократного применения	10
Перчатки стерильные хирургические однократного применения (пары)	20
Набор биопсийный	
Клинок ларингоскопический	

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- отсутствие рецидива внутриматочных синехий.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- толщина интактного эндометрия по данным УЗИ;
- нормализация менструальной функции;
- продолжительность госпитализации;
- осложнения в раннем послеоперационном периоде;
- продолжительность послеоперационного периода;
- снижение койко-дня, сокращение периода нетрудоспособности.

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

Рецидив внутриматочных синехий:

Метод гистероскопии

Сроки оценки – интраоперационно

Регистрация и учет – запись в протоколе операции истории болезни и индивидуальной регистрационной карте

Интраоперационная кровопотеря:

Метод гравиметрический

Сроки оценки – интраоперационно

Регистрация и учет – запись в протоколе операции истории болезни и индивидуальной регистрационной карте

Анализ кровопотери – сравнение средних показателей кровопотери (мл) пациенток основной группы и группы сравнения.

Длительность операции:

Метод хронометрический

Сроки оценки – продолжительность операции в минутах

Регистрация и учет – запись в протоколе операции истории болезни и индивидуальной регистрационной карте

Анализ длительности операции - сравнение средней продолжительности операции (мин) у пациенток основной группы и группы сравнения.

Послеоперационные осложнения:

Метод количественный (частота) и качественный (структура)

Сроки оценки – послеоперационный период в течение 1 месяца

Регистрация и учет – запись в истории болезни, амбулаторной карте и индивидуальной регистрационной карте

Анализ послеоперационных осложнений – сравнение частоты и структуры послеоперационных осложнений.

VIII. 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. 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. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

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%.

Расчет необходимого объема выборки выполнялся с помощью ППП «Statistica10» (StatSoft Inc., США) и был основан на данных литературы о частоте операций по поводу внутриматочных синехий. При принятии уровня альфа 0,05 и уровня достоверности исследования 90% с учетом выбывания 15% пациенток необходимо включить 200 пациенток в основную группу.

Всего 200 пациентов: в 2019 г. – 100 пациентов, в 2020 г. – 100 пациентов. Продолжительность клинической апробации - 2 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 1 пациенту, который включает:

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 157,0 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 200. Общая стоимость апробации составит 31 400,0 тыс. руб. В том числе в 2019 году – 100 пациента на сумму 15 700,0 тыс. руб., в 2020 году – 100 пациентов на сумму 15 700,0 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	72,2
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	53,4
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.)	31,4
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	13,8

ИТОГО:

157,0

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 профилактики образования внутриматочных синехий после внутриматочных хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста с использованием антиадгезионного геля» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«___» _____ 2019 г.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации
«Протокол клинической апробации метода профилактики образования
внутриматочных синехий после внутриматочных хирургических
вмешательств у женщин репродуктивного возраста с использованием
антиадгезионного геля»**

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
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

Наследственный анамнез

Наличии дисплазии соединительной ткани у
ближайших родственников (1-да, 0-нет)

--

Акушерско-гинекологический анамнез

Возраст менархе (лет)

--	--

Продолжительность менструального цикла (дней)

Длительность менструального кровотечения (дней)

Объем менструальной кровопотери
(0- слабо, 1-умеренно, 3-сильно)

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

Начало половой жизни (лет)

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Вес и рост детей при рождении

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных аборт в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Наличие родовой травмы промежности

(1-да, 0-нет)

Перенесенные гинекологические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Хламидийная инфекция	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гонорея	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие ИППП	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический вульвовагинит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический цервицит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Дисплазия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Наружный генитальный эндометриоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аденомиоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Полип эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гиперплазия эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миома матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Синдром поликистозных яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Доброкачественные образования яичников	<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
Диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Иссечение узла аденомиоза	<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

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 легких	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания сердца и сосудов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания желудочно-кишечного тракта	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания почек	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания глаз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аллергии	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Варикозная болезнь	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миопия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Пролапс митрального клапана	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Спланхоптоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Наличие пролапса по данным влагалищного исследования

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

Степень пролапса по данным влагалищного исследования

(1-I, 0- II)

УЗИ органов малого таза после оперативного лечения (через 6 месяцев)

Хирургическое лечение:

Параметры операции и послеоперационного периода

Продолжительность операции, мин.	
Кровопотеря, мл	
Осложнения послеоперационного периода:	
Послеоперационный период, к-дней	
Продолжительность госпитализации, к-дней	

Качество жизни: улучшилось, осталось прежним, ухудшилось