

**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	Клиническая апробация метода хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с истонченным рубцом на матке после операции кесарева сечения (код МКБ-10 О34.2) с использованием внутриматочного манипулятора с желобом, в сравнении с пациентками, которым проведено оперативное лечение с использованием расширителя Гегара.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	450

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.



Директор

2020 г.

Г.Т. Сухих

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № _____

Дата «___» февраля 2020 г.

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с истонченным рубцом на матке после операции кесарева сечения (код МКБ-10 О34.2) с использованием внутриматочного манипулятора с желобом, в сравнении с пациентками, которым проведено оперативное лечение с использованием расширителя Гегара.

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

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

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

В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России.

- Макиян Зограб Николаевич - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» 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.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Метод хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с истонченным рубцом на матке после операции кесарева сечения с использованием внутриматочного манипулятора с желобом.

Цель: восстановление послеоперационного рубца на матке после предшествовавшего кесарева сечения у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в деторождении.

Согласно Международной Классификации Болезней - послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери (код МКБ-10 O34.2).

Медицинская помощь матери при несостоятельности (истончении) рубца на матке после предшествовавшего кесарева сечения заключается в предоставлении хирургического лечения, то есть выполнения метропластики в условиях стационара.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), частота оперативного родоразрешения путем операции кесарево сечение неуклонно возрастает, и в настоящее время составляет более 23%. [1-7]

В России этот показатель в 2018 году составил 29,4%, а в некоторых акушерских стационарах более 30—40%, причем в большинстве случаев (около 60%) – это первые роды. [1, 3, 5]

Согласно определению ВОЗ (2015), признаки несостоятельного рубца [7]:

- истончение рубцовой ткани (миометрия) менее 2—3 мм или даже его полное отсутствие в области рубца;
- наличие «ниши» со стороны полости матки или цервикального канала;
- прерывистость контуров рубца и наличие в нем кист или включений;
- наличие утолщений или вдавлений в рубце;
- подавляющее преобладание соединительной ткани при одновременном недоразвитии мышечной ткани и сети кровеносных сосудов (капилляров).

Хирургическое лечение (метропластика) заключается: в иссечении послеоперационного рубца на матке, с последующим ушиванием раны (миометрия), с целью формирования полноценного рубца. Хирургическая коррекция несостоятельного рубца на этапе подготовки к беременности должна учитывать репаративные возможности тканей, проводиться минимально инвазивным методом, иметь хорошие отдаленные результаты.

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

Сохраняющиеся высокие показатели частоты кесарева сечения (КС), в том числе при первой беременности, определяют социально-экономическую значимость сохранения и восстановления репродуктивной функции в этой группе женщин. Так, в России частота КС в среднем составляет 15–16%, достигая 30–40% в перинатальных центрах, и не имеет тенденции к снижению [1, 2, 3]. Наряду с этим отмечается тенденция к увеличению частоты несостоятельного рубца на матке как исхода инфекционных осложнений послеродового периода и аномального течения репаративного процесса при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Проблема адекватной диагностики состоятельности рубца на матке, а также

восстановления функциональной полноценности миометрия приобретает для акушеров-гинекологов особую значимость на этапе планирования очередной беременности.

Высокий риск аномального течения беременности, родов и послеродового периода, а также более высокий риск разрыва матки у женщин с несостоятельным рубцом после кесарева сечения обуславливают экономическую составляющую данной проблемы. Минимизация указанных грозных осложнений гестационного периода и родов позволит снизить материнскую и младенческую смертность [6-10].

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

Предложенный новый метод хирургического лечения несостоятельности послеоперационного рубца на матке после предшествовавшего кесарева сечения, с применением желобоватого внутриматочного манипулятора, который позволяет эффективно восстановить область нижнего маточного сегмента и обеспечить формирование полноценного рубца. Хирургическая коррекция несостоятельного рубца проводится минимально инвазивным эндоскопическим методом с последующим проведением патогенетически обоснованной антибактериальной, противовоспалительной терапии, физиотерапии.

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

Потенциальные риски для пациенток, включенных в исследование, связаны с особенностями проведения оперативного вмешательства [10, 11]:

- необходимостью выделять и низводить мочевой пузырь при обеспечении доступа к нижнему маточному сегменту для иссечения послеоперационного рубца - возможным ранением смежных органов при проведении метропластики (ранение мочевого пузыря)

- особенностями репарации тканей – вероятностью неполноценной регенерации рубца после метропластики.

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. Серов В.Н. Современное акушерство и кесарево сечение // Русс. Мед. Журн. 2004 - т. 12 №13. С. 749-751
2. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J et al. on behalf of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Global Health* 2015;3(5):e260-70.
3. Еремкина В.И., Гарифуллова Ю.В. Реконструктивно-восстановительная пластика несостоятельного рубца на матке влагалищным доступом вне беременности. *Практическая медицина* № 04. 2014г. С 46-48
4. Robson M, Hartigan L, Murphy M. Methods of achieving and maintaining an appropriate caesarean section rate. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27:297-308.
5. Краснопольская К.В., Попов А.А., Чечнева М.А., Федоров А.А., Ершова И.Ю. Прегравидарная метропластика по поводу несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения: влияние на естественную фертильность и результаты ЭКО. *Проблемы репродукции.* 2015;21(3):56-62.
<https://doi.org/10.17116/repro201521356-62>
6. van der Voet LF1, Jordans IPM, Brölmann HAM, Veersema S, Huirne JAF. Changes in the Uterine Scar during the First Year after a Caesarean Section: A Prospective Longitudinal Study. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(2):164-170. doi: 10.1159/000478046.

7. Международная Классификация Болезней 10 пересмотра (МКБ-10).
International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10).
<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/O30-O48>
8. Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, El Sheikh M, Farrell B, Gray S, Hardy P. et al. Caesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9888):234–248. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60441-9.
9. Xu W, Wang M, Li J, Lin X, Wu W, Yang J. Laparoscopic combined hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy with temporary occlusion of bilateral internal iliac arteries: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e17161. doi:10.1097/MD.00000000000017161.
10. Макиян З.Н., Адамян Л.В., Карабач В.В., Чупрынин В.Д. Новый метод хирургического лечения несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения с помощью внутриматочного манипулятора с желобом. *Акуш-гин*. 2020;2:120-128.
11. Внутриматочный манипулятор с жёлобом для лечения несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения. Патент №2019135682 «полезная модель», ФИПС.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, приказом Минздрава России от 01.11.2012 N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель настоящего протокола: подтвердить эффективность лечения и реабилитации пациенток с несостоятельным рубцом на матке после КС с применением современной хирургической техники (внутриматочный манипулятор с желобом) на основании верификации диагноза и персонифицированного выбора оптимальной хирургической тактики.

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

1. Сравнить безопасность метода хирургической коррекции несостоятельности рубца на матке с использованием манипулятора с желобом, в сравнении с группой, которым выполнено лечение с применением расширителя Гегара.
2. Сравнить клиническую эффективность метода хирургической коррекции несостоятельности рубца на матке с использованием манипулятора с желобом, в сравнении с группой, которым выполнено лечение с применением расширителя Гегара.
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода хирургической коррекции несостоятельности рубца на матке с использованием манипулятора с желобом, в сравнении с группой, которым выполнено лечение с применением расширителя Гегара.
4. Провести контрольное исследование состояния послеоперационного рубца после хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке после предшествовавшего КС с целью подготовки к последующей беременности.

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 (уровень доказательности 3С вследствие наблюдательного дизайна исследования, небольшого объема выборки).

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: толщина миометрия в области рубца после КС и наличие/отсутствие «ниши» в зоне рубца после проведенного хирургического вмешательства.

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

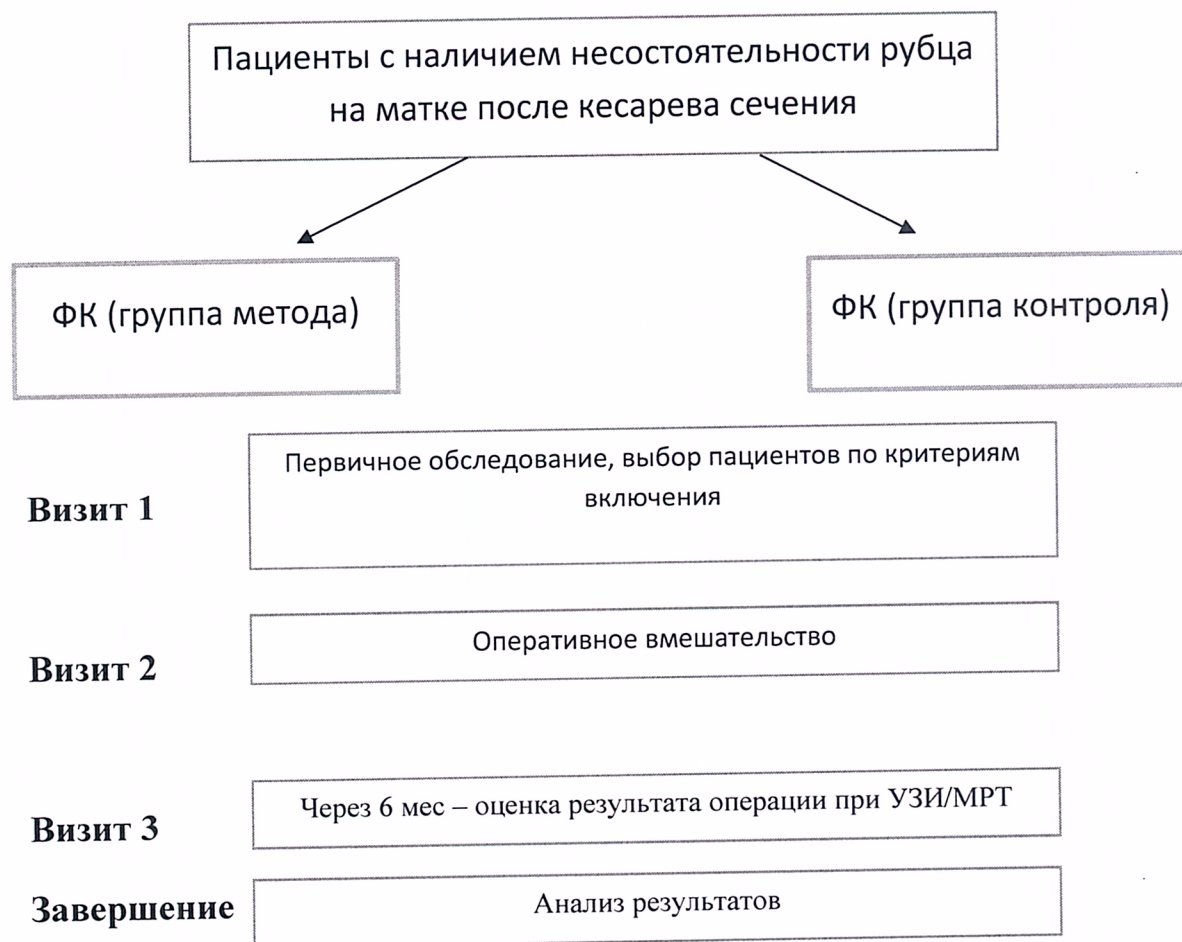
12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения)

Группа 1 – пациентки репродуктивного возраста, планирующие очередную беременность, с несостоятельным рубцом на матке после КС, хирургическая коррекция выполнена лапароскопическим доступом с применением внутриматочного манипулятора с желобом;

Группа 2 – пациентки репродуктивного возраста, планирующие очередную беременность, с несостоятельным рубцом на матке после КС, хирургическая коррекция выполнена с применением расширителя Гегара.

Визит 1: Больные с несостоятельным рубцом на матке после КС будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в клинической апробации. Они пройдут физикальное обследование, сбор анамнеза, ультразвуковое исследование. Экспертное УЗИ, МРТ, принятие решения о необходимости выполнения операции на этапе подготовки к беременности.

- **Визит 2:** Выполнение операции эндоскопическим методом с применением внутриматочного манипулятора с желобом; последующей антибактериальной, противовоспалительной терапией, ранней восстановительной физиотерапией.
- **Визит 3:** Оценка клинических данных и состоятельности рубца по данным УЗИ через 6 месяцев после операции.



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Дифференциальная диагностика несостоятельности рубца на матке после КС проводится с использованием клинических данных и высокотехнологичных неинвазивных методов визуальной диагностики с контрастированием (ультразвукового исследования, МРТ).

Признаками неполноценного рубца на матке являются:

- Нарушения менструальной функции в виде длительных кровяных выделений из половых путей перед и после менструации;
- Нуперretroflexio матки, чрезмерная подвижность матки при бимануальном исследовании;
- Истончение миометрия в зоне рубца менее 3 мм;
- Наличие «ниши» - втяжения миометрия в зоне рубца;
- Наличие эхонегативных включений, полостей в зоне истонченного рубца.

На основании проведенного обследования делается заключение о несостоятельности рубца на матке и рекомендуется хирургическое лечение.

Эндоскопические операции выполняются с использованием эндотрахеального наркоза закисью азота. Для создания пневмоперитонеума используется углекислый газ, так как он лучше других газов растворяется в плазме крови. Операция складывается из двух эндоскопических этапов: диагностической гистероскопии – с целью визуализации зоны рубца, оценки степени и глубины поражения, его протяженности, состояния близлежащих тканей и лапароскопической реконструкции зоны несостоятельного рубца на матке (метропластики). Лапароскопический этап включает в себя формирование доступа к зоне операции (разделение спаек, вскрытие маточно-пузырной складки, низведение мочевого пузыря), иссечение несостоятельного рубца в пределах здоровых тканей, с последующим наложением однорядного или двухрядного швов викриловым швом материалом и последующей перитонизацией раны. При наложении швов особое внимание уделяется созданию достаточной площади сопоставления тканей с формированием адекватной толщины будущего рубца, а также минимизации ишемии тканей. Обязательным условием операции является проведение контрольной гистероскопии с оценкой качества наложенных швов.

В послеоперационном периоде проводится антибактериальная, противовоспалительная терапия, восстановительная физиотерапия.

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

Диагностика, хирургическое лечение и последующая терапия в стационаре проводятся в течение 7 дней. Оценка эффективности комплексного лечения проводится через 4-6 месяцев после операции.

Период наблюдения за пациентами: 6 месяцев + 7 дней.

Продолжительность клинической апробации – 3 года (с 2020 по 2022).

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, МРТ
- Протокол операции, ее продолжительность, интраоперационная кровопотеря
- Продолжительность послеоперационного периода, госпитализации
- Показатели состояния реконструированного рубца на матке по данным УЗИ через 3 и 6 месяцев после операции.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критериями включения пациентов:

- Репродуктивный возраст (от 18 до 45 лет).
- Наличие несостоятельного рубца на матке после КС.
- Подписанное информированное согласие

14. Критерии невключения пациентов:

- Несоответствие критериям включения.

Критерии исключения

- Онкологические заболевания.
- Беременность и период лактации.
- Противопоказания к проводимой терапии.
- Лица, указанные в пункте №30 приказа Минздрава России от 10.07.2015г. №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

- Отказ женщины от хирургической коррекции рубца на матке;
- Отсутствие возможности проведения всех мероприятий, запланированных в протоколе клинической апробации данного метода.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации

Форма медицинской помощи: плановая

Условия оказания медицинской помощи: в стационарных условиях

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 года №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг:

Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1

Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Комплекс исследований предоперационный для проведения планового оперативного вмешательства	1
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	1
Проведение реакции Вассермана (RW)	1
Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	1
Исследование коагуляционного гемостаза	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Анализ мочи общий	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	1
Биопсия тканей матки	1
Кольпоскопия	1
Гистероскопия	1
Цистоскопия	1
Дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	1
Регистрация электрокардиограммы	1
Магнитно-резонансная томография органов малого таза	1
Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1
Суточное наблюдение реанимационного пациента	1

Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	7
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1
Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1
Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-трансфузиолога повторный	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Процедуры сестринского ухода при подготовке пациентки к гинекологической операции	1
Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации	1
Эластическая компрессия нижних конечностей	7
Наложение повязки при операциях на женских половых органах и органах малого таза	7
Измерение артериального давления на периферических артериях	7
Гистологическое исследование препарата тканей шейки матки	1
Гистологическое исследование препарата тканей матки	1
Макроскопическое исследование удаленного операционного материала	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Исследование уровня фибриногена в крови	1
Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	1
Исследование коагуляционного гемостаза	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Общий (клинический) анализ мочи	1

Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	2
Рассечение спаек, вскрытие и опорожнение серозоцеле	1
Дренаж перитонеальный	1
Гистерорезектоскопия	1
Комбинированный эндотрахеальный наркоз	1
Расширение шейного канала	1
Рассечение и иссечение спаек женских половых органов с использованием видеоэндоскопических технологий	1
Метропластика с использованием видеоэндоскопических технологий	1
Интубация трахеи	1
Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Гемотрансфузия	1
Реинфузия крови	1
Переменное магнитное поле при заболеваниях женских половых органов	7
Электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях женских половых органов	7
Магнитолазеротерапия при заболеваниях женских половых органов	5
Воздействие низкочастотным импульсным электростатическим полем	5
Оксигенотерапия энтеральная	5
Лазеротерапия при заболеваниях женских половых органов	5

Наименования физиотерапевтических услуг, частота применения

Наименование вида физиотерапии	Частота приема
Переменное магнитное поле НЧ, абдоминальная методика	2(процедуры в день)7дней
Магнито-лазеротерапия, абдоминальная методика	1 процедура в день - 7 дней,

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;

Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза		Путь введения
Эноксапарин натрия	20	500	мг	п/к
Гидроксиэтилкрахмал	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	1000	5000	мг	в/в
Цефотаксим	1000	3000	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	1000	2000	мг	в/в

Перечень используемых биологических материалов – не применимо.

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека – не применимо

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- Толщина миометрия в зоне реконструированного рубца на матке по данным УЗИ и МРТ более 0,5 см

- Отсутствие «ниши» в зоне рубца по данным УЗИ и МРТ

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

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

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Толщина миометрия в зоне рубца	УЗИ/МРТ	более 3 мм	через 3 и 6 месяцев после операции
«Ниша» в зоне рубца на матке	УЗИ/МРТ	отсутствие	через 3 и 6 месяцев после операции
Продолжительность госпитализации	Койко-день	Менее 10 дней	При выписке
Продолжительность операции	минуты	Менее 60 мин	Во время операции
Величина кровопотери во время операции	мл	Менее 150 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 предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп - тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

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

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

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

Планируемое количество случаев апробации (группа метода) – 450: в 2020 году – 150 пациентов, в 2021 году – 150 пациентов, в 2022 году - 150 пациентов.

Продолжительность клинической апробации- 3 года

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на 1 пациенту, который включает:

Планируемое количество случаев апробации – 450. Общая стоимость апробации составит 65 700 тыс. руб., в том числе в 2020 году – 150 пациентов на сумму 21 900 тыс. руб., в 2021 году – 150 пациентов на сумму 21 900 тыс. руб., в 2022 году - 150 пациентов на сумму 21 900 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	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	67,8

2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	48,1
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)	30,1
4.1.	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	15,90
		146,0

Директор



(Handwritten signature in blue ink)

Г.Т. Сухих

февраля 2020 г.

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического
исследования**

«Клиническая апробация метода хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с истонченным рубцом на матке после операции кесарева сечения (код МКБ-10 О34.2) с использованием внутриматочного манипулятора с желобом, в сравнении с пациентками, которым проведено оперативное лечение с использованием расширителя Гегара».

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

Акушерско-гинекологический анамнез

Возраст менархе (лет)

--	--

Продолжительность менструального цикла (дней)

--	--

Длительность менструального кровотечения (дней)

--	--

Объем менструальной кровопотери

(0-слабо, 1-умеренно, 3-сильно)

--	--	--

Характер менструальной кровопотери

(0-без боли, 1-с болью)

--	--

Нарушения менструального цикла в анамнезе

(0 – не было, 1 – были)

--

Вид нарушений менструального цикла

(1-олигоменорея, 2-аменорея)

--

Кровяные выделения в виде «мазни»

до/после менструации

(0-нет, 1 - да)

--

Начало половой жизни (лет)

--	--

Прием КОК в анамнезе

(0-нет, 1-да)

--

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения
-----	-------	------------

Особенности течения послеоперационного периода после предыдущего кесарева сечения

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных абортов в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

Перенесенные гинекологические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
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

УЗИ/МРТ органов малого таза до оперативного лечения:

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

Хирургическое лечение:

Оценка состояния через 6 месяцев после операции:

Кровяные выделения в виде «мазни»

до/после менструации

(0-нет, 1 - да)

Рецидив несостоятельности рубца на матке

(0-да, 1-нет)

Исход проведенного лечения: улучшение, выздоровление, без перемен.

Осложнения: да/нет.

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

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Клиническая апробация метода хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с истонченным рубцом на матке после операции кесарева сечения (код МКБ-10 О34.2) с использованием внутриматочного манипулятора с желобом, в сравнении с пациентками, которым проведено оперативное лечение с использованием расширителя Гегара» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих