

2020-43-13

**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 органосохраняющего хирургического лечения миомы матки (МКБ 10 D25) и аденомиоза (МКБ 10 N80) у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	1 200

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 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.



2020 г.

Г.Т. Сухих

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

Идентификационный №

Дата «___» февраля 2020 г.

I. Паспортная часть

1. Название метода:

Протокол клинической апробации метода органосохраняющего хирургического лечения миомы матки (МКБ 10 D25) и аденомиоза (МКБ 10 N80) у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

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

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

- Козаченко А.В., доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

- Козаченко И.Ф., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России;

- Гаврилова Т.Ю., доктор медицинских наук, врач отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
- Рогачевский О.В., доктор медицинских наук, заведующий отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

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

4. Аннотация метода.

Метод органосохраняющего хирургического лечения миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста с миомой матки и аденомиозом путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.

Цель клинической апробации - подтвердить эффективность хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с миомой матки и аденомиозом путем использования фибрин-содержащих клеевых гемостатических композиций.

Миома матки — доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная, капсулированная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. В 20 – 40% случаев миома матки возникает у женщин репродуктивного возраста. [Адамян Л.В. 2015].

Основным методом лечения миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста является органосохраняющий хирургический — миомэктомия. Традиционным методом ушивания раны при операциях по поводу миомы матки и аденомиоза является наложение шва с использованием различного рассасывающегося шовного материала. В настоящее время продолжается поиск оптимальных способов ушивания раны на матке, в особенности у пациенток с аденомиозом, в связи с трудностями сопоставления тканей и более длительного их заживления в таких случаях.

С целью уменьшения травматизации матки, снижения кровопотери во время операции, улучшения герметизации швов, а также профилактики спаечного процесса в послеоперационном периоде были предложены новые способы соединения тканей с использованием клеевых композитов. Применение фибринового криопреципитата (ФК) при миомэктомии возможно в качестве

дополнительного агента, позволяющего улучшить герметизацию шва на матке, уменьшить интраоперационную кровопотерю, сохранить кровоснабжение миометрия по сравнению с применением только биполярной коагуляции.

Условием оказания данной медицинской помощи является хирургическое стационарное лечение.

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

Миома матки - самая распространенная доброкачественная опухоль среди женщин большинства стран мира, которая составляет от 10 до 30% всех гинекологических заболеваний, а частота встречаемости у женщин репродуктивного возраста составляет от 20 до 40% [Donnez J., Dolmans M. 2014].

Одна из основных проблем миомэктомии – борьба с интраоперационным кровотечением и минимальная травматизация тканей, что часто объясняется использованием для гемостаза различных видов электрохирургии. Кроме этого второй важной проблемой миомэктомии является возникновение послеоперационного спаечного процесса [Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. 2015], а основным показателем эффективности операции является состоятельность шва на матке.

Традиционным методом ушивания раны при операциях по поводу миомы матки и аденомиоза является наложение шва с использованием различного рассасывающегося шовного материала.

Разработка биологических клеев для тканей была и является одним из самых значительных достижений в хирургии за последние два десятилетия [Шуркалин Б.К., 2000]. Их использование открывает широкие перспективы для соединения большинства видов тканей [Адамян Л.В. 1992].

Достаточно часто миомэктомия сопровождается кровопотерей в большей или меньшей степени, что, в свою очередь, вызывает необходимость применения травматичного гемостаза, что может обуславливать нарушения в кровоснабжении миометрия и негативно сказаться на репарации тканей в месте будущего рубца у женщин с желанием реализовать репродуктивную функцию.

Поиск новых способов соединения тканей обусловлен также недостатками традиционных шовных материалов. В связи с этим, представляется рациональным поиск новых технологий хирургического гемостаза, способных минимизировать деструктивные качества термических энергий, т.е. обеспечить полноценный гемостаз при их минимальном повреждающем действии.

Большой вклад в развитие такого направления, как бесшовное соединение тканей, внесло применение медицинских (синтетических) клеев.

Проведенные ранее исследования доказывают перспективность применения в этом отношении фибринового криопреципитата (ФК) в качестве дополняющего агента при операциях по поводу миомы матки и аденомиоза.

Вырабатываемый из естественных компонентов крови, он полностью рассасывается в течение 10-14 дней после операции, не вызывает реакции тканей на чужеродное тело.

Применение ФК позволяет по возможности сохранить кровоснабжение миометрия, без воздействия электроэнергии, а также обеспечить надежный гемостаз. ФК образует на тканях тончайший слой пленки, препятствующий кровотечению, улучшающий репарацию тканей и ограждающий рану от адгезии с окружающими структурами, что является профилактикой образования спаечного процесса.

Все указанные свойства ФК чрезвычайно важны при выполнении реконструктивно-пластических операций, особенно на матке, от результатов которых зависит не только здоровье оперированной, но и степень восстановления менструальной и репродуктивной функции.

Разработка биологических клеев для тканей была и является одним из самых значительных достижений в хирургии за последние два десятилетия [Шуркалин Б.К., 2000]. Их использование открывает широкие перспективы для соединения большинства видов тканей [Адамян Л.В. 1992].

Внедрение нового протокола хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с миомой матки и аденомиозом, основанного на использовании фибрин-содержащих клеевых композиций, позволит минимизировать травматизацию тканей матки, способствовать профилактике образования спаек и улучшить репродуктивные исходы, что существенным образом отразится на финансовых затратах в лечении таких больных, а также будет способствовать сокращению послеоперационной госпитализации и улучшению отдаленных результатов оперативных вмешательств.

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

В Европе фибриновые композиты в хирургической практике используются с середины 70х годов. В нашей стране имеется небольшой опыт использования различных композиций фибринового клея, которые применяют

преимущественно в плановой хирургии [Перельман М.И. 2002; Шуркалин Б.А. 2004].

Использование традиционного шовного материала и биологических клеев для тканей позволяет заменить традиционную технику наложения швов на комбинированную и дает возможность использовать их совместно [Берлин А.А., 2004].

Предложенный метод хирургического лечения пациенток с миомой матки и аденомиозом, основанный на использовании фибрин-содержащих клеевых композиций позволит избежать ишемизации миометрия, минимизировать использование электрохирургии для достижения гемостаза, повысить прочность соединений, сократить время, необходимое для гемостаза, уменьшить потерю крови, уменьшить вероятность образования спаек.

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

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

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. Donnez J., Dolmans M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril.* 2014;102(3):640-8.
2. Шуркалин Б.К. Перспективы использования клеевых субстанций в лапароскопической хирургии /Б.К.Шуркалин //Эндоскопическая хирургия.- 2000.-т.б.-С 4-8.
3. Берлин А.А. Отделение полимеров и композиционные материалы. 20.05.2004.- [www/http/ polimer/rus](http://www/http/polimer/rus).

4. Адамян Л.В. Эволюция и перспективы развития склеивания тканей с помощью биологического клея /Л.В.Адамян, О.А.Мынбаев //Депонир. ВНИИТИ.-М., 1992.- 37 с.
5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (спецвыпуск). / Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. // Проблемы репродукции, 2015, том 21, №6, С.321.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации: подтвердить эффективность хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с миомой матки и аденомиозом путем использования фибрин-содержащих клеевых гемостатических композиций.

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

1. Сравнить безопасность метода органосохраняющего хирургического лечения миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.
2. Сравнить клиническую эффективность метода органосохраняющего хирургического лечения миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по

сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.

3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода органосохраняющего хирургического лечения миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.

V. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии клинических исследований данных. Полученные данные обладают средней степенью достоверности (уровень доказательности III(C) вследствие небольшого объема выборки и отсутствия рандомизации).

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: состояние рубца после операции, реализация репродуктивной функции.

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

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

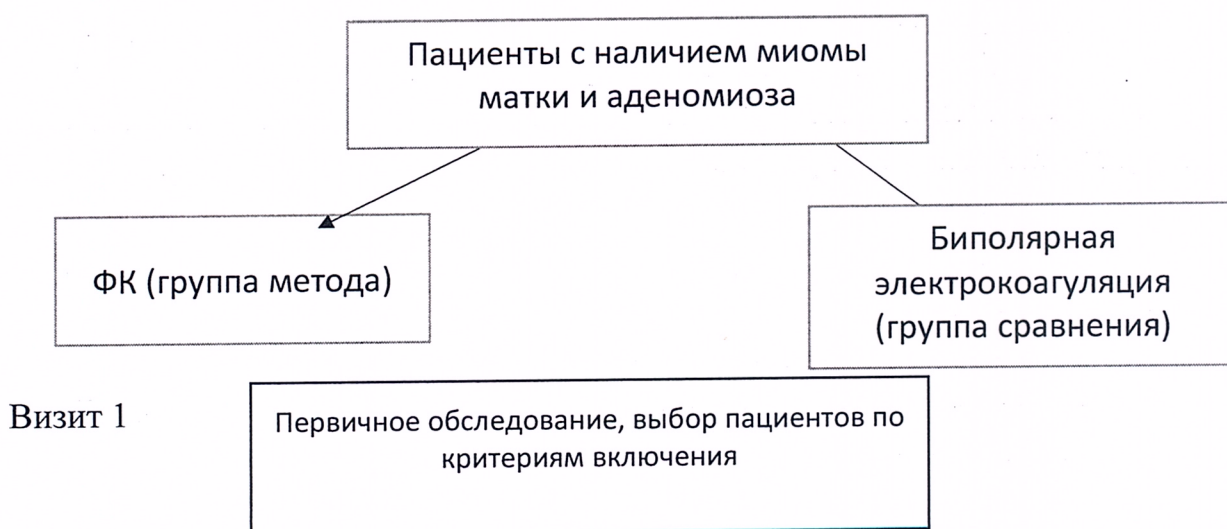
Группа 1 (группа метода N=400) – пациентки репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время органосохраняющей операции будет применяться фибриновая клеевая композиция.

Группа 2 (группа сравнения N=380)- пациентки репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.

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

Визит 2: Хирургическое лечение. На 7-9 день цикла больные будут прооперированы - будут проведены органосохраняющие реконструктивно-пластические операции по поводу миомы матки и аденомиоза с использованием с целью достижения хирургического гемостаза биполярной коагуляции и фибрин-содержащих клеевых композиций. Хирургическое лечение будет проведено в соответствии с установленными протоколами лапароскопическим доступом. После хирургического лечения во всех случаях будет проведено гистологическое исследование макропрепарата.

- **Визит 3:**
Послеоперационный период – через 6 месяцев после оперативного лечения оценка состояния рубца на матке
- Общий и гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ.



Визит 2	Оперативное вмешательство
Визит 3	Через 6 мес – оценка результата операции
Завершение	Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Методика заключается в проведении хирургического лечения в объеме миомэктомии лапароскопическим доступом, ушивании ложа узла и применении фибрин-содержащих клеевых композиций в качестве интраоперационного гемостатического средства при органосохраняющих операциях по поводу миомы матки и аденомиозе.

Методика предназначена:

- Для повышения эффективности хирургического лечения и минимизации повреждения здоровой ткани при оперативном лечении, что предотвращает формирование гематом, сокращает период реабилитации пациенток, снижает вероятность образования спаек, а также улучшает отдаленные результаты операций.
- Для улучшения репродуктивных исходов и шансов реализовать репродуктивную функцию после операции.

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

Диагностика, хирургическое лечение и последующая терапия в стационаре проводятся в течение 7 дней. Оценка эффективности комплексного лечения и отдаленных результатов проводится через 6 месяцев после операции. Продолжительность наблюдения за пациенткой 6 мес и 7 дней. Продолжительность клинической апробации 3 года.

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

параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации

- Идентифицирующая информация о пациентке, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии
- Дата и время визитов и обследований, включая описание физикального обследования
- Жизненно важные показатели, рост, масса тела
- Бактериоскопическое исследование отделяемого из влагалища
- Цитологическое исследование мазков с шейки матки
- Данные УЗИ
- Протокол операции, ее продолжительность, интраоперационная кровопотеря
- Продолжительность послеоперационного периода, госпитализации

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения в исследование:

- Репродуктивный возраст (18-45 лет).
- Оперативно и гистологически верифицированная миома матки (D25) или аденомиоз (N80.0)

14. Критерии невключения пациентов

- лица, указанные в пункте №30 приказа Минздрава России от 10.07.2015г. №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации»
- пациентки моложе 18 и старше 45 лет
- прием гормональных препаратов в течении последних 6 месяцев до операции
- острые воспалительные заболевания органов малого таза
- наличие инфекций, передающихся половым путем
- наличие тяжелой соматической патологии
- онкологические заболевания
- несоответствие критериям включения.

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

- Отказ женщины от хирургического лечения
- Отсутствие возможности проведения всех мероприятий, запланированных в протоколе клинической апробации данного метода.
- Беременность и период лактации.
- Противопоказания к хирургическому лечению.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации

Форма медицинской помощи: плановая

Условия оказания медицинской помощи: в стационарных условиях.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

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

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

Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1
Процедуры сестринского ухода при подготовке пациентки к гинекологической операции	1
Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации	1
Эластическая компрессия нижних конечностей	10
Наложение повязки при операциях на женских половых органах и органах малого таза	10
Измерение артериального давления на периферических артериях	10
Лабораторные методы исследования	
Комплекс исследований предоперационный для проведения планового оперативного вмешательства	1
Цитологическое исследование препарата тканей матки	1
Исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови	1
Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	1
Определение антител к вирусу гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Общий (клинический) анализ мочи	2
Общий (клинический) анализ крови развернутый	2

Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Исследование уровня фибриногена в крови	1
Исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза	1
Определение основных групп по системе АВ0	1
Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1
Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	1
Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) в крови	1
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Гистологическое исследование препарата тканей матки	1
Гистологическое исследование препарата тканей яичника	1
Гистологическое исследование препарата тканей шейки матки	1
Гистологическое исследование препарата тканей миомы	1
Инструментальные методы исследования	
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	3
Магнитно-резонансная томография органов малого таза	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	1
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1
Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1
Эзофагогастродуоденоскопия	1
Цистоскопия	1
Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1
Гистеросальпингография	1
Ректоскопия	1
Сигмоскопия	1
Ультразвуковое исследование почек и надпочечников	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1
Вакуум-аспирация эндометрия	1

Гастроскопия	1
Рентгенография легких цифровая	1
Магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием	1
Методы лечения	
Кольпоскопия	1
Гистероскопия	1
Хромогидротубация	1
Раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала	1
Диагностическая лапароскопия	1
Удаление кисты яичника	1
Удаление миомы матки с использованием видеоэндоскопических технологий	1
Рассечение и иссечение спаек женских половых органов	1
Зондирование матки	1
Иссечение узла аденомиоза с использованием видеоэндоскопических технологий и применением биполярной коагуляции	1
Гемотрансфузия	1
Реинфузия крови	1
Переменное магнитное поле при заболеваниях женских половых органов	10
Электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях женских половых органов	10
Воздействие низкочастотным импульсным электростатическим полем	10
Оксигенотерапия энтеральная	10
Лазеротерапия при заболеваниях женских половых органов	10
Магнитолазеротерапия при заболеваниях женских половых органов	10

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

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

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

Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза		Путь введения
Эноксапарин натрия	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

Наименование вида медицинского изделия (справочно)	Среднее количество
Биологический клей (фибриновый)	400

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Состоятельный шов по данным УЗИ и МРТ (толщина миометрия в области рубца более 0,5 см)

20. Перечень критериев дополнительной ценности

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

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Продолжительность операции	минуты	Менее 120 мин	Во время операции
Величина кровопотери во время операции	мл	Менее 500 мл	Во время операции
Количество анальгетиков, используемых в раннем послеоперационном периоде	2% промедол, мл	Менее 2 мл	В раннем послеоперационном периоде

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	Наличие	Нет	В раннем послеоперационном периоде
Продолжительность послеоперационного периода	Койко-день	Менее 7 дней	В послеоперационном периоде
Продолжительность госпитализации	Койко-день	Менее 10 дней	При выписке
Оценка состояния шва	УЗИ/ МРТ с контрастированием	Толщина более 0,5см	Через 6 мес. после хирургического лечения

VII. Статистика

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

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения

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

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

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

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

Количество пациенток в группе сравнения – 380 (финансирование по каналу ВМП).

Планируемое количество случаев апробации (в группе метода) – 1200: в 2020 году – 400 пациентов, в 2021 году – 400 пациентов, в 2022 году - 400 пациентов.

Продолжительность клинической апробации- 3 года

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

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

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 164,20 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 1200. Общая стоимость апробации составит 197 040,0 тыс. руб.

В том числе, в 2020 году – 400 пациентов на сумму 65 680,00 тыс. руб., в 2021 году – 400 пациентов на сумму 65 680,00 тыс. руб., в 2022 году – 400 пациентов на сумму 65 680,00 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	55,4
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	75,9
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)	32,9
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	17,2
		164,2

Директор



Г.Т. Сухих

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического
исследования**

«Протокол клинической апробации метода органосохраняющего хирургического лечения миомы матки (МКБ 10 D25) и аденомиоза (МКБ 10 N80) у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция.

»

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)

Характер менструаций

(0-скудные, 1-умеренные, 2-обильные)

--	--

Характер менструаций

(0-болезненные, 1-безболезненные)

--	--

Нарушения менструального цикла в анамнезе

(0 – не было, 1 – были)

--

Вид нарушений менструального цикла

(1-олигоменорея, 2-аменорея)

--

Начало половой жизни (лет)

--	--

Прием КОК в анамнезе

(0-нет, 1-да)

--

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных аборт в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

Перенесенные гинекологические заболевания

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

Сальпингит и оофорит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Воспалительные заболевания матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Воспалительные заболевания шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Воспалительные заболевания влагалища и вульвы	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз матки. Аденомиоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз (кисты) яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз маточных труб	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз тазовой брюшины	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз кишечника	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндометриоз кожного рубца	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие кисты яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Полипы женских половых органов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Гиперпластические заболевания женских половых органов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эрозия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Дисплазия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миома матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные гинекологические операции

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Иссечение очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Иссечение узловой/диффузной формы аденомиоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Сальпингоовариолизис	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Консервативная миомэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Тубэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Резекция яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

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

Перенесенные соматические заболевания

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

Обследование пациентки

1) УЗИ/МРТ органов малого таза

Хирургическое лечение

Морфологическая характеристика узловой формы аденомиоза/миоматозного узла (в баллах)

Макропрепарат	Морфологическая характеристика макропрепарата (величина, консистенция, цвет)	Гистологический диагноз
Миоматозный узел		
Узел аденомиоза		

УЗИ/МРТ через 6 мес после операции:

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 «Протокол клинической апробации метода органосохраняющего хирургического лечения миомы матки (МКБ 10 D25) и аденомиоза (МКБ 10 N80) у женщин репродуктивного возраста путем использования фибрин-содержащих клеевых композиций с целью гемостаза и оптимизации заживления шва на матке по сравнению с группой женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки и аденомиоза, которым во время операции будет применяться только биполярная коагуляция» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих