

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 автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, 3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(499)193-40-80 8(495)730-98-89 info@med-rf.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод фототераностики тяжелых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки у женщин репродуктивного периода от 18 до 49 лет
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	237

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Директор
ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
д.м.н., профессор

«28» февраля 2025 года



С.В. Царенко

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

Я, Царенко Сергей Васильевич, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Применение фототераностики шейки матки у пациенток в возрасте от 18 до 49 лет с резко выраженной дисплазией шейки матки (МКБ-10: N87.2) и карциномой in situ внутренней части шейки матки или наружной части шейки матки (МКБ-10: D06.0, D06.1) для лечения с целью сохранения репродуктивного потенциала по сравнению с методом конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор
ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
д.м.н., профессор

С.В. Царенко

«28» февраля 2025 года



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

«Клиническая апробация метода применения фототераностики шейки матки у пациенток в возрасте от 18 до 49 лет с резко выраженной дисплазией шейки матки (МКБ-10: N87.2) и карциномой *in situ* внутренней части шейки матки или наружной части шейки матки (МКБ-10: D06.0, D06.1) для лечения с целью сохранения репродуктивного потенциала по сравнению с методом конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала»

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Фототераностика тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки»

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

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

Царенко Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ищенко Антон Анатольевич, к.м.н., руководитель Центра гинекологии и новых репродуктивных технологий ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России.

Гилядова Аида Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Доля патологии шейки матки (ШМ) в структуре гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста составляет от 10 до 15%, при этом более половины (до 60%) из них составляют воспалительные заболевания, в том числе папилломавирусная инфекция [1-3]. Совершенствование методов лечения этой патологии представляется крайне важным в плане профилактики рака шейки матки (РШМ), поскольку РШМ занимает лидирующее место среди злокачественных опухолей у женщин в возрасте от 15 до 39 лет. К настоящему времени установлена этиологическая роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии интраэпителиальных поражений ШМ, которые рассматриваются в качестве предраковых поражений. В связи с этим необходимо адекватное своевременное лечение воспалительных заболеваний, предраковых поражений ШМ и раннего инвазивного РШМ для максимального сохранения репродуктивных возможностей пациенток [4].

Папилломавирусная инфекция является наиболее распространённым инфекционным заболеванием, передаваемым половым путём, у взрослого населения [5-8]. По оценкам специалистов, вероятность заражения ВПЧ в течение жизни у пациентов любого пола к 45 годам составляет более 80% [9-11]. Наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы у людей молодого возраста сразу после начала половой активности [12, 13]. Максимальная распространённость ВПЧ наблюдается среди пациенток в возрасте до 25 лет. Лонгитудинальные исследования с участием молодых женщин показали, что общая инфицированность ВПЧ всех типов в возрасте от 17 до 24 лет составляет 15,7–29,4 на 1000 пациенто-месяцев [14-17].

К настоящему времени предложен ряд методов диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ШМ, основными из них являются: цитологическое исследование соскобов экто- и эндоцервикса, молекулярно-биологические методы, позволяющие идентифицировать генотип ВПЧ с определением степени вирусной нагрузки (полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) расширенное кольпоскопическое исследование [18-20].

В современных программах скрининга РШМ критически важным является повышение эффективности и точности методов визуализации патологических границ новообразований, одним из которых является оптическая спектроскопия диффузного отражения (DRS). При использовании данного метода освещение аномальных зон эпителия ШМ низкоинтенсивным широкополосным источником света позволяет получать спектры обратного рассеяния, отличные от таковых, характерных для нормальных тканей ШМ в видимом диапазоне длин волн. Подобные различия спектров могут быть использованы для выявления неопластических поражений эпителия шейки матки. Особенности этих спектров обусловлены размерами и плотностью

рассеивателей, концентрацией общего гемоглобина (Hb) и насыщением гемоглобина кислородом, что позволяет их использовать в качестве оптических маркеров для оценки и классификации очагов CIN [21-25].

Флуоресцентная спектроскопия и визуализация основаны на возможности регистрации поглощения и излучения определённым веществом электромагнитных колебаний светового диапазона. Использование флуоресцентной спектроскопии для уточнения границ новообразований основано на способности этого метода определять молекулярный состав ткани [24, 25].

Для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий широко применяются методы абляции (деструкции поражённых тканей) и эксцизии (иссечение). К первой группе методов относят электро-, радио-, лазерную и криодеструкцию, к эксцизионным методам - LEEP (петлевую электрохирургическую эксцизию), LLETZ (электрохирургическую петлевую эксцизию зоны трансформации), конизацию холодным ножом и лазерную конизацию [26-28]. Однако, после выполнения хирургического вмешательства клиническая неэффективность или рецидивы заболевания наблюдаются у 3-56% пациенток, вследствие персистенции инфекции ВПЧ или неполного иссечения патологического участка [29,32,33]. При этом вышеперечисленные методы лечения являются инвазивными, их использование приводит к изменениям анатомии и структуры тканей ШМ, приводящим к нарушениям ее функциональности, негативно влияющим на репродуктивные возможности и исходы беременности. Все это оставляет место для применения более эффективных методов лечения предраковых заболеваний шейки матки и преинвазивного рака. Перспективным органосохраняющим методом лечения интраэпителиальной неоплазии ШМ и раннего инвазивного РШМ является фотодинамическая терапия (ФДТ) [22, 24]. Терапевтический эффект ФДТ заключается в образовании свободных радикалов, в частности, синглетного кислорода, который вызывает локальное фотоокисление, повреждение и разрушение клеток, подвергшихся трансформации. Этот эффект основан на генерации избыточных активных форм кислорода (АФК), поражающих опухолевые клетки в процессе индукции окислительного стресса. [28].

Эффективность и безопасность ФДТ при лечении новообразований ШМ подтверждена в ряде исследований. ФДТ занимает особое место в лечении предраковых состояний ШМ. Полученные в ходе проведения исследования данные свидетельствуют о том, что применение в рамках этого метода фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового ряда обладают хорошей фотодинамической активностью и низкой частотой побочных эффектов. Несмотря на то, что продемонстрирована высокая эффективность применения ФДТ в лечении CIN и носительства ВПЧ-инфекции ШМ, сообщается о значительных рецидивах, получены достаточно противоречивые результаты в отношении элиминации ВПЧ. [25, 26, 27, 30].

Совершенствование методов диагностики и лечения рассматриваемой

патологии способствовало возникновению метода *фототераностики* - совместного использования фотодинамической терапии (ФДТ) и методов спектрально- и/или видео-флуоресцентной диагностики (ФД), позволяющих уточнять границы новообразований, которые подвергаются терапевтическому воздействию. Сравнительная оценка фототераностики и традиционных методов диагностики и лечения интраэпителиальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки выявила высокую частоту полной регрессии патологических очагов в эпителии шейки матки и элиминации транскрипторно-активной формы ВПЧ при проведении метода фототераностики по сравнению с традиционными методами лечения. Репродуктивные исходы у пациенток, которым проводилось лечение интраэпителиальных неоплазий и преинвазивного рака шейки матки, характеризуются высокой эффективностью комплексного метода диагностики и лечения с использованием одномоментной видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. Частота наступления беременности у женщин данной когортной группы была выше на 45 %, что связано с сохранением анатомо-функциональной структуры шейки матки после проведенного лечения методом фототераностики.[35-38]

Вышеизложенное свидетельствует о высокой эффективности метода фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Повышение клинической эффективности лечения тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки у женщин детородного возраста с сохранением анатомо-функциональной структуры шейки матки и репродуктивного потенциала
Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Резко выраженная дисплазия шейки (N87.2) Карцинома <i>in situ</i> наружной части шейки матки (D06.1) Карцинома <i>in situ</i> внутренней части шейки матки (D06.0)
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Женщины в возрасте от 18 до 49 лет
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Лечение пациенток с использованием метода фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки заключается во внутривенном введении в организм фотосенсибилизатора с

	одновременным проведением спектрально-флуоресцентной диагностики с целью уточнения границ пораженной ткани; селективном облучении патологической ткани, накапливающей фотосенсибилизатор, излучением с соответствующей длиной волны. Преимущества: 1) более высокая эффективность лечения; 2) низкая частота осложнений; 3) Селективность воздействия на патологические очаги поражений без повреждения здоровых клеток; 4) возможность элиминации этиологического фактора (вируса папиллома человека); 5) возможность осуществления одномоментного диагностического контроля эффективности лечения во время проведения терапии в режиме реального времени; 6) малоинвазивность; 7) сохранение анатомо-функциональной структуры шейки матки и сохранение репродуктивной функции женщины. Недостатки: потенциальный риск развития фототоксичности кожных покровов
Медицинская(ие) услуга(и), характеризующая Метод, в соответствии с номенклатурой медицинских услуг	A22.20.004.009 Фотодинамическая терапия при новообразованиях шейки матки
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Первичная специализированная медико-санитарная помощь, специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в рамках клинической апробации

Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Плановая
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Стационарно и амбулаторно
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Конизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Женщины в возрасте от 18 лет до 49 лет
Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом клинической апробации (далее – КА)	Согласно Методическим рекомендациям по профилактике рака шейки матки Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы у молодых и/или планирующих беременность пациенток с HSIL (CIN II) подлежит хирургическому лечению – петлевой эксцизии шейки матки или конизации в зависимости от типа ЗТ с последующим выскабливанием цервикального канала. При HSIL/CIN II и зоне трансформации 1 типа, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения должна быть не менее 7 мм. У пациенток с зоной трансформации 2 типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм. При затруднении полноценной визуализации стыка многослойного плоского эпителия и эпителия цервикального канала глубина иссечения не должна быть менее 15 мм – конизация. При CIN III, преинвазивном раке шейки матки и раке шейки матки T1a1 стадии без лимфоваскулярной инвазии, проводится конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала [31]. Частота применения - высокая Вид: Плановая медицинская помощь

	Форма и условия: специализированная медицинская помощь в стационарных условиях. Источники финансирования: ОМС Недостатки: 1. Неудовлетворительная клиническая эффективность: отсутствие элиминации этиологического агента (ВПЧ) 2. Высокая частота рецидивов заболевания. Общий риск рецидива после хирургического лечения CIN II-III составляет около 10-14%, при этом у 6% и 16,5% пациентов рецидивы CIN III и CIN II возникают через 5 лет соответственно, вследствие персистенции пилломовирусной инфекции или неполного иссечения патологического участка [32-34]. 3. Инвазивность метода. 4. Возможные осложнения: кровотечения, стеноз шейки матки, возникновение очагов эндометриоза. 5. Анатомо-физиологические нарушения женской репродуктивной системы [33].
--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Рак шейки матки 14,7-20,2, в среднем 17,0	[1, 34]
Первичная заболеваемость в РФ заболеванием/состоянием (на 100 тыс. населения), на	Рак шейки матки 14,7-20,2, в среднем 17,0	[34]

профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод		
Смертность в РФ от заболевания/состояния (на 100 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Рак шейки матки - 6,2	[34]
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию (на 10 тыс. населения), на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	В структуре инвалидности в онкогинекологии на рак шейки матки приходится 83%. Доля пациенток с III-IV ст. опухоли составляет около 30% больных РШМ, следовательно, инвалидность - 0,4-0,7 на 10 тыс. населения	[51]
Иные социально-значимые сведения о заболевании/состоянии, на профилактику/диагностику/лечение/ реабилитацию которого направлен метод	Ежегодно в мире выявляют более полумиллиона новых больных раком шейки матки, в России – более 16 000. Смертность от данного заболевания составила 341 680 случаев в мире. Социальная значимость этого заболевания объясняется не только большим числом заболевших, но и тем, что 55-60% больных – женщины трудоспособного возраста.	[1, 3, 29]
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому), входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	- Конизация шейки матки радиоволновым методом-ОМС- A16.20.036.001; КСГ- st02.010 - Электродиаатермокониза ция шейки матки-ОМС- A16.20.036.001; КСГ- st02.010 Конизация шейки матки – это хирургический метод лечения, в ходе которого из шейки матки удаляется	[32, 33, 39]

	конусообразный фрагмент ткани. Конический фрагмент шейки матки удаляется скальпелем либо электрической петлей, либо радиоволновым аппаратом. Удаленный участок ткани отправляется на гистологическое исследование. Данный вид вмешательства оказывается в стационарных условиях в рамках ОМС.	
Описание проблем текущей практики оказания медицинской помощи при заболеваниях/состояниях, на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которых направлен метод, с целью подтверждения необходимости проведения клинической апробации	Низкая эффективность сравнительных и альтернативных вариантов лечения вследствие отсутствия персонализированного подхода к лечению с отсутствием индивидуальных параметров диагностики и лечения Нарушения функции женской репродуктивной системы, в частности, и вследствие нарушения анатомо-функциональных характеристик шейки матки после применения инвазивных методов лечения	[32, 39, 41]
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода (в том числе организационные, клинические, экономические аспекты)	Удобство и простота применения метода, позволяют рассматривать предлагаемую медицинскую технологию как наиболее перспективное направление в лечении различной степени выраженности интраэпителиальных поражений шейки матки, а также вульвы и	

	влагалища. Внедрение метода в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения пациенток с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки, снизить вероятность развития рецидивов заболевания, улучшить качество жизни пациентов, уменьшить частоту госпитализаций, повысить репродуктивный потенциал, снизить в дальнейшем частоту развития осложнений беременности, преждевременных родов, улучшить перинатальные исходы	
--	--	--

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

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Фототераностика тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки	[35, 36,37,37]
Страна-разработчик метода	Россия	
История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации	В 2020 г. коллективом лаборатории лазерной биоспектроскопии института общей физики Российской Академии Наук под руководством профессора В.Б. Лощенова был разработан метод фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки	[35, 36,37,38]

матки, который был внедрен к использованию на клинических базах Первого Медицинского Университета им. И.М. Сеченова и ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России академиком И.В. Решетовым, руководителем Центра гинекологии и репродуктивных технологий ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России А.А. Ищенко, ассистентом кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, врачом-акушером-гинекологом, врачом -онкологом отделения гинекологии ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России А.В. Гилядовой для лечения патологии шейки матки. Метод демонстрирует высокую эффективность и безопасность в сравнении со стандартными методами лечения.

Получено 2 патента на изобретение: 1) № 2782643 от 31.10.2022 «Способ фотодинамической терапии новообразований шейки матки и вульвы под контролем совместной видео- и спектрально-флуоресцентной диагностики с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда». Авторы: П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, М.В. Лощенов, А.В. Гилядова, А.А. Ищенко, А.А. Ширяев, И.В. Решетов, В.Б. Лощенов

2) Патент на изобретение

	RU 2815258 C1 от 12.03.2024. «Способ определения оптимальных энергетических параметров лазерно-индуцированной фотодинамической терапии дисплазии шейки матки и рака шейки матки. Авторы: Алексеева П.М., Эфендиев К.Т., Савельева Т.А., Москалев А.С., Гилядова А.В., Лощенов В.Б.	
Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	К настоящему времени в ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России выполнено успешное лечение более 300 пациенток с использованием предлагаемого метода, продемонстрировавшее его высокую клиническую эффективность и безопасность. Результаты проведенного лечения представлены в научных публикациях в индексируемых журналах SCOPUS, 4 из которых обладают квартилем Q1 (Laser Physics Letters IF-1.704; Cancers IF -6.575; Biomedicines IF -4.575) и 4 с квартилем Q2 (Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии IF -1.068).	[35, 36,37,38]
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой являются: - более высокая эффективность, чем у методом конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала; - безопасность и низкая частота осложнений; - селективность воздействия на патологические очаги	[35-38, 41-50, 53,54]

	поражений без повреждения здоровых клеток; - в 90-95% случаев наблюдается элиминация этиологического фактора (вируса папиллома человека); - возможность осуществления одномоментного диагностического контроля эффективности лечения во время проведения терапии в режиме реального времени; - малоинвазивность - сохранение анатомо-функциональной структуры шейки матки и сохранение репродуктивной функции женщины	
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Отсутствуют	[46-52]

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

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости и осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
Отек тканей в области воздействия	Легкая	Наблюдается отечность слизистой оболочки шейки матки в области воздействия ФДТ, а также может наблюдаться отек наружных половых органов	1,0-2,0%	1-2 сутки	Визуальный осмотр
Местная аллергическая реакция	Легкая	Зуд и Гиперемия тканей	0.5-2.0%	1 сутки	Физикальные данные. Визуальный осмотр.
Аллергическая реакция немедленного или	Легкая	Крапивница	0.2%	1-2 сутки	Физикальные данные. Визуальный осмотр.

замедленног о типа					Общий анализ крови.
Фототоксич ность кожных покровов	Легкая	Гиперемия кожных покровов	0.5%	1-2 сутки	Визуальный осмотр.

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. Аполихина И.А., Филиппенкова Е.В., Додова Е.Г. и др. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 12-19. Импакт фактор 0,766.

2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А. и др. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 72-77. Импакт фактор 0,697

3. Роговская С.И., Полонская Н.Ю., Гайдарова А.Ж., Манжосова М.И. Вторичная профилактика рака шейки матки // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 1 (15). – С. 70-76. Импакт фактор 0,02532

4. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. - 2021. - Vol. 71(3). - P. 209-249. Импакт фактор 254,7.

5. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. и др. Качественные и количественные характеристики папилломавирусной инфекции у женщин с воспалительными и неопластическими процессами шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 6. – С. 80-86. Импакт фактор 0,585

6. Arbyn M., Rezhake R., Yuill S., Canfell K. Triage of HPV-positive women in Norway using cytology, HPV16/18 genotyping and HPV persistence // Br. J. Cancer. – 2020. – Vol. 122 (11). – P. 1577-1579. Импакт фактор 9,0.

7. Brand T.M., Hartmann S., Bhola N. et al. Human Papillomavirus Regulates HER3 Expression in Head and Neck Cancer: Implications for Targeted HER3 Therapy in HPV+ Patients // Clin Cancer Res. - 2017.- Vol.23(12).- P.3072-3083. Импакт фактор 13,801.

8. Hategeka C.C., Ogilvie G., Nisingizwe M. et al. Effect of human papilloma virus vaccination on sexual behaviours among adolescent women in Rwanda: a regression discontinuity study // Health Policy Plan. – 2020. – Vol. 35 (8). – P. 1021-1028. Импакт фактор 3,8.

9. Сафарова Р.И., Казиев А.Ю. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у женщин // Медицинские новости. – 2019. –

№ 8 (299). – С. 58-60. Импакт фактор 0,151.

10. Basu P., Taghavi K., Hu S.Y. et al. Management of cervical premalignant lesions // *Curr Probl Cancer*. – 2018. – Vol.42(2). – P.129-136. Импакт фактор 2,6.

11. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S. et al. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – Vol. 41 (11). – P. 660-664. Импакт фактор 3,1.

12. Arrossi S., Ramos S., Straw C. et al. HPV testing: a mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country // *BMC Public Health*. – 2016. – Vol. 16. – P. 832-835. Импакт фактор 4,5.

13. Dorsainvil M.A. Increasing Cervical Cancer Screening in Underserved Populations // *J Christ Nurs*. – 2017. – Vol. 34 (3). – P. 152-158. Импакт фактор 0,12.

14. Аполихина И.А., Эфендиева З.Н. Неспецифические цервициты, вагиниты // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 9. – С. 11-12. Импакт фактор 0,766.

15. Аттоева Д.И., Асатурова А.В., Прилепская В.Н. и др. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование) // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 78-82. Импакт фактор 0,6.

16. Handler N.S., Handler M.Z., Majewski S., Schwartz R.A. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: vaccine efficacy // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2015. – Vol. 73(5). – P.759-767. Импакт фактор 13,8.

17. Kelly H., Mayaud P., Segondy M. et al. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance of point-of-care tests for human papillomavirus screening // *Sex Transm Infect.* – 2017. – Vol. 93 (4). – P.36-45. Импакт фактор 3,6.

18. Ndifon C.O., Al-Eyd G. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491671/>

19. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective // *Acta Cytol.* – 2017. – Vol.61(4-5). – P.359-372. doi: 10.1159/000477556. Импакт фактор 1,8.

20. Mello V., Sundstrom R.K. Cervical Intraepithelial Neoplasia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Aug 12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335091/>

21. Novikova T. Optical techniques for cervical neoplasia detection // *Beilstein J Nanotechnol.* – 2017. – Vol.8. – P.1844-1862. doi: 10.3762/bjnano.8.186. Импакт фактор 3,1.

22. Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol.11(11). – CD012847. doi:

10.1002/14651858. Импакт фактор 12,008.

23. Park Y.K., Park C.H. Clinical efficacy of photodynamic therapy // *Obstet Gynecol Sci.* - 2016. - Vol.59(6). - P.479-488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479. Импакт фактор 1,9.

24. Zhang W., Zhang A., Sun W. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Medicine.* - 2018. - Vol.97(21). - e10864. doi: 10.1097/MD.00000000000010864. Импакт фактор 1,6.

25. Shramova E.I., Kotlyar A.B., Lebedenko E.N. et al. Near-Infrared Activated Cyanine Dyes As Agents for Photothermal Therapy and Diagnosis of Tumors // *Acta Naturae.* - 2020. - Vol.12(3). - P.102-113. doi: 10.32607/actanaturae.11028. Импакт фактор 1,698

26. Inada N.M., Buzzá H.H., Leite M.F.M. et al. Long term effectiveness of photodynamic therapy for CIN treatment // *Pharmaceuticals (Basel).* - 2019. - Vol. 12 (3). - P. 107. doi: 10.3390/ph12030107. Импакт фактор 4,6.

27. Xu J., Zhao J., Dong Y. et al. Photodetection and Safety of 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrin in Patients With Cervical Intraepithelial Neoplasia // *Lasers in Surgery and Medicine.* - 2021. - Vol. 53 (5). - P. 654-663. [doi: 10.1002/lsm.23338]. Импакт фактор 2,4.

28. Li D., Zhang F., Shi L. et al. Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2020. - Aug 21:101974. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020. Импакт фактор 3,41.

29. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24716265/>

30. Istomin Y.P., Kaplanb M.A., Shliakhtsin S.V. et al. Immediate and long-term efficacy and safety of photodynamic therapy with Photolon (Fotolon): a seven-year clinical experience. Progress in biomedical optics and imaging - proceedings of spie 12th World Congress of the International Photodynamic Association - Photodynamic Therapy: Back to the Future. Cep. International Photodynamic Association (IPA), Ondine Biopharma Corporation. Seattle, WA, 2009. DOI: 10.1117/12.823840.IE Vol. 7380 73806Y-8. <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/> on 08/22/2013

31. Методические рекомендации по профилактике рака шейки матки. Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы». - М., 2018. <https://prof.medkirov.ru/site/LSPDE8112-2018>

32. Xiang L., Li J., Yang W. et al. Conization Using an Electrosurgical Knife for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Microinvasive Carcinoma // *PLoS ONE.* - 2015.- Vol.10 (7): e0131790. doi.org/10.1371/journal.pone.0131790. Импакт фактор 3,7.

33. Jin J., Li L., Zhang F. Meta-analysis of high risk factors of residue or

relapse of cervical intraepithelial neoplasia after conization // *J Biol Regul Homeost Agents*. - 2015. - Vol.29(2). - P. 451–458. Impact factor Scopus 1,389
Импакт фактор 1,397.

34. Чимитдоржиева Т.Н. Рак шейки матки в республике Бурятия (заболеваемость и смертность в сравнении по субъектам СФО и по России в целом) // *Вопросы онкологии*. - 2021. - Т. 67, № 2. - С.227-232. Импакт фактор 0,389.

35. Alekseeva P.M., Efendiev K.T., Loshchenov M.V. et al. Combined spectral- and video-fluorescent diagnostics of cervical neoplasms for photodynamic therapy // *Laser Physics Letters*. - 2020. - Vol.17(10). - e10560
Импакт фактор 1,7.

36. Gilyadova A., Ishchenko A., Shiryaev A. et al. Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer // *Cancers (Basel)*. - 2022. - Vol.14(1). - P.211. doi: 10.3390/cancers14010211. Impact factor Scopus 6.639
Импакт фактор 5,2.

37. Gilyadova A., Ishchenko A., Ishenko A. et al. Analysis of the Results of Severe Intraepithelial Squamous Cell Lesions and Preinvasive Cervical Cancer Phototheranostics in Women of Reproductive Age // *Biomedicines*. - 2022. - Vol.10(10). - P.2521. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102521>. Импакт фактор 4,7.

38. Решетов И.В., Гилядова А.В., Ищенко А.А. и др. Опыт применения фотодинамической терапии предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки с лазерным возбуждением флуоресценции с эффектом фотобличинга // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. - 2022. - 21(4). С. 40–52. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-40-52. Импакт фактор 1,068.

39. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer // *Lancet*. - 2019.- Vol. 393(10167). - P.169-182. doi: org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X. Impact factor Scopus 10,65 Импакт фактор 168,9.

40. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J. Clin*. - 2020. - Vol. 70(1). - P.7–30. doi: 10.3322/caac.21590. Impact factor Scopus 137,4 Импакт фактор 254,7.

41. Гребёнкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С. и др. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. - 2014. - № 2. - С.12-14. Импакт фактор 1,262

42. Аминодова И.П., Аминодов С.А. Оптимизация параметров лечения при фотодинамической терапии предрака и рака шейки матки // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. - 2014. - № 2. - С.12-14. Импакт фактор 1,262

43. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Иванова-Радкевич В.И. Результаты III фазы клинических исследований препарата радахлорин для фотодинамической терапии предрака и начального рака шейки матки // *Biomedical photonics*. - 2015. - № 3. - С. 36–42. Импакт фактор 0,83.

44. Park Y-K., Park C-H. Clinical efficacy of photodynamic therapy //

Obstet Gynecol Sci. - 2016. - Vol. 59(6). - P.479-488. doi: 10.5468/ogs.2016.59.6.479 Импакт фактор 1,79.

45. van Straten D., Mashayekhi V., de Bruijn H.S. et al. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions // Cancers (Basel). - 2017. - Vol. 9(2), pp. 19. doi: 10.3390/cancers9020019 Импакт фактор 5,2.

46. Ambreen G., Duse L., Tariq I. et al. Sensitivity of Papilloma Virus-Associated Cell Lines to Photodynamic Therapy with Curcumin-Loaded Liposomes // Cancers (Basel). - 2020. - Vol.12(11):3278. doi: 10.3390/cancers12113278. Импакт фактор 5,2.

47. Ermakov A.V., Verkhovskii R.A., Babushkina I.V. et al. In Vitro Bioeffects of Polyelectrolyte Multilayer Microcapsules Post-Loaded with Water-Soluble Cationic Photosensitizer // Pharmaceuticals. - 2020. - Jun 30;12(7):610. doi: 10.3390/pharmaceutics12070610. Импакт фактор 5,4.

48. Li Z., Teng M., Wang Y. et al. The mechanism of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in promoting endoplasmic reticulum stress in the treatment of HR-HPV-infected HeLa cells // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. - 2021. - Vol.37(4). - P.348-359. doi: 10.1111/phpp.12663. Импакт фактор 3,254.

49. Ha J.H., Kim Y.J. Photodynamic and Cold Atmospheric Plasma Combination Therapy Using Polymeric Nanoparticles for the Synergistic Treatment of Cervical Cancer // Int J Mol Sci. - 2021. - Vol.22(3):1172. doi: 10.3390/ijms22031172. Импакт фактор 5,6.

50. Pola M., Kolarova H., Ruzicka J. et al. Effects of zinc porphyrin and zinc phthalocyanine derivatives in photodynamic anticancer therapy under different partial pressures of oxygen in vitro // Invest New Drugs. - 2021. - Vol.39(1). - P.89-97. doi: 10.1007/s10637-020-00990-7. Импакт фактор 3,62.

51. Li Z., Teng M., Wang Y. et al. Dihydroartemisinin administration improves the effectiveness of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for the treatment of high-risk human papillomavirus infection // Photodiagnosis Photodyn. Ther. - 2021. - Mar; 33:102078. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102078. Impact factor Scopus 3,308 Импакт фактор 3,41.

52. Cai H., Ma T., Che Y. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases // Photodiagnosis Photodyn Ther. - 2020. - Sep; 31:101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837. Импакт фактор 3,41.

53. Николаева Е.В. Частные вопросы медицинской экспертизы в онкогинекологии: Рак шейки и тела матки. Качество медицинской помощи. - 2003. - № 3. <https://textarchive.ru/c-1035293.html>

54. Гилядова А.В., Романко Ю.С., Ищенко А.А. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки // Biomedical Photonics. 2022. Т.4, № 10(4). - С.59-67. doi.org/10.24931/2413-9432-2022-10-4-59-67. Импакт фактор 0,83.

55. Гилядова А.В., Ищенко А.А., Аполихина И.А. и др. Возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых заболеваний

и рака шейки матки // Акушерство и гинекология. - 2022. - № 5.- С.35-44. doi.org/10.18565/aig.2022.5.35-42/ Импакт фактор 0,766.

56. Gilyadova, A.; Ishchenko, A.; Babayan, J.; Avin, M.; Sekacheva, M.; Reshetov, I. Molecular Genetic Factors of Risk Stratification of Lymph Node Metastasis in Endometrial Carcinoma. Cancers 2024, 16, 3560. <https://doi.org/10.3390/cancers16213560> Импакт фактор -4.5.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, приказами Минздрава России от 19.05.2023 года № 245н «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», от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель КА - практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи:

1. Сравнить безопасность метода фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки и метода сравнения конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала;
2. Сравнить клиническую эффективность метода фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки и метода сравнения конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала;
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки и метода сравнения конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала;

IV. Дизайн клинической апробации

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

В связи с тем, что рак шейки матки (РШМ) доминирует в структуре злокачественных опухолей у женщин в возрасте от 15 до 39 лет, актуальным является совершенствование подходов, направленных на адекватное

своевременное лечение предраковых заболеваний шейки матки (ШМ) и раннего инвазивного РШМ, которые обеспечивают сохранение репродуктивных возможностей пациенток. РШМ является одной из наиболее успешно поддающихся лечению форм рака при выявлении заболевания на ранней стадии.

Стойкая персистенция ВПЧ в эпителии ШМ в значительной степени обусловлена присутствием вируса в слизистой оболочке влагалища, вследствие чего возможно повторное инфицирование ШМ. Поэтому необходима разработка методов лечения, позволяющих добиться элиминации вируса со слизистой оболочки половых путей, учитывая тропность к ВПЧ к клеткам эпителия этой области. Исходя из этого невозможно провести деструкцию и/или абляцию относительно больших по площади участков на поверхности ШМ, влагалища и вульвы одномоментно, учитывая возможность инфицированности этих анатомических областей. Преимуществом предлагаемого метода является возможность воздействия на очаги поражения всех указанных локализаций с целью эрадикации ВПЧ. В основе метода фототераностики - системное или местное применение специальных веществ - фотосенсибилизаторов (ФС), на которые в последующем осуществляется воздействие лазерного излучения [8,12, 18]. При взаимодействии молекулы ФС и кванта света, опосредованном каскадом фотохимических реакций, происходит образование активных форм кислорода. Важнейшим из них является синглетный кислород, повреждающий клетку и запускающий процесс перекисного окисления липидов, приводящего к гибели клеток. Опухолевые клетки поглощают ФС значительно активнее, чем здоровые, что обеспечивает эффект метода фототераностики, обусловленный сочетанием избирательным противоопухолевым действием ФДТ с одновременным осуществлением уточняющей флуоресцентной диагностики, обеспечивающей максимальное сохранение здоровых тканей.

Помимо этого, важную роль в механизме лечебного действия метода играют нарушения кровообращения в опухолевой ткани, вызванные повреждением эндотелия её сосудов [15].

Флуоресцентная спектроскопия и визуализация основаны на поглощении и дальнейшем испускании света веществом. В результате спектрально-флуоресцентной диагностики регистрируются спектры флуоресценции нормальной и патологически изменённой ткани шейки матки. Использование флуоресцентной спектроскопии для уточнения границ новообразований обусловлено способностью данного метода визуализировать поглощение патологическими клетками молекул фотосенсибилизатора. [35]. Регистрация проводится до и после проведения ФДТ с применением лазера с длиной волны 660 нм в диапазоне от 640 нм до 810 нм. В каждом случае рассчитывается индекс контрастности [35,36,37,38].

Для реализации метода фототераностики тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки, включающего одновременное проведение

ФД и ФДТ, наиболее оптимальной является лазерная установка с длиной волны 660 нм. Светофильтр спектрометра прибора позволяет проводить исследование в одном динамическом диапазоне. При этом по изменению интенсивности флуоресцентного сигнала в режиме реального времени оценивается индекс контрастности и контролируется фотоблитчинг фотосенсибилизатора в облучаемой ткани, позволяющий контролировать процесс ФДТ на всех этапах проведения процедуры и завершать данную терапию по достижению уровня индекса контрастности, соответствующего уровню контрастности нормальной ткани, что даёт возможность достижения персонализированного подхода в лечении пациенток [35,36,37,38].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что использование фототерапии ВПЧ-ассоциированных тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки способствует успешному лечению патологических очагов на слизистой ШМ в виде высокой эффективности лечения, сохранению репродуктивных возможностей с сохранением анатомо-функциональных характеристик шейки матки, а также отличается безопасностью и хорошей переносимостью процедур пациентками, отсутствием повреждений неизмененных окружающих тканей и нежелательных явлений: инфекционных осложнений, кровотечений, стенозов цервикального канала и рубцевания, профилактикой дистопии шейки матки в родах. [35-38, 54,55].

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

Основные исследуемые параметры:

№	Параметр
1	Наличие/отсутствие лечебного патоморфоза в виде отсутствия морфологической картины CIN/SIL и злокачественных клеток по данным гистологического заключения в ответ на лечение через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев
2	Наличие/отсутствие ВПЧ по результатам ПЦР отделяемого цервикального канала через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев после проведенной терапии
3	Наличие/отсутствие интраэпителиальных изменений CIN/SIL, злокачественных клеток по данным цитологического исследования соскобов экзоцервикса, эндоцервикса в ответ на лечение через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев

Дополнительные исследуемые параметры:

№	Параметр
1	Частота и характер нежелательных явлений (осложнений) в раннем периоде после проведенного лечения на 1-3 сутки
2	Кольпоскопическая картина по данным результатов расширенной кольпоскопии через 6 недель, через 3, 9, 12 месяцев
3	Сохранение анатомо-функциональной структуры шейки матки по результатам УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрии) через 6 недель, через 3, 9, 12 месяцев

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

Протокол клинической апробации будет включать следующие этапы:

1 этап – амбулаторный скрининг. В течение 4-5 дней проводится отбор пациенток в соответствии с критериями включения: осмотр врачом-акушером-гинекологом, врачом-терапевтом, обследование (скрининговые лабораторные тесты: цитологическое исследование соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-тест на наличие ВПЧ, гистологическое исследование биопсийного материала, общий (клинический) и биохимический анализы крови, коагулограмма, группа крови и резус-фактор, анализ мочи, RW, анализы на ВИЧ, гепатиты; скрининговые инструментальные тесты: расширенная кольпоскопия, трансвагинальное УЗИ органов малого таза, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки); подписание добровольного информированного согласия об участии в клинической апробации лично. В клиническую апробацию будут включены пациентки с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки тяжелой степени HSIL\CIN III (резко выраженная дисплазия шейки матки-N87.2) и преинвазивным раком шейки матки (карциномой *in situ* внутренней и наружной части шейки матки (D06.0, D06.1).

2 этап – стационарный (предоперационный период, операция – фототераностика тяжёлых дисплазий или преинвазивного рака шейки матки, послеоперационный период). Период госпитализации – 3 койко-дня.

3 этап – стационарный, контрольное обследование через 6 недель после проведения первого курса фототераностики, проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, расширенной кольпоскопии, УЗ-цервикометрии, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала; в условиях стационара. В случае неполного ответа на проведенное лечение проводится второй курс фототераностики, период госпитализации в случае повторного лечения составит 3 дня.

4 этап – амбулаторный, контрольное обследование: повторный осмотр

врачом-акушером-гинекологом, проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала; расширенной кольпоскопии, УЗ-цервикометрии. Контрольные амбулаторные визиты проводятся в сроки 3, 9, 12 месяцев после проведения лечения.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой. Контрольная группа не включается в финансовые расходы и вынесена за рамки данной клинической апробации, оплата оказания медицинской помощи будет осуществлена в рамках ОМС.



Рисунок 1. Графическая схема дизайна клинической апробации

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Метод фототерапии тяжёлых дисплазий и преинвазивного рака шейки матки представляет собой проведение фотодинамической терапии с одновременной уточняющей флуоресцентной диагностикой за счёт лазерного возбуждения флуоресценции с целью контроля эффективности лечения в течение проводимой терапии.

Методика предназначена: для лечения интраэпителиальных плоскоклеточных поражений слизистой оболочки шейки матки и преинвазивного рака шейки матки

Показаниями к применению данной методики являются:

- ВПЧ-ассоциированные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения слизистой оболочки шейки матки тяжелой степени

- преинвазивный рак шейки матки.

Противопоказаниями к применению данной методики являются:

- беременность, послеродовой период

- лактация

- наследственная или приобретенная порфирия

- повышенная кожная фоточувствительность

- наличие тяжёлых сопутствующих соматических или психических заболеваний

- наличие признаков печеночной или почечной недостаточности

- инвазивный рак $\geq$ 1A1 стадии

- анемия тяжелой степени.

Этапы выполнения метода:

Госпитализация пациентки.

Введение фотосенсибилизатора (на основе хлорина еб) за 2 -3 часа до начала процедуры в дозе 2 мг/кг массы тела пациентки. Проведение фототерапии шейки матки выполняется в условиях операционной под внутривенной анестезией.

Проведение прицельной биопсии с флюоресцентной диагностикой пораженных участков слизистой шейки матки.

После предварительной обработки кожи наружных половых органов, слизистой влагалища и влагалищной порции шейки матки в асептических условиях шейка матки обнажается в зеркалах. С помощью волоконного спектрометра проводится регистрация нормальной и патологически измененной ткани шейки матки (эктоцервикса, эндоцервикса) с количественным измерением индексов контрастности в нескольких точках (по 2 точки в каждом квадранте окружности эктоцервикса и 1 точка эндоцервикса до начала проведения фотодинамической терапии спектрально-флуоресцентным методом (рис.2, 3). Регистрация проводится с применением лазера с длиной волны 660 нм в диапазоне от 640 нм до 810 нм.

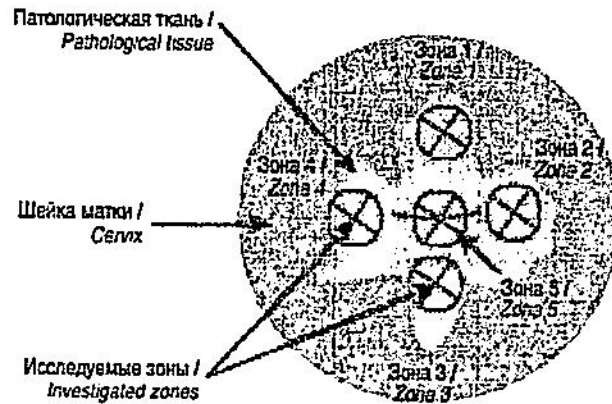


Рисунок 2. Схематическое изображение исследуемых зон экзоцервикса

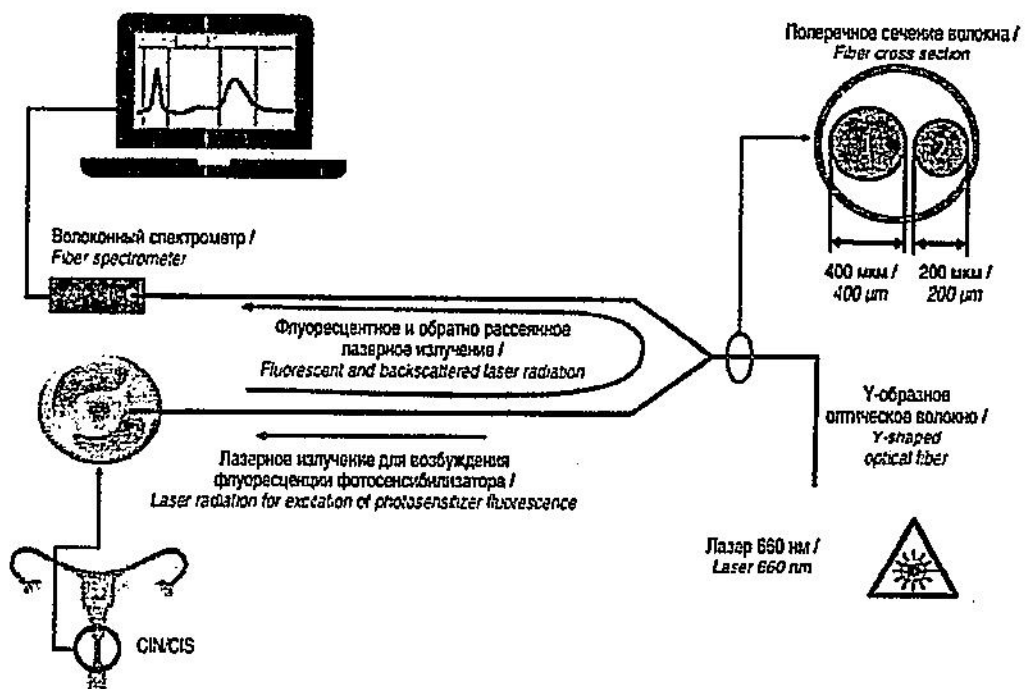


Рисунок 3. Схема проведения спектрально-флуоресцентной диагностики областей патологически измененной ткани.

На экзоцервикс наводится торцевой облучатель дистального конца волоконно-оптической системы доставки света для фотодинамической терапии. Проводится фотодинамическая терапия полипозиционно с диаметром пятна от 1 до 1.5 см, с суммарной плотностью энергии 300 Дж/см^2 в каждой зоне. В цервикальный канал устанавливается диффузор с цилиндрическим облучателем на дистальном конце длиной 3 см. При помощи источника лазерного излучения с мощностью 1 Вт с длиной волны 662 нм проводится фотодинамическая терапия всего цервикального канала с суммарной световой дозой 250 Дж. После этого с помощью волоконного спектрометра проводится количественная регистрация индексов контрастности в тех же точках нормальной и патологически изменённой

ткани шейки матки (эктоцервикса, эндоцервикса) спектрально-флуоресцентным методом.

С помощью анализа индексов флюоресценции до и после проведённой фотодинамической терапии проводится расчёт процента фотобличинга с оценкой эффективности терапии. В случае недостаточного процента фотобличинга проводится дополнительное облучение. Процедуру ФДТ заканчивают при регистрации значений фотобличинга фотосенсибилизатора на уровнях, которые соответствуют характеристикам нормальной ткани.

В раннем послеоперационном периоде необходимо соблюдение светового режима в течение 2 суток: пребывание в затемнённом помещении, ношение солнцезащитных очков и использование солнцезащитного крема.

Наблюдение за пациенткой после клинического вмешательства должно продолжаться в течение 2 суток.

Метод сравнения для проведения оценки клинико-экономической эффективности апробации предусматривает госпитализацию с проведением конизации ШМ с выскабливанием цервикального канала под в\в анестезией и стандартные амбулаторные визиты пациента к врачу-акушер-гинекологу с проведением контрольных обследований: проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала, расширенной кольпоскопии, УЗ-цервикометрии.

Наблюдение за каждым пациентом будет осуществляться в течение 12 месяцев. Клиническая апробация будет включать в себя: 1 этап амбулаторного скрининга; 2 этап – стационарный (3-х дневная госпитализация - предоперационный период, операция – фототераностика тяжёлых дисплазий или преинвазивного рака шейки матки, послеоперационный период; 3 этап – стационарный контрольное обследование через 6 недель в условиях стационара (проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, расширенной кольпоскопии, УЗ-цервикометрии, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала. Проведение повторного вмешательства (второй курс фототераностики) в случае неполного ответа на проведенную терапию; 4 этап – амбулаторный – контрольные амбулаторные обследования: повторный осмотр врачом-акушером-гинекологом, проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала; расширенной кольпоскопии, цервикометрии.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентки в клинической

апробации 12 месяцев.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

Продолжительность клинической апробации	Продолжительность наблюдения за одним пациентом
Период проведения клинической апробации рассчитан на 3 года. Начало клинической апробации в 2026-2027 гг., окончание в 2028 г. Из них набор пациентов и лечение с применением метода КА - 2 года (2026-2027). Окончание протокола КА в 2028 г.	Период, за который планируется оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации, рассчитан на 12 месяцев

Описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации:

Этап 1. Амбулаторный. Скрининг и отбор пациентов; длительность этапа - 2 года.

Этап 2. Стационарный. Госпитализация с целью проведения клинического вмешательства: фототераностики тяжёлых дисплазий или преинвазивного рака шейки матки и раннего послеоперационного наблюдения; длительность этапа до 3-х койко-дней. Период госпитализации может быть изменён в соответствии с тяжестью и показаниями для стационарного наблюдения и лечения.

Этап 3. Стационарный. Госпитализация с контрольным обследованием через 6 недель после проведения первого курса фототераностики : проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, расширенной кольпоскопии, УЗ-цервикометрии, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала. В случае неполного ответа на проведенную терапию проведение повторного лечения (второй курс фототераностики), период госпитализации 3 дня.

Этап 4. Амбулаторный. Контрольное обследование. Амбулаторное наблюдение и обследование: повторный осмотр врачом-акушером-гинекологом, проведение цитологического исследования соскобов экзо- и эндоцервикса, ПЦР-теста на наличие ВПЧ, прицельной биопсии с гистологическим исследованием биопсийного материала; расширенной кольпоскопии, УЗ-цервикометрии.

Наблюдение за пациентами продолжается 12 месяцев:

- контрольный амбулаторный визит через 3 месяца;
- контрольный амбулаторный визит через 9 месяцев;
- контрольный амбулаторный визит через 12 месяцев.

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

Идентифицирующая информация о пациентке:

- 1.Возраст.
- 2.Рост.
3. Масса тела.

4. Социально-значимые факторы (образование, семейное положение, наличие вредных привычек, количество половых партнеров).

5. Акушерско-гинекологический анамнез, травмы родовых путей при родах, данные, относящиеся к изучаемой патологии.

6. Анамнестические данные о пациенте: наличие отягощенной онкологической наследственной предрасположенности, аллергоанамнез, перенесенные заболевания, соматические заболевания.

7. Операции в анамнезе.

8. Продолжительность периода госпитализации.

9. Сведения о препаратах, применяемых по показаниям в послеоперационном периоде (анальгетики, антибиотики, противовоспалительные препараты).

10. Данные физикального обследования (состояние, сознание, телосложение, ИМТ, окраска кожных покровов и видимых слизистых: розовая, ЧСС, АД, тип дыхания, тоны сердца).

11. Данные гинекологического осмотра.

12. Данные расширенной кольпоскопии.

13. Данные протокола и времени проведения биопсии.

14. Данные лабораторных исследований:

- анализы на скрининге (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, RW, анализы на ВИЧ, гепатиты);

- цитологические исследования экзо- и эндоцервикса;

- результаты ПЦР-теста на наличие ВПЧ;

15. Результаты гистологических исследований биопсийных материалов.

16. Данные полученные в ходе проведения фототерапии шейки матки.

17. Данные УЗ-цервикометрии.

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Резко выраженная дисплазия шейки матки Карцинома in situ внутренней части шейки матки Карцинома in situ наружной части шейки матки
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	N87.2 D06.0 D06.1
Пол пациентов	женский

Возраст пациентов	18 - 49 лет
Другие дополнительные сведения	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии невключения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5.	Наследственная или приобретенная порфирия
6.	Повышенная кожная фоточувствительность
7.	Наличие тяжёлых сопутствующих соматических заболеваний
8.	Наличие признаков печеночной или почечной недостаточности
9.	Инвазивный рак $\geq$ I A1 стадии
10	Отказ пациента от подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации.

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Развитие значимых событий, не позволяющих продолжить участие в исследовании	Каждый амбулаторный и стационарный визит
2	Невозможность продолжать метод оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации по немедицинским причинам	Каждый амбулаторный и стационарный визит
3	Развитие значимых событий, не позволяющих продолжить участие в исследовании	Каждый амбулаторный и стационарный визит

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

Перед включением в исследование пациенту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине, и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента, будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: первичная специализированная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма оказания медицинской помощи: плановая медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень услуг в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Койко-дни: 2 этап - 4 койко-дня.

Период амбулаторного наблюдения – через 3, 9, 12 месяцев.

Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания.

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1 этап - амбулаторный скрининг				

1.1	B01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1	Определение показаний для включения в протокол КА
1.2	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	Оценка состояния системы крови, исключения гематологических и соматических нарушений
1.3	B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	Оценка состояния метаболизма организма, исключение патологии мочевыводящей системы
1.4	B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	Оценка состояния метаболизма организма, исключение соматических нарушений.
1.5	B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	Оценка системы гемостаза
1.6	A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	Оценка состояния Сердечно-сосудистой системы
1.7	A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	Оценка состояния Сердечно-сосудистой системы
1.8	A26.06.082.001	Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови	1	Оценка инфицированности и сифилисом
1.9	A26.06.041	Определение антител к вирусу гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1	Оценка инфицированности и гепатитом С
1.10	A26.06.039	Определение антител классов к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (<i>Hepatitis B</i>)	1	Оценка инфицированности и гепатитом В

		virus) в крови		
1.1 1	A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	
1.1 2	A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	Оценка инфицированности и ВИЧ-инфекцией
1.1 3	A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1	Определение резус-принадлежности
1.1 4	A12.05.005	Определение основных групп крови по системе АВ0	1	Определение группы крови
1.1 5	A06.09.007	Рентгенография легких	1	Выявление патологии легких
1.1 6	A06.30.002	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	
1.1 7	A04.20.001.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Выявление патологии органов репродуктивной системы
1.1 8	A03.20.001	Кольпоскопия	1	Выявление патологических изменений слизистой шейки матки
1.1 9	A08.20.017	Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки	1	Выявление наличия дисплазии эктоцервикса
1.2 0	A08.20.017.001	Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала	1	Выявление наличия дисплазии эндоцервикса

1.2 1	A26.20.009.004	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР	1	Выявление инфицированности и ВПЧ
1.2 2	A11.20.011	Биопсия шейки матки	1	Получение материала для гистологической верификации диагноза
1.2 3	A08.20.011	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала шейки матки	1	Гистологическая верификация диагноза
1.2 4	B01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1	Оценка общего состояния пациентки и выявление сопутствующей патологии
2 этап - стационарный. Проведение фототерапии тяжелых дисплазий или преинвазивного рака шейки матки и период раннего послеоперационного наблюдения				
2.1	A22.20.004.009	Фотодинамическая терапия при новообразованиях шейки матки	1	Эрадикация возбудителя, лечение интраэпителиальных плоскоклеточных неоплазий шейки матки
2.2	B01.003.004.009.001	Внутривенная аналгезия	1	Адекватное интраоперационное обезболивание
2.3	A10.30.002	Интраоперационная флюоресцентная диагностика	1	Определение границ

		распространенности опухолевого роста		новообразований, оценки интраоперационн ой эффективности терапии
2.4	B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	Определение наличия или отсутствия противопоказаний для анестезии
2.5	B01.001.007	Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	4	Ежедневный мониторинг состояния пациента
3 этап – стационарный, через 6 недель (+/- проведение повторного курса фототераностики шейки матки в случае неполного ответа на проведенную терапию)				
3.1	A26.20.009.004	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ГЦР	1	Оценка эффективности элиминации возбудителя
3.2	A08.20.017	Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки	1	Оценка эффективности лечения по степени регресса или отсутствия патологического процесса эктоцервикса
3.3	A08.20.017.001	Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала	1	Оценка эффективности лечения по степени регресса или отсутствия патологического процесса эндоцервикса
3.4	A04.20.001.004	Ультразвуковое исследование шейки матки (УЗ-цервикометрия)	1	Оценка анатомических характеристик шейки матки
3.5	A03.20.001	Кольпоскопия	1	Оценка эффективности

				терапии в динамике и определение патологических участков шейки матки в случае их наличия для проведения прицельной биопсии
3.6	A11.20.011	Биопсия шейки матки	1	Получение материала для гистологического исследования из наиболее пораженного участка по данным кольпоскопии
3.7	A08.20.011	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала шейки матки	1	Гистологическая верификация диагноза после проведенной терапии и оценка степени лечебного патоморфоза в ответ на проведенную терапию
3.8	A22.20.004.009	Фотодинамическая терапия при новообразованиях шейки матки	1	Эрадикация возбудителя, лечение интраэпителальных плоскоклеточных неоплазий шейки матки
3.9	B01.003.004.009.001	Внутривенная аналгезия	1	Адекватное интраоперационное обезболивание
3.10	A10.30.002	Интраоперационная флюоресцентная диагностика распространенности опухолевого роста	1	Определение границ новообразований, оценки интраоперационной эффективности терапии

3.1 1	B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1	Определение противопоказаний для анестезии
3.1 2	B01.001.007	Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	4	Ежедневный мониторинг состояния пациента
4 этап – амбулаторный, через 3, 9, 12 месяцев				
4.1	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3	Осуществление динамического контроля эффективности лечения
4.2	A26.20.009.004	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР	3	Оценка эффективности элиминации возбудителя
4.3	A08.20.017	Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки	3	Оценка эффективности лечения по степени регресса или отсутствия патологического процесса эктоцервикса
4.4	A08.20.017.001	Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала	3	Оценка эффективности лечения по степени регресса или отсутствия патологического процесса эндоцервикса
4.5	A04.20.001.004	Ультразвуковое исследование шейки матки (УЗ-цервикометрия)	3	Оценка анатомических характеристик шейки матки
4.6	A03.20.001	Кольпоскопия	3	Оценка эффективности терапии в динамике и определение

				патологических участков шейки матки в случае их наличия для проведения прицельной биопсии
4.7	A11.20.011	Биопсия шейки матки	3	Получение материала для гистологического исследования из наиболее пораженного участка по данным кольпоскопии
4.8	A08.20.011	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала шейки матки	3	Гистологическая верификация диагноза после проведенной терапии и оценка степени лечебного патоморфоза в ответ на проведенную терапию

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

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
2 этап – перед проведением фототерапии шейки матки									
2.1	Хлорин Е6	100 мг	внутривенно (в/в)	150	1	1	150	мг	Фотодинамическая терапия и флуорес

									центная диагнос- тика тяжёлых дисплаз- ий и преинва- зивного рака шейки матки
2.2	Натрия хлорид	0.9 %	в\в	100 мл	одно крат- но	Одно кратн о	100	мл	Раствор итель для фотосен- сибилиз- атора хлорин Е6
2 этап – метод фототераностики шейки матки									
2.3	Фентанил	50 мкг/м л	в\в	0.1 мг	одно крат- но	1 раз	0,1	мг	Индукц ия и поддерж- ание общей анестези и
2.4	Пропофол	10мг/ мл	в\в	200 мг	одно крат- но	1 раз	200	мг	Индукц ия и поддерж- ание общей анестези и
2 этап - после проведения фототераностики шейки матки									
2.5	Кетопрофен	50 мг /мл	В/в	100 мг	2 раза в день	3 дня	600	мг	Терапия послеоп- ерацион- ного болевог о синдром а
2.5	Дексаметазон	4мг/м л	В/в	32 мг	1	Одно кратн	32	мг	Терапия острых

						о ситуа ционн о			аллерги ческих реакций
--	--	--	--	--	--	--------------------------	--	--	------------------------------

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

данный протокол клинической апробации не подразумевает назначение специализированных продуктов питания;

перечень используемых биологических материалов

данный протокол клинической апробации не подразумевает применение каких-либо биологических материалов, их производных или компонентов;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
2 этап - стационарный. 3 этап – стационарный при необходимости повторного проведения фототерапии в случае неполного ответа на проведенную терапию			
1	Катетер для периферических сосудов (254530)	1	Обеспечение инфузии для внутривенного вливания
2.	Набор для внутривенных вливаний из несорбирующего материала (114090)	1	Обеспечение инфузии для внутривенного вливания
3.	Простыня для стола операционного, одноразового использования (129750)	1	Обеспечение правил асептики
4.	Салфетка для операционной (182540)	10	Обеспечение правил асептики, антисептики
5.	Перчатки хирургические из латекса, опудренные (122640)	4	Обеспечение стерильности лечебного вмешательства
6.	Шприц общего назначения, одноразового использования (260600)	6	Обеспечение стерильности лечебного

			вмешательства
7.	Халат операционный, одноразового использования (129350)	2	Обеспечение правил асептики
8.	Маска хирургическая одноразового использования (182450)	4	Обеспечение стерильности лечебного вмешательства
9.	Бахилы токонепроводящие, стерильные (333670)	4	Обеспечение правил асептики
10.	Шапочка хирургическая, одноразового использования, нестерильная (182410)	5	Обеспечение правил асептики
11.	Зеркало вагинальное, одноразового использования (227960)	1	Обеспечение стерильности лечебного вмешательства
12.	Салфетка для очищения кожи, стерильная (333060)	4	Обеспечение стерильности лечебного вмешательства
13.	Система лазерная онкологическая диодная (214600)	1	Волоконно-оптический зонд способ доставки излучения для контроля проведения фотодинамической терапии
14.	Лазер для физиотерапии/опорно-двигательной системы, профессиональный (317670)	1	Волоконно-оптическая система доставки света, без рассеивателя для фотодинамической терапии влагалищной порции шейки матки
15.	Лазер для физиотерапии/опорно-двигательной системы, профессиональный (317670)	1	Волоконно-оптическая система доставки света с цилиндрически

		м рассеивателем для фотодинамической терапии цервикального канала
--	--	---

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичных критериев эффективности
Полный лечебный патоморфоз в виде отсутствия морфологической картины CIN/SIL и злокачественных клеток по данным заключения гистологического исследования в ответ на лечение, отсутствие ВПЧ по результатам ПЦР, отсутствие интраэпителиальных изменений CIN/SIL, злокачественных клеток по данным заключения цитологического исследования соскобов экзоцервикса, эндоцервикса на 3 и 4 этапах (через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев)

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Наименование вторичного критерия эффективности
Нормальная кольпоскопическая картина на 3 и 4 этапах (через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев)
Сохранение анатомо-функциональной структуры шейки матки на 3 и 4 этапах (через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев)

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

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Полный лечебный патоморфоз в виде отсутствия морфологической картины CIN/SIL и злокачественных клеток, отсутствие ВПЧ	Заключение гистологического исследования, результат ПЦР отделяемого цервикального канала на ВПЧ, заключение цитологического исследования соскобов экзоцервикса, эндоцервикса	Через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев
2.	Нормальная кольпоскопическая картина (IFCPC)	Проведение расширенной кольпоскопии (отсутствие аномальных участков при проведении пробы с 3.5 % р-ром уксусной кислоты, отсутствие йод-негативных зон при проведении пробы Шиллера)	Через 6 недель, 3, 9, 12 месяцев
3.	Сохранение анатомо-функциональной структуры	Данные УЗИ шейки матки (УЗ-цервикометрии): отсутствие	Через 6 недель, 3,

шейки матки и сохранение репродуктивной функции женщины	уменьшения размеров шейки матки	9, 12 месяцев
---	---------------------------------	------------------

VIII. Статистика

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

Статистический анализ полученных данных будет проводиться с использованием программных пакетов STATISTICA 10.0 (StatSoftInc) и Microsoft Excell. Значения количественных показателей будут представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение и сравниваться с помощью t-критерия Стьюдента, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера).

Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах.

Уровень значимости применяемых статистических методов.

Двустороннее $p < 0,05$ будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95).

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчёты для обоснования.

Для расчёта размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе метода и 77% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com>

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза предполагает, что основная группа и группа сравнения различаются относительно эффективности. Для проверки нулевой гипотезы с помощью одностороннего Z-теста с поправкой на непрерывность, при уровне значимости 5%,

мощности статистического теста (1-бета) 95% и распределении пациентов по группам лечения в соотношении 1:1.

Ожидаемые размеры эффекта в основной группе (группе КА) - 90 %, в группе метода сравнения - 77%; допустимый уровень ошибки 1 рода (альфа-ошибки) 0,05; заданный уровень статистической мощности 95%. По результатам расчёта, в каждую группу необходимо включить 206 пациенток для выявления запланированного размера эффекта (всего 412 пациенток). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 15% в каждой из групп: 237 пациенток в каждой группе (всего 474 пациенток). При этом контрольная группа будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

В рамках данного протокола клинической апробации планируется включение 237 пациентов. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2025 г. планируется провести процедуры у 127 пациенток. В 2026 г. планируется провести процедуры у 110 пациенток.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчёта объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Расчёт нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчёту финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчёте всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении

пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

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

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения):

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1 этап - амбулаторный скрининг						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	659,00	1	1	659,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждено оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.2	Общий (клинический) анализ крови развернутый	142,00	1	0.9	127,8	Тариф ОМС в рамках территориальной программы

						ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден не оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.3	Общий (клинический) анализ мочи	170,00	1	0.9	153,00	Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден не оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.4	Анализ крови биохимический общетерапевтический	560.00	1	0.9	504.00	Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой

						области (в рамках которой учрежден не оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.5	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	431,00	1	0.9	387,90	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учрежден не оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.6	Регистрация электрокардиограммы.	1600,0	1	0.9	1440,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрав России за исключением рентабельности в размере

						20%
1.7	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	-	1	0.9	-	Учтена в пункте 1.6
1.8	Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) в нетрепонемных тестах (RPR, РМТ) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови	175,0	1	0.9	157,50	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.9	Определение антител к вирусу гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	175,0	1	0.9	157,50	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-

						поликлинических условиях)
1.10	Определение антител классов к ядерному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	175,0	1	0.9	157,50	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.11	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	175,0	1	0.9	157,50	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)

1.12	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	175,0	1	0.9	157,50	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.13	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	395,00	1	1	395,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
1.14	Определение основных групп крови по системе ABO	244,00	1	1	244,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)

						альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.15	Рентгенография легких	800,00	1	0.7	560,0	Прейскурс ант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрав а России за исключен ием рентабель ности в размере 20%
1.16	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	-	1	0.7	-	Учтено в пункте 1.15
1.17	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	2400,00	1	1	2400,00	Прейскурс ант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрав а России за исключен ием рентабель ности в размере

1.18	Кольпоскопия	895.00	1	1	895.00	20% Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.19	Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки	268,00	1	0.9	241,20	Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.20	Цитологическое исследование	268,00	1	0.9	241,20	Тариф ОМС в

	микропрепарата цервикального канала					рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.21	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР	423,00	1	0.9	380,70	Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.22	Биопсия шейки матки	3200,00	1	0.9	2880,00	Прейскур ант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»

						Минздрав а России за исключен ием рентабель ности в размере 20%
1.23	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала шейки матки	1057,00	1	0.9	951,30	Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
1.24	Прием (осмотр, консультация) врача- терапевта первичный	460,00	1	0.8	368,00	Тариф ОМС в рамках территори альной программ ы ОМС по Московск ой области (в рамках которой учрежден ие оказывает медицинс кую

						помощь в амбулато рно- поликлин ических условиях)
2 этап - стационарный. Проведение фототерапии шейки матки и раннего послеоперационного наблюдения						
2.1	Фотодинамическая терапия при новообразованиях шейки матки (без стоимости препарата)	73881,21	1	1	73881,21	Тариф ФОМС (без учета расходного материала согласно указанного ниже перечня)
2.2	Внутривенная анальгезия	-	1	1	-	Стоимость услуги учтена в п. 2.1
2.3	Интраоперационная флюоресцентная диагностика распространенности опухолевого роста	1600,00	10	1	16000,00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России за исключением рентабельности в размере 20%
2.4	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	-	1	1	-	Стоимость услуги учтена в 2.1
2.5	Ежедневный осмотр врачом-акушером-гинекологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	-	4	1	-	Стоимость услуги учтена в п. 2.1

3 этап - стационарный, через 6 недель (+/- повторное стационарное лечение - проведение фототерапии шейки матки в случае неполного ответа на проведенную терапию)

3.1	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР	423,00	1	1	423,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
3.2	Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки	268,00	1	1	268,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в

						амбулато рно- поликли нических условиях)
3.3	Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала	268,0	1	1	268,00	Тариф ОМС в рамках территор иальной програм мы ОМС по Московс кой области (в рамках которой учрежде ние оказывае т медицин скую помощь в амбулато рно- поликли нических условиях)
3.4	Ультразвуковое исследование шейки матки (УЗ- цервикометрия)	800.00	1	1	800.00	Прейску рант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минзdra ва России за исключе нием рентабел ьности в размере 20%
3.5	Кольпоскопия	895.00	1	1	895.00	Тариф ОМС в рамках

						территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
3.6	Биопсия шейки матки	3200.00	1	1	3200.00	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
3.7	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала шейки матки	1057.00	1	1	1057.00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую

						помощь в амбулато рно- поликли нических условиях)
3.8	Фотодинамическая терапия при новообразованиях шейки матки	73881,21	1	0.4	29552, 48	Тариф ФФомс (без учета расходно го материал а согласно указанно го ниже перечня)
3.9	Внутривенная аналгезия	-	1	0.4	-	Стоимос ть услуги учтена в п 3.8
3.10	Интраоперационная флюоресцентная диагностика распространенности опухолевого роста	1600,00	10	0.4	6400,0 0	Прейску рант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздра ва России за исключе нием рентабел ьности в размере 20%
3.11	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом- реаниматологом повторный	-	1	0.4	-	Стоимос ть услуги учтена в п 3.8
3.12	Ежедневный осмотр врачом-акушером- гинекологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала	-	4	0.4	-	Стоимос ть услуги учтена в п 3.8

в отделении стационара						
4 этап – амбулаторный, через 3, 9, 12 месяцев						
4.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	659,00	3	1	1977,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях)
4.2	Определение ДНК и типа вируса папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР	423,00	3	1	1269,00	Тариф ОМС в рамках территориальной программы ОМС по Московской области (в рамках которой учреждение оказывает медицинскую помощь в

						амбулато рно- поликли нических условиях)
4.3	Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки	268,00	3	1	804,00	Тариф ОМС в рамках территор иальной програм мы ОМС по Московс кой области (в рамках которой учрежде ние оказывае т медицин скую помощь в амбулато рно- поликли нических условиях)
4.4	Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала	268,00	3	1	804,00	Тариф ОМС в рамках территор иальной програм мы ОМС по Московс кой области (в рамках которой учрежде ние оказывае т медицин

						скую помощь в амбулато рно- поликли нических условиях)
4.5	Ультразвуковое исследование шейки матки (УЗ- цервикометрия)	800,00	3	1	2400,0 0	Прейску рант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минзdra ва России за исключе нием рентабел ьности в размере 20%
4.6	Кольпоскопия	895,00	3	1	2685,0 0	Тариф ОМС в рамках территор иальной програ мы ОМС по Московс кой области (в рамках которой учрежде ние оказывае т медицин скую

						помощь в амбулато рно- поликли нических условиях)
4.7	Биопсия шейки матки	3200,00	3	1	9600,0 0	Прейску рант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минзdra ва России за исключе нием рентабел ьности в размере 20%
4.8	Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала шейки матки	1057,00	3	1	3171,0 0	Тариф ОМС в рамках территор иальной програм мы ОМС по Московс кой области (в рамках которой учрежде ние оказывае т медицин скую

						помощь в амбулато- рно- поликли- нических условиях)
--	--	--	--	--	--	---

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

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратам, руб.	Усредненный показатель частоты предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
	Хлорин Е6	44414,04	1	44414,04	1	44414,04	Аукцион

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	Система лазерная онкологическая диодная (214600)	32500	1	1	32500	Аукцион ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
2.	Лазер для физиотерапии/о порно-двигательной системы, профессиональный (317670)	16500	1	1	16500	Аукцион ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России
3.	Лазер для физиотерапии/о порно-двигательной системы, профессиональный	16500	1	1	16500	Аукцион ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава

	ый (317670)					России
--	-------------	--	--	--	--	--------

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани);
не используются

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания;
не используются

№	Наименование	Стоимость 1 курса, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Основной вариант стандартной диеты	Включена в стоимость медицинской услуги В01.001.007	1	0	Прейскурант ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России

Расчёт

финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	Сумма (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	82,5
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	193,4
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	

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)	47,1
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	23,1
Итого:	323,0

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2026 г.	127	41021,00 тысяч рублей
2027 г.	110	35530,00 тысяч рублей
Итого:	237	76551,00 тысяч рублей

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России, д.м.н., профессор

С.В. Царенко

«28» февраля 2025 года

М.П.



**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в
рамках клинической апробации**

«Применение фототераностики шейки матки у пациенток в возрасте от 18 до 49 лет с резко выраженной дисплазией шейки матки (МКБ-10: N87.2) и карциномой in situ внутренней части шейки матки или наружной части шейки матки (МКБ-10: D06.0, D06.1) для лечения с целью сохранения репродуктивного потенциала по сравнению с методом конизации шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала»

**Фототераностика тяжелых дисплазий и прединвазивного рака шейки матки у
женщин репродуктивного периода от 18 до 49 лет**

Код исследования:

: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

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

Версия

Скрининговый № пациента

--	--	--

Группа

--

Подпись Дата:

Ответственный исследователь

Подпись Дата:

Исследователь

**Федеральное государственное
автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр**

**«Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3**

I. Скрининг и первичное обследование пациенток, рандомизация пациенток

Антропометрические данные:

Возраст

Рост

Вес

Индекс массы тела

Дата подписания информированного согласия

Социально значимые факторы:

	Отметить V	Отметить V
Высшее образование	Да ☐	Нет ☐
Курение	Да ☐	Нет ☐
Семейное положение - замужем	Да ☐	Нет ☐

Акушерско-гинекологический анамнез:

9. Возраст менархе (лет)

10. Продолжительность менструального цикла (дней)

11. Длительность менструального цикла

12. Характер менструаций

(0 – скудные, 1 – умеренные, 2 - обильные)

13. Вид нарушений менструального цикла

(1- олигоменорея, 2- гиперменорея, 3-аменорея, 4- гипоменорея)

15. Начало половой жизни (лет)

16. Прием КОК в анамнезе

(0-да, 1-нет)

17. Репродуктивная функция (беременности):

Год	Исход	Осложнения

18. Количество самостоятельных родов в анамнезе

(оперативных и самопроизвольных)

19. Количество оперативных родов в анамнезе

20. Наличие акушерских оперативных пособий при самостоятельных родах

(да – 1; нет – 2).

21. Количество преждевременных родов в анамнезе

22. Количество искусственных аборт в анамнезе

23. Количество самопроизвольных прерываний беременности до 12 недель гестации в анамнезе

24. Количество эктопических беременностей

25. Наличие родовой травмы промежности

(да – 1; нет – 2).

26. Наличие работы связанной с тяжёлой физической нагрузкой

(да – 1; нет – 2)

27. Занятия спортом

(да – 1; нет – 2)

28. Год установления диагноза

29. Наличие попыток коррекции пролапса гениталий.

(да – 1; нет – 2)

Перенесенные гинекологические заболевания

	Отметить V	Отметить V
Сальпингит и оофорит	Да	Нет
Воспалительные заболевания матки	Да	Нет
Воспалительные заболевания шейки матки	Да	Нет
Воспалительные заболевания влагалища	Да	Нет

и вульвы		
Наружный генитальный эндометриоз	Да ☐	Нет ☐
Аденомиоз	Да ☐	Нет ☐
Экстрагенитальный эндометриоз	Да ☐	Нет ☐
Эндометрит	Да ☐	Нет ☐
Доброкачественные новообразования яичников	Да ☐	Нет ☐
Гиперплазия эндометрия	Да ☐	Нет ☐
Полипы эндометрия и эндоцервикса	Да ☐	Нет ☐
Дисплазия шейки матки	Да ☐	Нет ☐
Миома матки	Да ☐	Нет ☐
Синдром поликистозных яичников	Да ☐	Нет ☐
Эрозия шейки матки	Да ☐	Нет ☐

Перенесенные гинекологические операции

	Отметить V	Отметить V
Коррекция пролапса гениталий	Да ☐	Нет ☐
Коррекция стрессового недержания мочи	Да ☐	Нет ☐
Операции на шейки матки	Да ☐	Нет ☐
Раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса эндометрия	Да ☐	Нет ☐
Хирургический аборт	Да ☐	Нет ☐
Аднексэктомия	Да ☐	Нет ☐
Миомэктомия	Да ☐	Нет ☐
Резекция яичников	Да ☐	Нет ☐

Соматические заболевания

	Отметить V	Отметить V
Переливание крови в анамнезе	Да ☐	Нет ☐
Заболевание молочных	Да ☐	Нет ☐

желез		
Заболевания органов дыхания	Да ☐	Нет ☐
Заболевание сердечно-сосудистой системы	Да ☐	Нет ☐
Заболевание системы кровообращения	Да ☐	Нет ☐
Заболевание желудочно-кишечного тракта	Да ☐	Нет ☐
Заболевания мочевыделительной системы	Да ☐	Нет ☐
Недержание мочи	Да ☐	Нет ☐
Эндокринные заболевания	Да ☐	Нет ☐
Заболевания нервной системы	Да ☐	Нет ☐
Психические расстройства	Да ☐	Нет ☐
Заболевания органов зрения	Да ☐	Нет ☐
Аллергические реакции	Да ☐	Нет ☐
Варикозная болезнь	Да ☐	Нет ☐
Миопия	Да ☐	Нет ☐
Пролапс митрального клапана	Да ☐	Нет ☐

Обследование пациентки:

1. Данные гинекологического осмотра

2. Данные кольпоскопии

3. __ Данные протокола и времени проведения биопсии

4. 4. Данные цитологического исследования экзо- и эндоцервикса

5. 5. Данные результатов ПЦР-теста на наличие ВПЧ

6. Данные УЗИ ОМТ

II. Первичное клиническое вмешательство в рамках первичной госпитализации:

1. Дата и время проведение метода фототераностики
 2. Продолжительность оперативного вмешательства
 3. Объем кровопотери
 4. Регистрация индекса флуоресценции до и после проведения фототераностики
(интраоперационный критерий фотобличинга)
 5. Рассчитанный % фотобличинга (интраоперационный критерий фотобличинга)
-

6. Течение послеоперационного периода: (осложнения, необходимость применения анальгетиков, гормональных препаратов в раннем послеоперационном периоде, послеоперационный койко-день, период временной нетрудоспособности после операции, включая нетрудоспособность после выписки из стационара)

III . Стационарный этап:

1. цитологический соскоб эндо- и экзоцервикса, ПЦР-тест на ВПЧ , цервикометрия через 6 недели от момента проведения первого курса фототераностики
 2. кольпоскопия и гистологическое исследование прицельной биопсии шейки матки через 6 недель от момента рандомизации
 3. Повторное вмешательство (2 курс фототераностики) в случае неполного ответа через 6 недель от момента проведения первого курса фототераностики :
- 3.1. Дата и время проведение метода фототераностики
 - 3.2. Продолжительность оперативного вмешательства
 - 3.3. Объем кровопотери
 - 3.4. Регистрация индекса флуоресценции до и после проведения фототераностики
(интраоперационный критерий фотобличинга)
 - 3.5. Рассчитанный % фотобличинга (интраоперационный критерий фотобличинга)

IV. Амбулаторный контроль через 3, 9, 12 месяцев после проведения лечения.

1. цитологический соскоб эндо- и экзоцервикса
2. ПЦР-тест на ВПЧ
3. цервикометрия
4. Расширенная кольпоскопия
5. Заключение гистологического исследования после проведения прицельной биопсии шейки матки

Исход проведенного лечения: улучшение, выздоровление, без перемен

Осложнения:

Параметры оценки эффективности проводимого метода

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Гистологическая верификация лечебного патоморфоза в ответ на лечения в виде отсутствия морфологической картины CIN/SIL	Гистологическое исследование	После окончания каждого курса лечения Через 6 недель, 3 9, 12 месяцев , и сравнение с заключением гистологического исследования до начала терапии
2.	Элиминация ВПЧ	Отсутствие ДНК ВПЧ по данным ПЦР , отсутствие койлоцитоза по данным цитологических соскобов экзо-, эндоцервикса и по данным гистологического заключения	Через 6 недель , 3 ,9, 12 мес. после проведенного лечения
3.	Частота и характер нежелательных явлений (осложнений) в раннем периоде после проведенного лечения	Ежедневный мониторинг состояния пациента : Осмотр, физикальное обследование, гинекологическое обследование	1 и 2 сутки после проведения лечебного вмешательства
4	Нормальная кольпоскопическая картина(отсутствие аномальных участков при проведение пробы с 3.5 % р-ром уксусной кислоты, отсутствие йод-негативных зон при проведении пробы Шиллера)	Проведение расширенной кольпоскопии	Через 6 недель , 3 ,9, 12 мес. после проведения лечебного вмешательства
5	Сохранение анатомо-функциональной структуры шейки матки и сохранение репродуктивной функции женщины: сохранение длины шейки матки , отсутствие стеноза цервикального канала	УЗИ шейки матки (цервикометрия)	Через 6 недель , 3 ,9, 12 мес. после проведения лечебного вмешательства
6	Частота рецидивов CIN/SIL в течение 12 мес после проведенного лечения	Гистологическое исследование биопсийного материала, цитологическое исследование соскобов экзо-, эндоцервикса, ПЦР отделяемого цервикального канала	Через 6 недель, 3 месяца, 9, 12 месяцев