

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

Идентификационный № _____

Дата _____

1. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Комплексное лечение детей с дисфункциональным мочеиспусканием и гиперактивным мочевым пузырем, осложненным недержанием мочи, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, нефропатией, с использованием метода биологической обратной связи у детей.

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

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерство здравоохранения Российской Федерации (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России). 3-я Парковая ул. 51 стр. 4, Москва, Россия, 105425 тел. 8(499)367-75-87; факс 8(499)165-09-11; E-mail: sekr.urology@gmail.com

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

Каприн Андрей Дмитриевич, Генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Аполихин Олег Иванович, директор Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Костин Андрей Александрович, Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Алексеева Галина Сергеевна, Заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Алексеев Борис Яковлевич, Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИРЦ» Минздрав России;

Сивков Андрей Владимирович – первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

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

4. Аннотация метода

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – наиболее распространенная причина нарушений мочеиспускания в детском возрасте. Самыми частыми и социально значимыми проявлениями НДМП являются – дисфункциональное мочеиспускание и гиперактивный мочевой пузырь, в том числе, осложненный недержанием мочи и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Применение метода биологической обратной связи (БОС) безболезненно для пациента, аппаратура БОС только регистрирует биологические сигналы организма, не оказывая на ребенка непосредственного воздействия. Для повышения эффективности в начале сеанса проводится электростимуляция мышц тазового дна с целью «опознания» необходимых для работы мышц. В процессе лечения одним из важнейших факторов является мотивация, поэтому для тренировки методом БОС у детей в качестве подкрепляющего видеоряда используется набор игровых интерактивных сюжетов, что особенно важно для достижения общей нервно-мышечной релаксации, при которой создаются оптимальные условия для эффективной выработки необходимых центральных программ координированной работы мышц и сфинктерного аппарата. Кроме того, сеансы БОС способствуют улучшению периферического кровообращения в области таза. Необходимо отметить, что к преимуществам данного метода относятся неинвазивность, проведение сеансов в игровой форме, что важно, как фактор заинтересованности, особенно в детско-подростковом возрасте, удобство демонстрации испытуемому его собственных успехов, легкость смены стратегий регуляции, удобство инструктирования, отсутствие абсолютных противопоказаний.

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

По данным современной литературы дисфункциональным мочеиспусканием страдают 10% детей дошкольного и школьного возраста, другие проявления (императивные позывы, учащенное, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря) встречаются у каждого пятого ребенка старше 4-х лет. Прежде всего, это происходит из-за задержки темпов созревания центральной нервной системы и часто из-за нарушения иннервации тазовых органов.

Несмотря на давность проблемы и большое количество существующих методов лечения, до сих пор не было достаточно эффективного метода лечения проявлений НДМП. Наличие большого количества побочных явлений, недостаточная эффективность, высокая вероятность последующего рецидивирования симптомов, заставляют вести поиск более

эффективных и безопасных методов лечения, способных на современном уровне решить проблему, воздействуя на все звенья патогенеза. Поэтому в настоящее время наибольшие перспективы связаны с не медикаментозными методами лечения. К ним относится и метод биологической обратной связи (БОС), в том числе в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна. Впервые на практике БОС терапия была применена Э. Джекобсоном в 30-е годы XX века, в дальнейшем ее методика была усовершенствована Дж. Басмаджаном, Д. Камийя, Н. Миллером, Т. Будзинским. Основной задачей метода является обучение саморегуляции, обратная связь облегчает процесс обучения физиологическому контролю также, как процесс обучения любому искусству. Мультимедийный интерфейс делает доступной для ребенка информацию, в обычных условиях им не воспринимаемую»

Развитие электроники дало необходимую техническую базу для широкого распространения метода БОС в Европе, США, Канаде, Израиле, Японии. В частности, в настоящее время в США метод БОС входит в состав системы обязательного медицинского страхования (так называемая «терапия первой линии»). Однако на территории России БОС терапия до настоящего времени не получила широкого распространения, лишь единичные центры владеют данной методикой и применяют ее в клинической практике.

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

В результате проводимой апробации будет доказана клиническая эффективность метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна у детей с дисфункциональным мочеиспусканием, гиперактивным мочевым пузырем, в том числе осложненным недержанием мочи и ПМР. Будет внедрен алгоритм обследования пациентов детского возраста страдающих дисфункциональным мочеиспусканием и гиперактивным мочевым пузырем, различающиеся по уродинамическим показателям. Доказана целесообразность выполнения и диагностическая значимость уродинамических исследований в обосновании выбора тактики лечения. Разработанный и внедренный в практику лечебных учреждений новый подход к лечению дисфункционального мочеиспускания, гиперактивного мочевого пузыря, в том числе осложненных его форм и у детей методом БОС в сочетании с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна, будет способствовать повышению эффективности лечения данной категории пациентов и снижению риска развития нарушений мочеиспускания тяжелой степени.

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

Данный метод лечения не несет никаких рисков для включенных пациентов.

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).

- Ромих В.В., Борисенко Л.Ю., Захарченко А.В. Применение метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна при нарушении функции нижних мочевых путей нейрогенной природы у детей. // Экспериментальная и клиническая урология. 2014, №3. С. 100-102. ИФ – 0,416
- Ромих В.В., Борисенко Л.Ю., Архиреев А.С. Метод биологической обратной связи при стрессовом недержании мочи и дисфункциональном мочеиспускании у женщин. // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. №1. С. 81-83. ИФ – 0,416
- Morrison J., Steers W.D., Brading A.F. et al. Neurophysiology and neuropharmacology. Eds. Abrams P., Cardoza L., Khoury S., Wein A. Incontinence. 2 nd ed. Plymouth, England: Health Publications, 2002: 86–163. Импакт фактор – 2,887
- Yoshimura N., Chancellor M.B. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. J. Urol. 2002; 168: 1897–1913. Импакт фактор - 4,441
- Andersson K.E., Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. Urology. 2002; 605 (Suppl. 1): 13–21. Импакт фактор – 4,441
- Kjolseth D., Knudsen L.D., Madsen B. Urodynamic Biofeedback training for children with bladder sphincter dyscoordination during voiding. Neurologic Urodynamic. 1993; 12: 211–221. Импакт фактор – 2,873
- Maizels M., King L.R., Firlit C.F. Urodynamic biofeedback: a new approach to treat vesical sphincter dyssynergia. The Journal of Urology. 1979; 122: 205–209. Импакт фактор – 4,441

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. N 561н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская урология-андрология» и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: улучшить результаты лечения детей с дисфункциональным мочеиспусканием и гиперактивным мочевым пузырем, осложненным недержанием мочи, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, нефропатией с помощью метода биологической обратной связи.

Задачи:

1. Оценить клиническую эффективность метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна у пациентов детского возраста, страдающих дисфункциональным мочеиспусканием;
2. Оценить клиническую эффективность метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна у пациентов детского возраста с гиперактивным мочевым;
3. Тиражировать алгоритм диагностических мероприятий у детей с дисфункциональным мочеиспусканием с целью правильного отбора категории пациентов для терапии биологической обратной связью в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна.
4. Оценить клиническую эффективность метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна у пациентов детского возраста, страдающих недержанием мочи.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Метод биологической обратной связи широко применяется в психологии, неврологии, кардиологии и других областях медицины для лечения различных заболеваний. В НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина была разработана методика выполнения БОС, заключающаяся в проведении электростимуляции мышц тазового дна непосредственно перед выполнением основной методики БОС для правильной интерпретации пациентом соответствующей группы мышц. Было проведено исследование по оценке клинической эффективности метода БОС у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, в том числе осложненным ПМР/нефропатией. В исследование было включено 67 детей в возрасте от 5 до 16 лет с дисфункциональным мочеиспусканием, 75 детей с недержанием мочи различного генеза. Эффективность метода БОС в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна в группе детей с дисфункциональным мочеиспусканием составила 97,5%, в группе с недержанием мочи - 82%.

Таким образом, метод БОС в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна показал себя как достаточно эффективный метод, что позволяет его рекомендовать в комплексной терапии дисфункций тазового дна у детей, в том числе осложненных ПМР/нефропатией. Методика обучения индивидуальна, поэтому позволяет разработать

эффективную программу коррекции нарушений в зависимости от ее вида. Достоинством метода БОС-терапии является также то, что коррекция физиологических параметров осуществляется постепенно и мягко. Однако в практической урологии до сих пор широкого применения этот метод не имеет.

12. Описание дизайна клинической апробации:

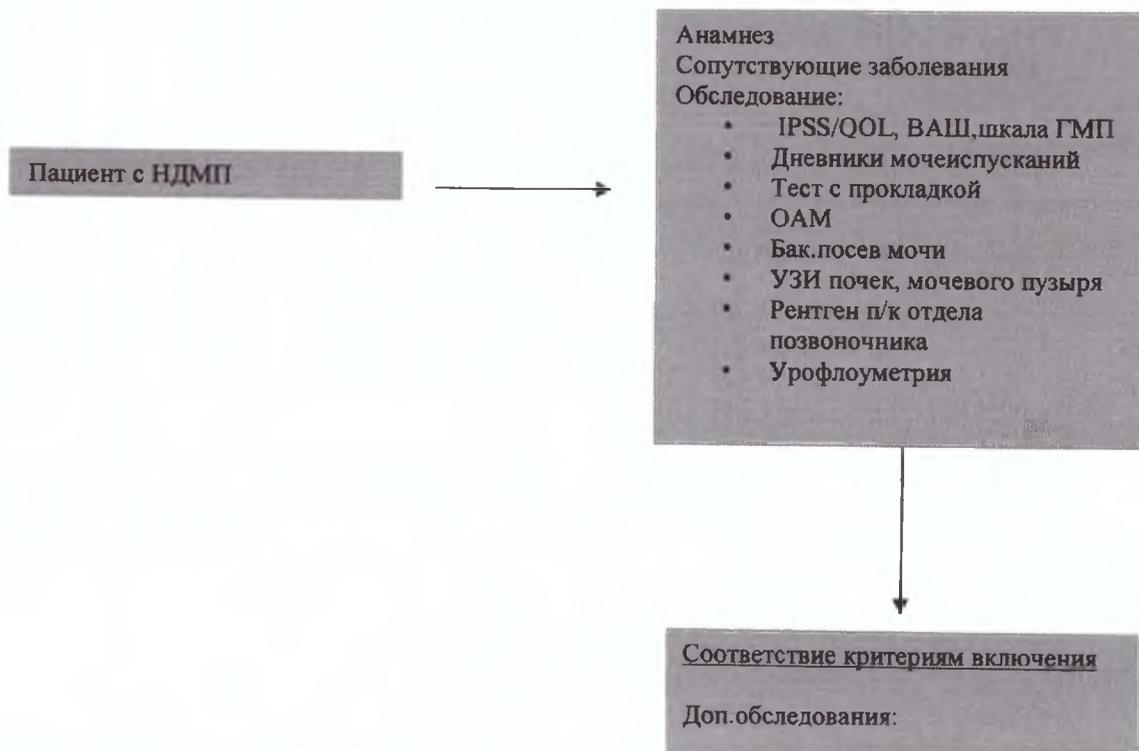
12.1 Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации

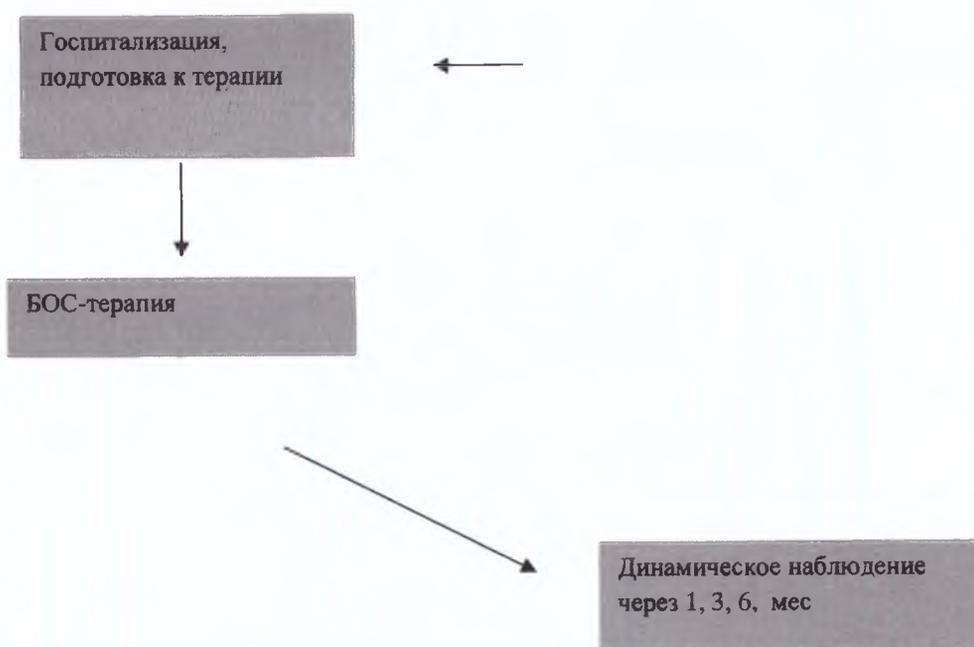
Будут оцениваться следующие параметры:

1. Показатели комбинированного уродинамического исследования (максимальная цистометрическая емкость, время возникновения позывов к мочеиспусканию, объем возникновения позыва к мочеиспусканию, максимальная амплитуда сокращений детрузора, время первого спонтанного сокращения детрузора, максимальное среднее внутриуретральное давление, давления детрузора при мочеиспускании);
2. Дневник мочеиспускания
3. Урофлоуметрии с определением остаточной мочи (емкость мочевого пузыря, объем выделенной мочи, объем остаточной мочи, максимальная скорость мочеиспускания, средняя скорость мочеиспускания);
4. Баллы, полученные при заполнении опросников (QoI, шкалы ГМП, IPSS)
5. Балов визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Дополнительные параметры - частота обострений хронического пиелонефрита, количество эпизодов клинически значимого пузырно-мочеточникового рефлюкса

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой





Амбулаторный этап

Для участия в клинической апробации каждый пациент должен быть проинформирован о его характере, целях и возможных последствиях. При наличии письменного согласия пациента проводится первичное обследование, включающее следующие методы:

- Сбор анамнеза;
- Клинический осмотр;
- Клинико-лабораторные обследования;
- Оценка симптомов заболевания в баллах по шкалам IPSS, QoL, ГМП, ВАШ;
- Дневники мочеиспусканий;
- Тест с прокладкой;
- УЗИ почек, мочевого пузыря;
- Урофлоуметрия с определением остаточной мочи;
- Электромиография мышц тазового дна;
- Цистография;
- Динамическая нефросцинтиграфия;
- Исследование проводимости по нерву;
- Комбинированное уродинамическое исследование.

Если пациент удовлетворяет всем критериям включения и не попадает ни под один пункт критериев исключения, то он включается в протокол апробации.

Стационарный этап

Выполнение БОС-терапии. Ориентировочный срок госпитализации – 10-14 дней.

Этап динамического наблюдения

После выписки из стационара пациента берут на динамическое наблюдение, с контрольными визитами через 1 (V2), 3 (V3), 6 (V4) месяцев после процедуры

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Описание сеанса биологической обратной связи, инструкция по применению

Перед процедурой ребенка усаживают в уродинамическое кресло, процедура проводится в полулежачем положении. На переднюю брюшную стенку устанавливаются два активных поверхностных электрода для контроля внутрибрюшного давления во время проведения методики и один пассивный поверхностный электрод на большой вертел тазобедренной кости. Всем пациентам с биологической обратной связью проводится с использованием накожных электродов. Ноги и живот пациента укрываются стерильными простынями. Для выполнения манипуляции врач занимает положение «сидя» на мобильном стуле между ног пациента. Первым этапом в течение 5 минут проводится тестовая электростимуляция мышц тазового дна, с целью «опознавания» необходимой для тренировки группы мышц. Частота стимуляции и сила тока определяется индивидуально, в зависимости от болевого порога ребенка и, в течение процесса электростимуляции эти значения могут изменяться в большую или меньшую сторону исходя из субъективных ощущений конкретного пациента. Следом за электростимуляцией проводится процедура биологической обратной связи в течение 20 минут. Пациентам с гиперактивным мочевым пузырем сеанс проводится в «позитивном» режиме, направленном на сокращение мышц тазового дна; пациентам с дисфункциональным мочеиспусканием в «негативном» - на расслабление мышц тазового дна. Во время сессии осуществляется непрерывный мониторинг в режиме реального времени определенных физиологических показателей и сознательное управление пациентом данными показателями с помощью мультимедийных, игровых и других приемов в заданной области. Во время сеанса биологической обратной связи периоды активной работы чередуются с периодами отдыха. Пациент во время сеанса может следить на экране за работой своих мышц, а также контролировать задействованность передней брюшной стенки.

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

Продолжительность клинической апробации составит 2 года. Ожидаемая продолжительность участия каждого пациента – 6 месяцев. Мониторинг состояния пациента будет осуществляться каждые 1, 3 и 6 месяцев после стационарного лечения.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской

документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего Протокола.

В индивидуальной регистрационной карте будут отражены:

- ФИО и возраст пациента,
- № истории болезни,
- антропометрические данные, основные клинические показатели, отраженные в пп. 12.1 и 12.2 Протокола,
- основной и сопутствующий диагнозы,
- описание сеанса проведения БОС-терапии с указанием его особенностей (продолжительность процедуры, коэффициент полезного действия работы мышц тазового дна по итогам сеанса, реакция и чувствительность пациента на проведение электростимуляции и др.), обследований и визитов,
- дата подписания информированного согласия (дата включения),
- дата вывода пациента из Протокола.

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

13. Критерии включения пациентов.

- пациенты детского возраста с подтвержденным диагнозом дисфункциональное мочеиспускание;
- пациенты детского возраста с подтвержденным диагнозом гиперактивный мочевого пузыря;
- пациенты детского возраста с подтвержденным диагнозом недержание мочи.

14. Критерии невключения пациентов.

- инфекции органов мочеполовой системы
- хирургические вмешательства на органах малого таза и травм таза в анамнезе;
- резистентный к терапии сахарный диабет, диабетическая нейропатия;
- кожные заболевания передней брюшной стенки живота
- тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе наличие кардиостимулятора
- пациенты с генерализованным онкологическим процессом
- пациенты с выраженной сопутствующей патологией

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие:

- ургентная терапевтическая и/или хирургическая ситуация

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Биологическая обратная связь

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

M-холинолитик МНН - Оксibuтинин 5мг по 1т x 2 раза в день, 14 дней во время госпитализации. Средняя суточная доза 10 мг, средняя курсовая доза 140 мг.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Основными критериями оценки эффективности метода будут: динамика симптомов по шкалам IPSS/QOL; ГМП, ВАШ, дневникам мочеиспусканий, динамика показателя Qmax по данным урофлоуметрии и динамика объема остаточной мочи.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Не предусмотрено

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

Катамнестическое наблюдение через 3, 6 месяцев после окончания курса лечения используя следующие показатели:

1. стойкость редукции симптоматики;
2. степень редукции нарушений (при возникновении рецидивов)

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов будет проводиться с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки с помощью абсолютных и относительных (%) показателей
Количественные – с помощью медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ)
(Me [-95%ДИ; +95%ДИ])

Уровень достоверности принять как достаточный при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений использовать поправку Бонферрони, в этом случае p определять как $p = 0,05/n$, где n - количество сравнений одних и тех же данных.

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

Расчет выборки был произведен на основании данных о количестве детей, страдающих дисфункциональным мочеиспусканием, гиперактивным мочевым пузырем, осложненными недержанием мочи/пузырно-мочеточниковым рефлюксом/нефропатией, которым показано применение метода биологической обратной связи. При принятии уровня альфа 0,05 и уровня достоверности 95% необходимо включение в протокол 200 пациентов: в 2015 году – 20 пациентов, 2016г – 100 пациентов, 2017г – 100 пациентов.

Год	2015 г. (3 мес.)	2016	2017	добавить год, если необходимо
Число пациентов	20	100	80	-

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

Наименование расходов	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.	63 930
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов,	88 240

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.	
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации.	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	68 429
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	28 722
ИТОГО:	220 599

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

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения)

Наименование услуги по преискуранту к протоколу апробации «Комплексное лечение детей с дисфункциональным мочеиспусканием и гиперактивным мочевым пузырем осложненным недержанием мочи, пузырно-мочеточниковым рефлюксом, нефропатией, с использованием метода биологической обратной связи»	Усредненная кратность применения
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	3
Ежедневный осмотр врачом-урологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	14
Рентген пояснично-крестцового отдела позвоночника	1
Электромиография мышц тазового дна	2
Цистография (антеградная, ретроградная)	1
Тренировка мышц тазового дна методом биологической обратной связи	15
Исследование проводимости по нерву	3
Динамическая нефросцинтиграфия	1
Инстилляции в мочевой пузырь лекарственными препаратами	10

Прием (осмотр, консультация) врача-уролога и регистрация пациента в приемном отделении	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	2
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Анализ мочи общий	1
Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	2
Ультразвуковое исследование почек	2
Посев мочи	1
Определение чувствительности мочи микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	1
Обзорная урография (рентгенография мочевыделительной системы)	1
Измерение скорости потока мочи (урофлоурометрия)	6
Цистоскопия	1
Биопсия мочевого пузыря	1
КУДИ	2
Катетеризация мочевого пузыря	2
Урофлоуметрия с тестом с прокладкой	1
Микционная уретрография	1
Комплекс уродинамических исследований (КУДИ): с рентгенподдержкой	1
Суточное пребывание в 2 - 3 местной палате	14
Исследование параметров тела человека	1
Анализ материала, статистическая обработка материала, написание отчета (2 научных сотрудника)	1

Генеральный директор

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Член-корр. РАН, профессор



А.Д. Каприн