

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	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117036, Москва, Дм.Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон - (499) 124 43 00 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода лечения лазерной абляцией в комплексе с консервативной терапией пациенток с сахарным диабетом и хронической рецидивирующей инфекцией мочевых путей с лейкоплакией мочевого пузыря.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	25

Приложение:

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

Руководитель организации

Директор ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава
России
Член-корр. РАН Н.Г. Мокрышева

(должность, ф.и.о., подпись)

"25" февраля 2021 г.

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

Я, Мокрышева Наталья Георгиевна, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Клиническая апробация метода дистанционного управления гликемией с применением устройств для беспроводной передачи данных у детей с сахарным диабетом 1 типа, по сравнению с традиционным диспансерным наблюдением» на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, член-корр. РАН

  Мокрышева Н.Г.

"25" февраля 2021 г.

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

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Клиническая апробация метода лечения лазерной абляцией в комплексе с консервативной терапией пациенток с сахарным диабетом и хронической рецидивирующей инфекцией мочевых путей с лейкоплакией мочевого пузыря.

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Москва, Дм.Ульянова, д.11

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Хронический рецидивирующий цистит у пациентов с сахарным диабетом является актуальной проблемой, не имеющей единых общепринятых взглядов по его лечению. С развитием лазерных технологий, появляются дополнительные возможности в помощи этой непростой категории пациентов.

Лазерами называют устройства, преобразующее электрическую энергию в узконаправленный поток светового излучения. В лазерном луче, в отличие от естественного, сконцентрировано большое количество энергии, в связи с чем луч можно передать на большое расстояние без его рассеивания и ослабления, что используется в медицине с 1970-х годов. Со временем лазерные установки претерпели изменения, связанные, в основном, с развитием волоконной оптики. Это позволило расширить спектр манипуляций при помощи лазера, снизить инвазивность метода и количество осложнений.

При воздействии лазера на ткань человека энергия светового пучка резко повышает температуру ткани на небольшом участке тела, что приводит к моментальной коагуляции (сгоранию прилежащего и только прилежащего участка), при этом на соседнюю ткань высокая температура от действия луча не распространяется. После непосредственного воздействия лазерного луча на ткани в них возникают поражения различной площади и глубины, в зависимости от характера ткани или органа.

В медицине используют метод лазерной абляции. Он заключается в том, что при нагреве ткани, входящие с её состав вещества моментально испаряются или сублимируются в виде свободных частиц при сохранении соседних тканей. Излучение проникает в ткани поверхностно, на глубину не более 0,5 мм, затрагивая, таким образом, только верхний слой клеток. При воздействии лазера на молекулы коллагена происходит мгновенная денатурация волокон, испарение воды, белков и клеток строго в месте воздействия лазером.

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

Цистит считается самым распространённым заболеванием у женщин в любом возрасте. Причиной заболевания является попадание инфекции в мочевой пузырь. Обычно цистит носит инфекционный характер. Развитию болезни способствуют: анатомия женской уретры (мочеиспускательный канал является широким и коротким), топографическая близость ануса, влагалища и уретры, из-за которой патогенные микроорганизмы могут легко попадать в мочевой пузырь. Цистит распространяется нисходящим (из верхних мочевых путей), гематогенным (инфекция попадает из отдаленных органов) и лимфогенным (инфекция проникает в мочевой пузырь из органов малого таза) путём. Среди наиболее часто выявляемых возбудителей патологии: кишечная палочка (от 70 до 95% случаев), стафилококк (от 5 до 20%), синегнойная палочка, клебсиелла, протей.

Способствует развитию заболевания наличие любых других очагов инфекций, недостаточная личная гигиена, снижение защитных реакций организма, переохлаждение. Риск заболевания также повышен у беременных женщин.

При декомпенсации углеводного обмена, снижении иммунитета у пациенток с сахарным диабетом, ткани слизистой оболочки плохо защищены от попадания бактерий и других микроорганизмов, а также от увеличения количества условно-патогенной флоры.

Хронический цистит является одним из возможных исходов острого цистита, в свою очередь, он может привести к развитию лейкоплакии мочевого пузыря.

Основная причина лейкоплакии – инфекционное поражение мочевого пузыря и наличие хронических очагов инфекций. Лейкоплакия развивается как исход острого цистита и может быть вызвана кишечной палочкой, шистосомой, туберкулёзом, сифилисом, папилломавирусной инфекцией. Усугубляет течение заболевания различные эндокринные нарушения, наличие дистрофических изменений стенки мочевого пузыря вследствие ишемии. Также оказывает влияние постоянная травматизация стенки мочевого пузыря при конкрементах мочевого пузыря, наличии образований, свищей или дивертикулов в стенке мочевого пузыря, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, постоянном уретральном катетере, постоянных инструментальных исследованиях или манипуляциях в полости мочевого пузыря, иммуносупрессия. Воздействие вышеуказанных факторов приводит к снижению местных и общих защитных реакций организма, из-за чего на слизистой оболочке мочевого пузыря развивается инфекционный процесс. Постоянное наличие инфекции и постоянное повреждение клеток приводит к метаплазии и фиброзу. Помимо этого, моча также оказывает повреждающее действие на такие атипичные клетки. Образуется многослойный плоский эпителий с нарушенной дифференцировкой клеток. Такие клетки неспособны производить гликоген, возникает ороговение. Эти атипичные клетки пропускают ионы калия из мочи в интерстициальную ткань, что вызывает деполяризацию нервных окончаний и, как следствие, спастические сокращения мышечной стенки мочевого пузыря и повреждения кровеносных и лимфатических сосудов. Из-за постоянного нахождения мышц в спастическом состоянии происходит их атрофия, что приводит к образованию микроциста (уменьшению объема мочевого пузыря с потерей свойства растяжимости), что, в свою очередь, ещё больше усиливает степень выраженности морфологических изменений уротелия.

Постоянные воспалительные реакции приводят к замещению нормального уротелия на фиброзную ткань, что мешает нормальному мочевыведению и приводит к постоянному присутствию остаточной мочи. В свою очередь, это провоцирует развитие рефлюкса и развитие воспалительных заболеваний (пиелонефрит).

Таким образом, лейкоплакия мочевого пузыря, в свою очередь, сама является субстратом хронического рецидивирующего цистита и приводит к функциональным нарушениям мочевого пузыря: снижается или

пропадает ощущение наполнения, неполное опорожнение мочевого пузыря. Постоянное наличие остаточного объема мочи приводит к рефлюксам в мочеточники и почки с развитием восходящего пиелонефрита, который может привести к развитию хронической почечной недостаточности. Опасным, хоть и редким, осложнением является злокачественное перерождение атипичных клеток (малигнизация).

Лечение лейкоплакии проводят консервативно или оперативно. Консервативная терапия назначается в качестве терапии первой линии и включает в себя антибактериальную терапию (антибиотики), противовоспалительные средства (НПВС или стероидные), иммуностимулирующую терапию. Однако по данным многих исследований, консервативное лечение лейкоплакии мочевого пузыря неэффективно и не приводит к положительной динамике лечения. Консервативное лечение должно применяться с целью достижения ремиссии обострения хронического цистита и подготовке пациента к оперативному лечению.

В настоящее время из хирургических методов лечения применяют трансуретральную резекцию (ТУР) стенки мочевого пузыря, биполярную и монополярную электрокоагуляцию, лазерную коагуляцию, или лазерную абляцию. Единого протокола лечения на данный момент не разработано. Как было сказано выше, метод лазерной абляции заключается в нагреве ткани лазерным излучением строго в месте воздействия с последующим моментальным испарением или сублимацией входящих в состав клеток веществ.

Данный метод имеет множество преимуществ: высокоточное воздействие только на атипичную область, разрушение коллагеновых волокон и гибель инфекционных агентов, отсутствие серьёзных осложнений, короткий ранний послеоперационный период и быстрое восстановление организма, низкий риск развития рецидивов.

Метод лазерной абляции стенки мочевого пузыря позволит проводить эффективное и радикальное лечение лейкоплакии мочевого пузыря минимально инвазивным способом, с минимальными осложнениями для пациента.

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

Применяемое на данный момент консервативное лечение лейкоплакии мочевого пузыря не является эффективным методом и позволяет добиться только ремиссии при обострении хронического цистита, либо применяется в качестве симптоматического лечения. Поскольку в патогенезе лейкоплакии имеются порочные круги, лечение должно быть радикальным и направлено на ликвидацию атипичных клеток. Применяемые в настоящее время хирургические методики, такие как трансуретральная резекция (ТУР) стенки мочевого пузыря, биполярная и монополярная электрокоагуляция, лазерная коагуляция, являются агрессивными и травматичными, в связи с чем они не имеют широкого применения в урологии.

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

• **Стандартные анестезиолого-операционные риски:** осложнения в интраоперационном и послеоперационном периоде со стороны:

- сердечно-сосудистой системы (периоперационный инфаркт миокарда, отек легких, желудочковая тахикардия, внезапная остановка сердца)

- дыхательной системы (бронхоспастический синдром, снижение экскурсий лёгких, снижение сатурации, нарушения газового состава крови)

- мочевыделительной системы (острая или хроническая почечная недостаточность, острая задержка мочи после удаления уретрального катетера)

• **Риск развития местных интраоперационных осложнений:** Кровотечение из раневой поверхности, перфорация мочевого пузыря, попадание инфекции в мочевой пузырь

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).

- Выбор тактики лечения лейкоплакии мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом, С. Х. Аль-Шукри с соавторами/ Журнал «Урологические ведомости 2015» №1, 09.08.2017
- Инфекции мочевыводящих путей у женщин: типичные и нетипичные сценарии, Т.В. Шатылко/ Журнал "Дайджест урологии", выпуск №2 2020, стр. 2-12, 25.05.2020
- Khan MS,Thornhill JA,Gaffney E,Loftus B, Butler MB: Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. Eur Urol 2002542:469-47.
- Staack A, Schlechte H, Sachs M, Kristiansen G, Burkhardt M, Schnorr D. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53. Int J Urol. 2006;13(8):1092-1097.
- Ahmad I, Bametson RJ, Krishna NS. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. Urol Int. 2008;81(3):247-25.
- Stavropoulos M, Papatsoris AG, Konstantinidis C, Chrisofos M. Pseudomembranous Trigonitis: A Common but Underrecognized Urological Entity. Adv Urol. 2010;2010:269254.
- Benelli A, Varca V, Vaccaro C, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the

bladder: Our experience and current approaches. Urologia. 2020;87(2):97-100.

- <https://nevacert.ru/reestry/med-reestr/fsz-2008-01582-25111>

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода – нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: Сравнение клинической и экономической эффективности метода лазерной абляции для лечения пациенток с сахарным диабетом и хроническими рецидивирующими инфекциями мочевыделительной системы.

Задачи:

1. Провести обзор имеющейся литературы о методах лечения хронической рецидивирующей инфекции мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом, в том числе о методе лазерной абляции.
2. Разработать протокол лечения пациентов с хронической рецидивирующей инфекцией мочевых путей на фоне сахарного диабета, определить показания и противопоказания к лечению методом лазерной абляции.
3. Определить перечень патологий и их частоту встречаемости, которые могут повлиять на исход лечения.
4. Провести анализ клинической и экономической эффективности данного метода в сравнении с консервативной терапией хронической рецидивирующей инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом.
5. Оценить качество жизни пациенток до лечения и после лечения (консервативного и оперативного), сравнить полученные результаты и сделать выводы.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Анализ литературы по консервативному лечению лейкоплакии мочевого пузыря, в сочетании с анализом патогенеза и морфологии процесса, позволяет сделать вывод, что консервативное лечение данного заболевания на сегодняшний день неэффективно.

При анализе опыта других врачей положительный клинический эффект лечения лейкоплакии мочевого пузыря методом лазерной абляции очевиден.

Положительный эффект выражается в уменьшении количества обострений и рецидивов.

Лечение лейкоплакии мочевого пузыря данным методом обладает заявленной клинической эффективностью в соответствии с целью исследования

Протокол хирургического лечения разработан в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов, Американской Ассоциации Урологов, Российского Общества Урологов, с учётом их клинического опыта и в соответствии с национальными стандартами качества и удовлетворяет требованиям, необходимым для клинического применения в части назначения, предусмотренного производителем и показала соответствие применения и метода использования медицинского изделия современному уровню медицинских технологий.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

1. частота рецидивов обострения хронического цистита
2. общий анализ мочи
3. бактериологический анализ мочи
4. гликозилированный гемоглобин

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет оказана пациенткам с сахарным диабетом 1 и 2 типа и хронической рецидивирующей инфекцией мочевыделительной системы.

Планируется набрать 50 пациенток с лейкоплакией мочевого пузыря на фоне сахарного диабета. Пациентки будут разделены на 2 группы: 25 пациенткам будет выполнена лазерная абляция стенки мочевого пузыря, 25 пациенток войдут в контрольную группу, которые будут находиться под наблюдением.

Исследование будет рандомизированным, открытым. Рандомизация будет проведена с использованием перетасованных, непрозрачных, заклеенных конвертов, разделенных на 2 равные подгруппы в каждой группе. Способ формирования выборки сплошной.

Графическая схема (этапы, процедуры, сроки проведения)

Перед включением пациенток в исследование будет проведен скрининг с оценкой критериев включения/невключения, проведение процедуры подписания информированного согласия.

1. Пациенты из группы лазерной абляции

Процедуры	Визит 1	Визит 2 (через 3 недели от первого визита)	Визит 3 (через 4 недели от второго визита)	Визит 4 (через 6 недель после третьего визита)	Визит 5 (через 6 недель после четвертого визита)
Рандомизация	×				
Общий анализ мочи	×	×		×	×
Бактериологический анализ мочи	×	×		×	×
Контрольная цистоскопия		×			×
Щипковая биопсия стенки мочевого пузыря		×			
Гликозилированный гемоглобин	×			×	
Проведение лазерной абляции		×			
Загрузка и оценка данных		×	×	×	×

2. Пациенты из контрольной группы

Процедуры	Визит 1	Визит 2 (через 3 недели от первого визита)	Визит 3 (через 8 недель после второго визита)	Визит 4 (через 8 недель после третьего визита)
Рандомизация	×			
Общий анализ мочи	×	×	×	×
Бактериологический анализ мочи	×	×	×	×
Контрольная цистоскопия		×		
Щипковая биопсия стенки мочевого пузыря		×		
Гликозилированный гемоглобин	×		×	
Загрузка и оценка данных		×	×	×

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Высокопроизводительный универсальный гольмиевый лазерный аппарат включает в себя:

1. Световоды: открытый, закрытый, боковой, L1TT (230мкм, 365мкм, 600мкм, 800мкм).
2. Держатель световода.
3. Датчик удаленного отключения лазера.
4. Кабель питания.
5. Очки защитные.
6. Педаль управления.

7. Щипцы-сбрасыватель.

8. Специальный нож для укорочения световодов.

При выполнении цистоскопии с щипковой биопсией: под эпидуральной анестезией проводится уретроцистоскопия. Определяется локализация и размер очага атипичных клеток. Выполняется щипковая биопсия из этого очага, препараты отправляются на патогенетическое исследование. Проводится контроль гемостаза, установка уретрального катетера Фолея ch 16 на 1 сутки.

При выполнении лазерной абляции: под эпидуральной анестезией проводится уретроцистоскопия. Определяется локализация и размер очага атипичных клеток. При помощи высокопроизводительного универсального гольмиевого лазерного аппарата лазерным волокном #600 проводится воздействие на очаг атипичных клеток в режиме коагуляции 25 Гц, 0,4 Дж. После основного этапа проводится контроль гемостаза, установка уретрального катетера Фолея ch 16 на 1 сутки.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации – 36 ± 2 недели, предусмотрено проведение 4 амбулаторных визитов и 1 стационарный эпизод (для пациентов контрольной группы только 4 амбулаторных визита).

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.

Для всех пациентов:

Основные:

1. частота рецидивов обострения хронического цистита
2. общий анализ мочи
3. бактериологический анализ мочи
4. гликозилированный гемоглобин

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

**Планируется проведение рандомизированного исследования,
требующего одобрения ЛЭК.**

13. Критерии включения пациентов.

1. Подписанное информированное согласие на участие в клинической апробации
2. Возраст ≥ 18
3. Сахарный диабет 1-2 типа
4. Уровень гликированного гемоглобина до 10,0 %
5. Наличие лейкоплакии мочевого пузыря
6. Желание принимать участие в процедурах клинической апробации
7. Желание и возможность следовать рекомендациям врача по коррекции терапии.

14. Критерии невключения пациентов.

- Острые воспалительные и инфекционные заболевания, онкологические заболевания
- Беременность
- Низкая комплаентность, невозможность выполнять процедуры клинической апробации

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

1. Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине
2. Нарушение протокола клинической апробации
3. Врач имеет право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев исключения, включая изменение режима и способа инсулинотерапии. Врач должен заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в индивидуальной регистрационной карте пациента с объяснением причины отказа

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: Медицинская помощь в рамках клинической апробации

Профиль: Эндокринология, урология

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно и стационарно

Форма: плановая

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

1. Пациенты из группы лазерной абляции

Перечень медицинских услуг	Частота предоставления в процессе клинической апробации каждому пациенту
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	4
Общий анализ мочи	4
Бактериологический анализ мочи	4
Контрольная цистоскопия	2
Щипковая биопсия стенки мочевого пузыря	1
Лазерная абляция мочевого пузыря	1
Гистологическое исследование препарата 5 категории сложности	1
Исследование уровня гликированного гемоглобина крови	2

2. Пациенты контрольной группы

Перечень медицинских услуг	Частота предоставления в процессе клинической апробации каждому пациенту
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	3
Общий анализ мочи	4
Бактериологический анализ мочи	4
Контрольная цистоскопия	1
Щипковая биопсия стенки мочевого пузыря	1
Исследование уровня гликированного гемоглобина крови	2

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения - нет; наименования специализированных продуктов лечебного питания - нет, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет; перечень используемых биологических материалов - нет;

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

№ п/п	Наименование	Количество	Назначения
1.	Высокопроизводительный универсальный гольмиевый лазерный аппарат	1	Воздействие лазерным излучением на ткани
2.	Цистоскоп	1	Визуализация мочевого пузыря, обеспечение доступа лазерного волокна в зону воздействия

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

1. Снижение числа рецидивов хронических инфекций мочевого пузыря у больных сахарным диабетом
2. Отсутствие лейкоцитурии и бактериурии в общем анализе мочи
3. Отсутствие выявленной инфекции в бактериологических анализах мочи

20. Перечень критериев дополнительной ценности

1. Процент успешных случаев стойкой ремиссии хронической инфекции мочевыводящих путей в группе пациенток после лазерной абляции в сравнении с группой контроля.

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

Регистрация и оценка показателей эффективности в группе лазерной абляции будет проводиться на визитах 1,2,3,4,5; показателей дополнительной ценности на визитах 1,2,3,4,5. Регистрация и оценка показателей эффективности в контрольной группе будет проводиться на визитах 1,2,3,4; показателей дополнительной ценности на визитах 1,2,3,4. Регистрация и учет показателей эффективности будет вноситься в индивидуальную регистрационную карту пациента. Анализ параметров эффективности будет проводиться по окончании

клинической апробации с использованием определенных протоколом статистических методов.

VIII. Статистика

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

Статистический анализ данных будет выполняться с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 13 (StatSoft, Inc., США).

Описательная статистика количественных признаков будет представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M(SD)$; в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате $Me [Q1; Q3]$), описательная статистика качественных признаков - абсолютными и относительными частотами. Для анализа соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам будет использован тест Манна-Уитни, ANOVA Краскел-Уоллиса, для сравнения связанных групп – тест Вилкоксона и ANOVA Фридмена. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера.

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05. При необходимости будет применяться поправка на множественные сравнения (Бонферрони, Бенджамини-Хохберга).

95% доверительные интервалы (ДИ) для долей будут рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

В случае необходимости и обоснованности с целью анализа данных пациентов по назначенному лечению (Intention-to-treat) будет выполняться восстановление пропущенных данных выбывших пациентов методом Last Observation Carried Forward. Во всех случаях будет выполнен анализ данных Per Protocol.

При анализе точности диагностического теста будут рассчитаны чувствительность и специфичность относительно референсного метода, а также их 95% ДИ. В случае обеспечения соответствия долей позитивных и негативных случаев реальной практике также будут рассчитаны прогностические ценности положительного и отрицательного результата диагностического теста и их 95% ДИ.

Промежуточный анализ данных проводиться не будет.

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

1. Проверяется гипотеза превосходства по эффективности лечения метода лазерной абляции при хронической рецидивирующей инфекции мочевого пузыря у пациентов с лейкоплакией и сахарным диабетом.

2. Основной показатель эффективности данной клинической апробации – снижение числа рецидивов хронических инфекций мочевого пузыря у больных сахарным диабетом. Ожидаемый размер эффекта в контрольной группе пациентов (на консервативной терапии) – 68%. Ожидаемый размер эффекта в группе КА (проведение лазерной абляции) – 100%.

3. Статистическая мощность 80%

4. Уровень статистической значимости 5%

5. Предполагается выбывание двух пациентов (8%) из каждой группы. Исходя из входящих параметров необходимое число пациенток для выявления статистически значимых различий по 25 пациенток в каждой группе.

В 2021 году планируется набор 15 пациенток, в 2022 году планируется набор 35 пациенток.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$ - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$ - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи

одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым
затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$ - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному
пациенту по протоколу КА.

где:

- финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;
- финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым
затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одной пациентке по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;
- финансовые затраты на оказание медицинской помощи одной пациентке по протоколу КА.

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

Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения):

№ п/ п	Наименование	Цена, руб	Кратн ость	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1.	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	3000	1	3000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
2.	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	3000	1	3000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
3.	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	3000	1	3000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
4.	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога повторный	3000	4	12000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
5.	Общий анализ мочи	350	4	1400	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
6.	Бактериологический анализ мочи	1400	4	5600	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
7.	Гликозилированный гемоглобин	750	2	1500	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
8.	Контрольная цистоскопия	10000	2	20000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
9.	Лазерная абляция	50000	1	50000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
10.	Гистологическое исследование препарата 5 категории сложности	2000	1	2000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
11.	Щипковая биопсия стенки мочевого пузыря	27000	1	27000	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

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

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

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – не применяется; виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – не применяется; иное - не применяется.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет – 290 900 руб.

Планируемое количество случаев апробации – 25 пациентов.

Общая стоимость апробации составит – 7 272 000 руб. (семь миллионов двести семьдесят две тысячи рублей), в том числе

в 2021 году – 10 пациентов на сумму – 2 909 000 руб.

в 2022 году – 15 пациентов на сумму – 4 363 500 руб.

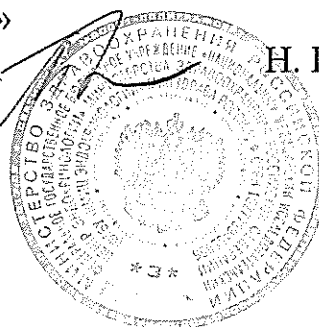
Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование расходов	Сумма (руб) 1 пациент/год
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	87 270
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	190 430
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)	13 200
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	6 000
Итого:	290 900

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, член-корр. РАН

Н. Г. Мокрышева

" " 2021 г.



Приложение к протоколу клинической апробации: Клинической апробации метода лечения лазерной абляцией в комплексе с консервативной терапией пациенток с сахарным диабетом и хронической рецидивирующей инфекцией мочевых путей с лейкоплакией мочевого пузыря.

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Клинической апробации метода лечения лазерной абляцией в комплексе с консервативной терапией пациенток с сахарным диабетом и хронической рецидивирующей инфекцией мочевых путей с лейкоплакией мочевого пузыря

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Инициалы
пациента

--	--	--

Номер пациента

--	--	--

Скрининговый
номер

--	--	--

Инструкции по заполнению ИРК

Основное

Заполните ИРК с использованием черной шариковой ручки и убедитесь, что все записи являются полными и разборчивыми. Избегайте использования аббревиатур и сокращений. ИРК должна быть заполнена как можно быстрее после запланированного визита.

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Не используйте идентификаторы в любом месте ИРК, такие как имя, номер больничного т.д., для того, чтобы сохранить конфиденциальность. Убедитесь, что информация заголовка (инициалы т.е. субъекта и идентификационный номер) заполняется последовательно в ИРК.

Каждая страница ИРК должна быть подписана и датирована лицом, заполняющим форму.

«Заполнено: Имя» внизу каждой страницы должно быть четкой и ИРК должны быть заполнены только лицами, уполномоченными для заполнения ИРК.

Убедитесь, что все поля заполнены на каждой странице:

- Если тест не выполнен поставьте НВ в соответствующем поле
- Если информация не известна поставьте НИ в соответствующем поле
- Там, где информация не применяется поставьте НП в соответствующем поле

Поправки к записи

Если сделана ошибка - прочертить одну линию через пункт, а затем написать правильную запись на соответствующем месте возле исходной точки данных ИРК, инициалы и дату изменения.

Не:

- затирайте исходную запись
- пробуйте исправить / изменить исходную запись
- используйте корректирующую жидкость

Заполнение даты и времени

Заполните все даты как день, месяц, год, т.е. 01/01/2019. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 01/ 2019.

Время должно быть записано в 24-часовом формате без знаков препинания, всегда используйте 4-цифры; т.е. 0200 или 2130. Полночь записывается как 0000.

Первичная медицинская документация

Первичные документы, такие как отчеты, ЭКГ и т.д. должны быть поданы отдельно от ИРК (если не в медицинских примечаниях) для каждого участника, подписаны и датированы уполномоченным лицом.

Исключение пациента из исследования

Если пациент преждевременно выходит из исследования все незаполненные страницы должны быть перечеркнуты одиночной линией.

Главный следователь несет ответственность за точность данных, представленных в ИРК. Главный исследователь должен подписать и датировать страницу главного исследователя чтобы подтвердить точность, полноту и прочтение данных, представленных в ИРК.

Хранение

ИРК следует хранить в закрытом, безопасном месте, когда не используется, где может быть сохранена конфиденциальность. Убедитесь, что они хранятся отдельно от любых других документов, которые могли бы выявить личность субъекта.

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

ВИЗИТ 1

Период оценки **ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

ДАТА: ____/____/____

(ДД / ММ / ГГГГ)

Условия подписания:

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ	
Дата подписания ____/____/____ (ДД / ММ / ГГГГ)	Дата первой процедуры исследования ____/____/____ (ДД / ММ / ГГГГ)
Имя лица, принявшего информированного согласия: _____	
Демографические данные:	
Дата рождения: ____/____/____ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Национальность:	

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

Период оценки ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Артериальное давление: ____ / ____ мм рт.ст.

пульс: ____ уд/мин

Вес: ____ кг

Рост: ____ м

Период скрининга КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Date Дата: ____ / ____ / ____

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Подписанное информированное согласие на участие в клинической апробации.		
2.	Возраст ≥ 18		
3.	Сахарный диабет 1 или 2 типа		
4.	Пациентки с хронической инфекцией мочевыводящих путей		
5.	Интенсивная инсулиноterapia путем множественных инъекций инсулина		
7.	Уровень HbA1c до 10,0%;		
8.	Желание принимать участие в процедурах клинической апробации;		
9.	Желание и возможность следовать рекомендациям врача по коррекции терапии.		

Если какой-либо из вышеупомянутых критериев НЕТ, участник не должен быть включен в исследование.

Дата: ____ / ____ / ____

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

Период скрининга КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	Без СД		
2.	Острые воспалительные и инфекционные заболевания, онкологические заболевания		
3.	Беременность и лактация		
4.	Отсутствие инфекции мочевыводящих путей		
6.	Низкая комплаентность, невозможность выполнять процедуры клинической апробации		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.			

Период оценки ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПАЦИЕНТУ

		Да	Нет
1.	Удовлетворяет ли пациент критериям включения/исключения?	☐	☐
2.	Выполнены ли все процедуры скрининга?	☐	☐
3.	Заполнены ли все страницы?	☐	☐
4.	Пациент согласен принимать участие в исследовании?	☐	☐

Заполнено: _____

Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Участник подходит для участия в исследовании?	☐ Да ☐ Нет
Подпись исследователя: _____ Дата : ____ / ____ / ____ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Имя исследователя: _____	
Причины несостоятельности скрининга:	
1. _____	
2. _____	
3. _____	
4. _____	
5. _____	

Рандомизация проведена в соответствии с протоколом.

Пациент распределен в группу:

		Да	Нет
1.	Пациентки с лейкоплакией и проведением лазерной абляции	☐	☐
2.	Пациентки с лейкоплакией с контрольным наблюдением	☐	☐

Подпись исследователя: _____ Дата : ____ / ____ / ____
(ДД / ММ / ГГГГ)

Заполнено: _____
Имя Подпись Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Гликозилированный гемоглобин

Дата: ____ / ____ / ____

Время ____ : ____

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Гликозилированный гемоглобин			Нет Да

Общий анализ крови

Дата: ____ / ____ / ____

Время ____ : ____

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Бактерии			Нет Да

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Бактериологический анализ мочи			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Возбудитель			Нет Да
Степень обсеменения			

Заполнено: _____

Имя	Подпись	Дата
-----	---------	------

Номер
пациента

ФИО

Место

ВИЗИТ 2

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Артериальное давление: ____ / ____ мм рт.ст.

пульс: ____ уд/мин

Вес: ____ . ____ кг

Рост: ____ . ____ м

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Общий анализ мочи			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время ____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Бактерии			Нет Да

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Бактериологический анализ мочи			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Возбудитель			Нет Да
Степень обсеменения			Нет Да

Рецидивы хронической инфекции мочевыводящих путей	
Дата: ____ / ____ / ____	
Время _____ :	
Да Нет	Количество с последнего визита _____

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

ВИЗИТ 3

Период оценки ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Артериальное давление: ____ / ____ мм рт.ст.

пульс: ____ уд/мин

Вес: ____ . ____ кг

Рост: ____ . ____ м

Система	*Изменения	Без изменений	Не выполнялось	*Если есть изменения по сравнению с предыдущим осмотром опишите кратко и отметьте клиническую значимость
Общий вид	☐	☐	☐	
Кожа	☐	☐	☐	
Глаза, уши, нос и горло	☐	☐	☐	
Голова, шея и щитовидная железа	☐	☐	☐	
Сердечно-сосудистая	☐	☐	☐	
Дыхательная	☐	☐	☐	
Желудочно-кишечный тракт	☐	☐	☐	
Конечности	☐	☐	☐	
Половая	☐	☐	☐	
Лимфатические узлы	☐	☐	☐	
Мышечная, скелетная	☐	☐	☐	
Неврологический статус	☐	☐	☐	
Другие (указать)	☐	☐	☐	

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Рецидивы хронической инфекции мочевыводящих путей

Дата:

___ / ___ / ___

Время

___:___

Да Нет

Количество с последнего визита

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

ВИЗИТ 4

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Артериальное давление: ____ / ____ мм рт.ст.

пульс: ____ уд/мин

Вес: ____ кг

Рост: ____ м

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Гликозилированный гемоглобин

Дата:

____ / ____ / ____

Время

____:____

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Гликозилированный гемоглобин			Нет Да

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Общий анализ мочи			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время _____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Бактерии			Нет Да

Бактериологический анализ мочи			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время _____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Возбудитель			Нет Да
Степень обсеменения			Нет Да

Заполнено: _____

Имя _____

Подпись _____

Дата _____

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Рецидивы хронической инфекции мочевыводящих путей

Дата:

___ / ___ / ___

Время

____:____

Да Нет

Количество с последнего визита

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

ВИЗИТ 5 (для группы с лазерной абляцией)

ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Артериальное давление: ____ / ____ мм рт.ст.

пульс: ____ уд/мин

Вес: ____ . ____ кг

Рост: ____ . ____ м

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Общий анализ мочи			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время ____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Лейкоциты			Нет Да
Бактерии			Нет Да

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

--

Бактериологический анализ мочи			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время ____ :			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Возбудитель			Нет Да
Степень обсеменения			Нет Да

Рецидивы хронической инфекции мочевыводящих путей	
Дата: ____ / ____ / ____	
Время ____ :	
Да Нет	Количество с последнего визита _____

Участие в клинической апробации завершено, проведены все процедуры визита.

Заполнено: _____

Имя _____ Подпись _____ Дата _____

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

**по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)**

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: ☐ нет: ☐

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода лечения лазерной абляцией в комплексе с консервативной терапией пациенток с сахарным диабетом и хронической рецидивирующей инфекцией мочевых путей с лейкоплакией мочевого пузыря»	
4.	Профиль медицинской помощи	урология ,эндокринология,	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	50	
6.	Срок проведения клинической апробации	2021 – 2022 гг. в 2021 году - 10 пациентов в 2022 году - 15 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	290 900	
	8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>		
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		