



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего профессионального образования

**«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО БИОЭТИКЕ

Саратов, 2012 г.

1. Введение

В настоящее время мировая тенденция развития современного здравоохранения, биомедицинских технологий и научных исследований тесно связана с контролем за соблюдением этических норм по отношению к человеку и животным, вовлеченным в процесс биомедицинских исследований и образования. Механизмы контроля над деятельностью врачей и ученых приводятся в действие благодаря образованию новых институтов в системе мирового здравоохранения – этических (биоэтических) комитетов, обеспечивающих соблюдение личных прав и свобод человека и гуманное отношение к животным. Их основными функциями являются консультирование, принятие решений и оценка этических, правовых и социальных вопросов, связанных с защитой прав и достоинства человека в сфере клинической медицины, при проведении независимой этической экспертизы биомедицинских исследований с участием человека и животных, а также гуманизация биомедицинского образования и биоэтическое просвещение специалистов и населения.

Особое внимание должно уделяться соблюдению этических принципов при выполнении диссертационного исследования. В информационном бюллетене ВАК №3 (2002 г.) особо отмечено, что при планировании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования соискатель ученой степени должен строго руководствоваться нормативной и регламентирующей документацией МЗ РФ, а также получить письменное информированное согласие лиц, участвующих в биомедицинском исследовании, либо их законных представителей и одобрение на проведение исследования независимого локального этического комитета.

2. Проблемы клинико-биологических исследований

1. Сложность клинических исследований у детей, беременных женщин и недееспособных лиц. Для детей и недееспособных лиц необходимо обязательно наличие информированного согласия родителей или законных представителей, они, в отличие от взрослых дееспособных лиц, не могут быть добровольцами. Исследоваться могут препараты для лечения заболеваний, встречающихся преимущественно или исключительно у данных популяционных групп; для лечения встречающихся у данных популяционных групп тяжелых или угрожающих жизни заболеваний, для которых терапевтические возможности пока еще не существуют или ограничены; а так же лекарственные препараты для лечения заболеваний и патологических состояний после получения достаточного опыта применения его у взрослого населения).

2. Недостаточно проработанные протоколы и дизайн исследования ведут к искажению результатов.

3. Эксперименты на животных должны проводиться строго в соответствии с законодательной базой с соблюдением принципов гуманного обращения с животными.

3. История возникновения этических комитетов

Современная история вопроса защиты субъектов научного исследования начинается с принятия в 1947г. «Нюрнбергского кодекса», положения которого легли в основу этических принципов: абсолютная необходимость добровольного согласия субъекта на участие в исследовании; испытуемый должен иметь правоспособность на дачу такого согласия; сведение до минимума возможного риска или вреда для испытуемого; проведение исследования квалифицированными специалистами и соблюдение права испытуемого отказаться от участия в исследованиях на любом этапе его проведения. Хельсинская декларация, принятая в 1964г., впоследствии претерпела несколько переработок и составляет основу этического мониторинга и контроля над медицинскими исследованиями во всем мире. В 1975г. в Токио, пересматривается и дополняется этический кодекс медико-биологических исследований. Инициаторам исследований рекомендовалось проводить консультации с «независимым комитетом», задачей которого являлась предварительная этическая экспертиза протокола научного исследования.

4. Этический комитет: сущность, структура, функции

Этический комитет представляет собой независимый орган, состоящий из лиц, имеющих научное/медицинское образование и не имеющих его, в чьи обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и гарантирование общественности этой защиты посредством (наряду с другими способами) рассмотрения и одобрения протокола клинического исследования, приемлемости исследователей, оборудования, а также методов и материалов, которые предполагается использовать при получении и документировании информированного согласия субъектов исследования.

Существующие в мире этические комитеты действуют на двух уровнях – национальном и региональном (местном). Как правило, национальные этические комитеты занимаются «этическими вопросами глобального характера - выработкой общих этических принципов, кодексов и т.п., а региональные или местные занимаются непосредственно этической экспертизой протоколов медико-биологических исследований на людях.

Этический контроль научно-исследовательских работ проводится в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" в целях защиты прав, безопасности и благополучия всех субъектов исследования при проведении НИР, а также для обеспечения в университете прогресса атмосферы гуманизма, совершенствования методических стандартов в проведении НИР, развития

щадящих подходов к экспериментированию на животных.

Предварительному этическому контролю и экспертизе подлежат все НИР, планируемые к исполнению с участием сотрудников СГМУ или на клинических, лабораторных и иных его базах, независимо от источника финансирования. Рассмотрению комитетом по этике подлежат планы всех предполагаемых учебных экспериментов и НИР, в ходе которых проводится лечение или обследование пациентов, а также неклинические исследования, которые осуществляются как в контакте с исследуемым (в том числе и посмертные), так и без контакта (по пробам биологических жидкостей, по документальным данным т.п.). Контролю комитетом по этике, подлежат планы всех учебных экспериментов и НИР, предполагаемых к проведению на живых животных или на животных, умерщвляемых в целях исследования.

5. Этические комитеты в России

Система этической экспертизы имеет четко выраженный иерархический характер.

1. Национальный этический комитет.

Формируется указом президента. Национальный этический комитет выполняет широкий спектр функций, связанных с соблюдением общих принципов гуманизма, нравственности и биомедицинской этики. Это проведение мониторинга клинических испытаний и регистрации новых лекарственных средств и медицинских технологий; осуществление общественного контроля над соблюдением прав человека и животных в области лечебно-профилактической и научно-исследовательской деятельности, а также в сфере биоэтического образования специалистов и просвещения населения; внесение законодательных инициатив по вопросам здравоохранения и проведения биомедицинских исследований; решение социальных и правовых вопросов в области природоохранной деятельности. Национальный комитет по биоэтике рассматривает все вопросы, связанные с соблюдением общих принципов гуманизма, нравственности и биомедицинской этики, в том числе и направленных на защиту животных.

2. Региональный этический комитет.

Обязательным требованием к численному и персональному составу комитета является численность не менее 7 человек, представители не медицинских профессий - не менее одной трети. Предпочтительно участие юриста, психолога, специалиста по биоэтике, журналиста. Региональный комитет рассматривает весь спектр проблем, сформулированных в Положении, его подразделением является ЛНЭК - единственный этический комитет в регионе, который рассматривает проблемы клинических исследований.

Локальные независимые этические комитеты (ЛНЭК) – организуется специально для контроля в области научной медицинской деятельности, а именно – для контроля в области клинических испытаний. Этот специфический тип этического органа создается преимущественно в Научных

центрах, и его деятельность не выходит за их границы.

Решения ЛНЭК обладают более строгим статусом, чем решения региональных и первичных комитетов. Здесь мы имеем несимметричное соотношение нормативной и оценочной сторон: решения комитета необходимы, но не достаточны для любого протокола клинических испытаний. Другими словами, комитет не выступает разрешающим органом, но может выступать запрещающим. Здесь уже определенная степень формализации данной структуры присутствует, но она необходима, поскольку речь идет о проверке практической полезности нового знания, от которой зависит жизнь, здоровье не одного конкретного пациента, а целой группы.

3. Местный этический комитет.

Местный этический комитет учреждается распоряжением руководителя (главного врача) ЛПУ. Список членов согласовывается с Региональной медицинской ассоциацией и РЭК. Обязательным является представительство в МЭК среднего медперсонала, членов, не связанных профессиональными или другими интересами с данным ЛПУ.

6. Этические и правовые аспекты использования животных в экспериментах

Хотя животные широко используются в биомедицинских исследованиях, вопрос о допустимости этого продолжает дискутироваться. Вопрос сложен и в настоящее время не может быть решен однозначно. Пока преобладает мнение, что эксперименты необходимы для прогресса биомедицинских наук и благополучия человечества.

Общепризнанно, что исследования с использованием экспериментальных животных должны проводиться с соблюдением определенных нравственных норм. Требование этичности эксперимента стало обязательным условием проведения экспериментов на животных во всех странах мира. Это показатель цивилизованности страны. В "Этическом кодексе" (1985 г.) сформулированы приемлемые для научных работников и для общественных групп защитников животных следующие основные положения: в принципе использование животных для научных целей нежелательно, по возможности следует применять методы, не требующие использования животных, при существующем уровне знаний использование животных является неизбежным, моральный долг ученых - гуманно относиться к подопытным животным, по возможности не причинять им боли и неудобства и постоянно стремиться изыскивать способы получения того же результата без привлечения живых животных.

Правила содержат следующие основные положения.

1. Работу с экспериментальными животными имеют право вести только лица, имеющие высшее образование (биологическое, ветеринарное, медицинское, зоотехническое, фармацевтическое), допущенные к этой работе с разрешения руководства учреждения с возложением на них ответственности за соблюдение Правил.

2. Учебно-вспомогательный персонал и студенты, принимающие участие в проведении научных исследований, обязаны знать настоящие Правила и допускаются к работе с экспериментальными животными контролем преподавателя и научного сотрудника, ответственного за работу.

3. За подготовку экспериментатора к работе с животными и за соблюдение настоящих Правил по использованию животных ответственность в целом несет руководитель подразделения (отдела, лаборатории кафедры), в котором работает лицо, допущенное к работе с животными.

4. Контроль за соблюдением норм гуманного обращения с животными, условиями их содержания и проведения с ними работы осуществляют специальные комиссии при учреждениях, а общий контроль за выполнением Правил осуществляют специальные комиссии при соответствующем ведомстве (министерстве). Учреждения и экспериментаторы обязаны предоставлять таким комиссиям по их требованию необходимые сведения для контроля за работой с использованием животных.

5. При представлении в печать результатов научных исследований на экспериментальных животных и защите диссертационных работ учреждения и отдельные лица обязаны указывать сведения об использованных животных (вид, количество, тип применявшегося обезболивания, способ эвтаназии и т.п.).

6. Все процедуры на животных, которые могут вызвать у него боль и иного рода мучительные состояния, проводятся при достаточном обезболивании под местной анестезией или наркозом.

7. Опыты с применением обездвиживающих средств (миорелаксантов) во всех случаях проводятся при полном обезболивании.

8. Запрещается использование животного в болезненном эксперименте более одного раза. Повторное использование разрешается только в необходимых случаях при разрешении комиссии.

9. При проведении экспериментов и других процедур в условиях повышенного риска нанесения животному болезненных раздражений строго обязательно присутствие лица, ответственного за использование животного, и контроль с его стороны за сохранением адекватного обезбоживания.

10. В послеоперационный период животное должно получать квалифицированный уход и адекватное обездвиживание. Животное, оставшееся после эксперимента искалеченным и нежизнеспособным, должно быть своевременно умерщвлено с соблюдением всех мер гуманности. Эвтаназия (безболезненное умерщвление животного) проводится ответственным лицом или под его наблюдением разрешенным способом.

11. Ответственность за нарушение Правил несут лица, допущенные к такого рода исследованиям, и руководители учреждений, где проводятся такие эксперименты.

12. Нарушение правил гуманного обращения с животными и проведение экспериментов в условиях, ставящих научную достоверность полученных данных под сомнение, может повлечь за собой в установленном порядке применение к виновным лицам мер дисциплинарного воздействия,

а также запрещения научных публикаций, защиты диссертационных работ и запрещения дальнейшего использования экспериментальных животных.

Правила определяют также подготовку животного к эксперименту, процедуру обезболивания, уход за животными в послеоперационный период, порядок проведения эвтаназии.

7. Основные принципы порядка работы этических комитетов

В своей деятельности этические комитеты руководствуются

- ✓ Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации 1964 г. и ее последующими редакциями, документами ООН и Совета Европы, касающиеся прав пациента
- ✓ Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" – с изменениями и дополнениями;
- ✓ Федеральным законом "Об обращении лекарственных средств", от 2010 г.
- ✓ Приказом Минздрава РФ «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» № 266 от 19.06.2003;
- ✓ Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379 – 2005 «Надлежащая клиническая практика»;
- ✓ Приказом Минздрава СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» № 755 от 12.08.1977;
- ✓ Приказом Минздрава РФ «Об утверждении правил лабораторного практикума» № 266 от 19.06.2003;
- ✓ а так же местными и региональными положениями о работе этических комитетов.

Можно выделить несколько принципов, которые гарантируют защиту интересов участников исследований и исследователей: это принцип независимости и беспристрастности, принцип правильности процедуры и принцип подотчетности.

Независимость и беспристрастность осуществляется прежде всего путем создания соответствующих критериев членства в комитете. Состав комитета должен быть сбалансирован и представлять широкий спектр точек зрения на исследования, включая особенности социального или культурного окружения участников исследования, вопросы права и религиозной или философской этики.

Для обеспечения правильности процедуры необходима стандартизованная форма рассмотрения протокола на предмет его научной обоснованности, соотношения риска и пользы, адекватности информирования и процедур получения согласия. Правильные процедуры должны защищать не только участников, но и исследователей. Для комитета должна быть открыта возможность получения сторонней экспертной оценки, а так же отзыва вышестоящей инстанции, в которую может обратиться как соискатель, так и комитет, чтобы получить стороннее заключение.

Подотчетность комитета обеспечивается международно-признанными руководящими правилами, на основании которых принимаются его решения. Чаще всего нормативные принципы заимствуются из Хельсинкской декларации ВМА, а так же собственными изменениями и уточнениями к ним, сделанными правительственными учреждениями, профессиональными организациями или закрепленными законодательно.

Рассуждения о процедурных аспектах, присущих деятельности этических комитетов различных моделей и уровней, не должны заслонять главное: все они создаются и действуют с одной целью – защитить права и интересы испытуемых и пациентов. Именно в этом заключается основное содержание деятельности любого этического комитета.

Порядок работы комитета по этике ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации» (IRB#: IRB00005197, FWA#: FWA00009567) регламентируется Положением об этическом контроле научно-исследовательских работ и комитете по этике Саратовского государственного университета им. В.И. Разумовского от 22 февраля 2011г. Заседания комитета по этике проводятся каждый месяц. Все документы (образцы документов представлены в приложении 1) необходимо предоставлять не позже недели перед заседанием. При использовании в исследовании лекарственных препаратов или материалов медицинского назначения, медицинских технологий, необходимо указать наличие регистрации и разрешения на применение на территории РФ указанных средств, и предоставить инструкцию по их применению. При использовании не зарегистрированных лекарственных препаратов и материалов медицинского назначения – разрешение на проведение клинических исследований Минздрава РФ.

8. Заключение, перспективы развития

Механизмы этического контроля во многом нуждается в доработке, отсутствует система этического тренинга исследователей. Это оборачивается не только тем, что пациенты недостаточно защищены от недобросовестности и небрежности исследователей, но зачастую – ослаблением позиций биомедицины на международном уровне. Поэтому обсуждение проблем биоэтического обеспечения медицинских исследований остается важнейшим направлением развития научного знания.

Сегодня биоэтика связана, в основном, с бурным развитием технологий вмешательства в жизнь человека, животных, живой природы. Она не только важнейшая этическая составляющая медицины и здравоохранения, но и социальной работы, деятельности экологических, научно-исследовательских, образовательных и общественных центров и организаций. С другой стороны, биоэтика – как этика жизнедеятельности человека – расширяет границы корпоративного сознания медиков, биологов, философов, политиков и социологов, позволяет преодолевать узкие рамки обыденности вплоть до осмысления глобальных проблем человечества, становясь мировоззренческим основанием всех видов деятельности людей. Опираясь на собственные

этические смыслы, ценности и ориентиры, она расширяет их основание – принцип благоговения перед жизнью – на весь мир, окружающий человека, в том числе и на мир животных. Происходит расширение традиционного предметного поля этики за счет включения в него объектов живой природы как равноправных субъектов, что приводит к появлению новых отраслей этического знания – экологической этики и биоэтики. В заключении отметим, что как развитие биоэтики, так и соответствующее этому развитие сети этических комитетов свидетельствует о степени развития науки, медицины и общества в целом.

Приложение 1 Образцы документов

Рекомендации комитета по этике

ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения РФ

по протоколу № ____ от _____ 2012 года

диссертационного исследования на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

соискателя кафедры название кафедры

Саратовского государственного медицинского университета

ФИО аспиранта

«Тема исследования»

Представлены в комиссию: аннотация планируемой диссертации, протокол исследования, протокол информированного согласия больных на участие в исследовании, выписка из протокола заседания кафедры об утверждении темы.

Планируется на основании определения тканевой перфузии методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) выявить характер изменений микроциркуляции в ткани, подвергшейся глубокому отморожению в эксперименте, а также оценить эффективность проводимой стандартной инфузионной терапии, направленной на ограничение зоны некроза, что позволит разработать неинвазивный способ прогнозирования течения раневого процесса при отморожении, оптимизировать схему медикаментозного лечения глубоких отморожений в ранние сроки, снизить уровень ампутаций сегментов конечностей.

Методы исследования: планируется моделирование отморожений у 20 лабораторных крыс, а также наблюдение и исследование состояния микроциркуляции у 20 здоровых добровольцев планируется, а также обследование и лечение 200 пострадавших с холодовой травмой конечностей, находившихся на МУЗ ГКБ №6 им. Академика В.Н.Кошелева, а также в 1 и 2 ожоговых отделениях МУЗ ГБ №7 г. Саратова.

Используемые средства: Лазерный доплеровский флоуметр, изготовленный на кафедре оптики и медбиофизики Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, аппарат ЛАКК-2 (НПП «ЛАЗМА» г. Москва), «Антистакс» (БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГмбХ), препарат «Бекотид» (GLAXO WELLCOME PRODUCTION).

Исследование будет проводиться с согласия обследуемого на основании Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" планируемые лечебные мероприятия полностью находятся в рамках современной хирургической тактики при отморожении. Применяемые препараты являются прошедшими клинические испытания и официально зарегистрированными в Государственном реестре лекарственных средств РФ. Гарантируется соблюдение врачебной тайны.

Планируемое исследование с участием лабораторных животных будет проходить с соблюдением необходимых нормативных актов (Хельсинкской декларации 2000 г. о гуманном отношении к животным и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977) .

В связи с вышеизложенным планируемое исследование ФИО аспиранта может считаться не противоречащим основам медицинской этики. Дополнительные рекомендаций комиссия не дает.

Председатель комитета
доктор медицинских наук

Т.Г. Каменских

Секретарь

Е.В. Веселова

«__» _____ 20 года

“УТВЕРЖДАЮ”
Ректор ГБОУ ВПО
«Саратовский Государственный
медицинский университет
им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
В.М. Попков
“ ____ ” _____ 2012 г.

Выписка из протокола №
заседания кафедры _____
название кафедры _____
ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

от 05.11.2009г.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: заведующий кафедрой эндокринологии, д.м.н., проф. _____,
должность, ФИО сотрудников кафедры и присутствующих на заседании _____.

СЛУШАЛИ: доклад аспиранта _____ **ФИО аспиранта _____** по
теме диссертационного исследования « _____ **Тема исследования _____** »

ПОСТАНОВИЛИ: рекомендовать тему диссертационного исследования аспиранта кафедры
эндокринологии _____ **ФИО аспиранта _____** « _____ **Тема _____**
исследования _____ » к утверждению.

Председатель
профессор, д.м.н.

Секретарь

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему:

« Тема исследования »

специальность: 14.01.27 – хирургия

Научный руководитель: д.м.н. профессор _____

Исполнитель: аспирант кафедры общей хирургии ФИО аспиранта

Актуальность исследования. Вопросы холодовой травмы всегда были и остаются актуальными для специалистов по лечению термических повреждений в России, в силу своего географического положения (Сатыбавдыев В.М., 2000; Муразян Р.И., Смирнов С.В., 1984). Местные повреждения холодом составляют значительную долю в числе санитарных потерь, в том числе и безвозвратных, в ходе боевых действий в условиях отрицательных температур (Скворцов Ю.Р. с соавт., 2002; Шелепов А.М. с соавт., 2007; Craig R.P., 2007; DeGroot D.W., 2003). Кроме того, проблема отморожений в последние годы стала носить не только медицинский, но и значимый социальный характер ввиду высокой частоты инвалидности, возникающей после глубоких отморожений (McAdams T.R., 1999; Гусак В.К. с соавт., 1990, Вихриев Б.С. с соавт., 1991, 1998; Doğan A., 2008). В настоящее время социальная значимость проблемы возрастает (Salit S.A. et al., 1998) в связи с общественным статусом лиц, получивших холодовую травму. Подавляющее большинство пострадавших составляют люди без определенного места жительства (Bruce D. Levy et al., 2004), лица, злоупотребляющие алкоголем (Воробьев А.В., 2000; Urschel J.D., 1990; Freund B.J. et al. 1994; Koljonen V., Andersson K., Mikkonen K. et al., 2004), причем данная тенденция прослеживается как в нашей стране, так и в западных государствах (Kowal-Vern A., Latenser B.A., 2007; Roche-Nagle G., Murphy D. et al., 2008). Ведущая роль в развитии некроза при глубоких отморожениях принадлежит нарушениям микроциркуляции и реперфузионному синдрому (Кричевский А.Л., Галлеев И.К., Рудаев В.И., 1997; Murphy J.V. et al., 2000; Bhatnagar A., 2002; Мальцева Л.А. с соавт., 2005; Багненко С.Ф. с соавт., 2008). Доступные в повседневной клинической практике методы контроля за состоянием кровотока в системе микроциркуляции, а, следовательно, методы оценки эффективности проводимого лечения практически отсутствуют. Таким методом может стать лазерная доплеровская флоуметрия, на сегодняшний день являющаяся перспективным, неинвазивным и достаточно точным способом оценки микроциркуляторного кровообращения (Лелюк В.Г., 2001; Kienle A., 2001; Мач Э.С., 1996). Кроме того, несмотря на применение обширного арсенала медикаментозных препаратов в комплексе терапии, направленной на ограничение зоны некроза, ампутация является единственным методом лечения отморожений IV степени. Стремление к сохранению максимальной длины культи приводят к тому, что ампутации проводятся в условиях гнойно-некротического процесса, а аутодермопластика расщепленным кожным лоскутом, как наиболее простым и доступным способом, сопряжена с высоким процентом неудач (Вихриев Б.С., 1998; Жегалов В.А., 2000).

Таким образом, вопросы лечения глубоких отморожений конечностей в каждом периоде холодовой травмы требуют проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: Улучшить результаты лечения больных с глубокими отморожениями путем разработки новой медикаментозной схемы коррекции нарушений микроциркуляции с динамическим контролем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Задачи исследования:

1. Изучить динамику и характер нарушений микроциркуляции в конечностях, подвергшихся глубоким отморожениям конечностей в эксперименте и в клинической практике с помощью (ЛДФ), оценить возможность прогнозирования клинического течения отморожения в зависимости от показателей микроциркуляции.

2. Объективизировать эффективность стандартной медикаментозной терапии глубоких отморожений у пациентов, поступающих, в дореактивном и раннем реактивном периодах холодовой травмы, основываясь на динамике показателей ЛДФ.

3. Разработать новую схему медикаментозной терапии, направленную на ограничение зоны некроза при глубоких отморожениях, на основании современных взглядов на патогенез отморожений и оценить эффективность её применения в клинической практике.

Исследуемые явления: динамика состояния микроциркуляции в конечностях, подвергшихся глубокому отморожению в различные сроки с момента получения холодовой травмы.

Методы исследования: Клинические, лазерная доплеровская флоуметрия.

Используемые средства: Контактный световолоконный датчик собственной конструкции и лазерный доплеровский флоуметр, изготовленный на кафедре оптики и медбиофизики Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского, аппарат ЛАКК-2 (НПП «ЛАЗМА» г. Москва), эндотелиопротектор «Антистакс» (БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГмбХ).

Объекты и объем исследований: Планируется моделирование отморожений у 20 лабораторных крыс, а также наблюдение и исследование состояния микроциркуляции у 20 здоровых добровольцев и 200 больных с глубокими отморожениями конечностей, поступавших в различные сроки с момента получения холодовой травмы.

Научная новизна: впервые будет изучена динамика состояния микроциркуляции конечности при отморожении методом лазерной доплеровской флоуметрии, определены ее закономерности, влияние стандартной медикаментозной терапии на состояние кровотока в конечности при глубоком отморожении, изучена возможность применения лазерной доплеровской флоуметрии для прогнозирования течения раневого процесса при холодовой травме.

Ожидаемые результаты:

1. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является эффективным способом динамического контроля состояния микроциркуляции конечностей, влияния согревания и медикаментозных препаратов на перфузию тканей при отморожениях. Как экспериментальные, так клинические данные позволяют выделять несколько морфо-функциональных зон в конечностях при глубоких отморожениях, прогнозировать течение раневого процесса в ранние сроки с момента холодовой травмы на основании показателей ЛДФ.

2. На основании динамической ЛДФ различных участков конечностей, подвергшихся отморожению, с учетом высокой частоты ампутаций конечностей, стандартная инфузионная терапия, направленная на улучшение состояния микроциркуляции при глубоких отморожениях, недостаточно эффективна в предотвращении распространения некроза.

3. Разработанная патогенетически обоснованная схема медикаментозной коррекции нарушений микроциркуляции с применением современного эндотелиопротектора «Антистакс» позволит уменьшить объем распространения некроза, количество ампутаций.

Методы внедрения: Методические рекомендации, выступления на научно-практических конференциях.

Медико-социальная и экономическая эффективность: Разработанная хирургическая тактика позволит снизить объем ампутаций у пациентов с глубокими отморожениями, являющимися основной причиной инвалидности, улучшит результаты лечения больных с глубокими отморожениями конечностей, поступающих в различные сроки с момента получения холодовой травмы.

Сроки исполнения 2009-2012гг.

Требуется рассмотрения на заседании ЛЭК.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях (12 часовой период освещения, комнатная температура 18-22 °С, влажность 50-70%) вивария ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России на обычном пищевом рационе. В качестве модели острого стресса нами использовалась жесткая фиксация животных на спине в течение 3-х часов. Облучение животных проводилось малогабаритным медицинским аппаратом «КВЧ-НО», разработанным в Медикотехнической ассоциации КВЧ (г. Москва), на который федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития выданы регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05497 от 14 августа 2009 года и лицензия № 99-03-002043 от 7 июня 2010 года на производство, продажу и применение на территории РФ.

Аппарат предназначен для оказания терапевтического воздействия на организм животных электромагнитными волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176 – 150,664 ГГц самостоятельно или в сочетании с другими лечебными средствами. Облучалась поверхность кожи площадью 3 см² над областью мечевидного отростка грудины. Облучатель располагался на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Мощность излучения генератора составляла 0,7 мВт, а плотность мощности, падающей на участок кожи размером 3 см², составляла 0,2 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составляла 30 минут. Доза облучения определялась плотностью мощности, падающей на кожу, и заданным временем облучения, и основывалась на экспериментальных данных об эффективности волн указанной частоты в коррекции нарушенных функциональных показателей состояния внутрисосудистого компонента микроциркуляции. Базальный кровоток исследовался методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови «ЛАКК-02» во втором исполнении (производство НПП «Лазма», Россия). Метод лазерной доплеровской флоуметрии основан на зондировании ткани лазерным излучением.

Для проведения термопробы использовался блок «ЛАКК-ТЕСТ» (производство НПП «Лазма», Россия). Функциональная термопроба проводилась путем нагревания области исследования с максимальной скоростью до температуры 40 °С. (42°С считается порогом болевой чувствительности). Датчик лазерного анализатора кровотока укрепляли на тыльной поверхности стопы правой лапки атравматическим пластырем.

Зав. кафедрой,
д.м.н., профессор

Информация для пациента (участника исследования) и форма информированного согласия **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА (УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ)**

1. Приглашение

Вас приглашают принять участие в научном исследовании. В данном документе Вы найдете описание исследования «Оптимизация хирургической тактики у пациентов с глубокими отморожениями конечностей». Пожалуйста, найдите время, чтобы прочесть этот документ внимательно и решить, желаете ли Вы участвовать в этом исследовании или нет.

2. В чем цель этого исследования?

Вы получили глубокие отморожения конечностей в связи с длительным нахождением в условиях низких температур. Омертвление участков конечностей происходит вследствие образования тромбов («сгустков крови») в самых мелких сосудах (« в микроциркуляторном русле»). В первую очередь повреждаются сосуды концевых фаланг пальцев, поскольку они больше всего подверглись воздействию низких температур, однако подобные сгустки образуются и в сосудах кистей и стоп, которые визуально не подверглись воздействию холода, однако после согревания идет прогрессирующее сгущение крови в тканях конечностей. Это очень важно знать, потому что именно этот факт влияет на конечный исход глубокого отморожения – уровень формирования мертвых тканей. Целью стандартного лечения глубоких отморожений с применением таких препаратов, как папаверин, гепарин, пентоксифиллин, состоит именно в профилактике образования сгустков в сосудах конечностей, что должно уменьшить зону нежизнеспособных тканей.

Несмотря на проводимое лечение, выполнение ампутации на том или ином уровне является неизбежным этапом в лечении глубокого отморожения. Срок выполнения ампутации зависит от времени отграничения мертвых тканей и обычно составляет 5-14 суток с момента отморожения, в это время и проводится медикаментозное лечение. Поэтому существует постоянная необходимость в улучшении стандартов медикаментозной терапии глубоких отморожений.

Ваш врач желает получить Ваше согласие на участие в данном исследовании для наблюдения, насколько эффективен новый препарат в возможности уменьшения зоны мертвых тканей при глубоком отморожении и снижения уровня выполняемых ампутаций. Стандартные препараты обладают доказанными свойствами в отношении уменьшения процессов тромбообразования, а препарат «Антистакс» уже продемонстрировал свою эффективность в улучшении состояния сосудистой стенки при лечении венозной недостаточности. Именно это свойство препарата в отличие от других традиционных лекарств может иметь дополнительную потенциальную пользу. Цель этого исследования, показать, способен ли «Антистакс» уменьшить риск дальнейших осложнений (церебральных или сердечных атак, других сосудистых событий) в большей степени, чем стандартные методы лечения

2. Обязательно ли мне участвовать в этом исследовании?

Вы можете сами решить, будете Вы участвовать в этом исследовании или нет (это ваш выбор). Если Вы решите принять участие в исследовании, Вас попросят заполнить, подписать и датировать данную форму информации для пациента и согласие на участие в исследовании и сохранить ее у себя, так как она содержит полезные сведения об исследовании и контактные телефоны врача. Вы по-прежнему сможете в любой момент отказаться от дальнейшего участия в исследовании, не объясняя причины, и Ваше решение никак не отразится на качестве Вашего дальнейшего лечения. Вам сразу же сообщат, если в какой-то момент появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании.

3. Что произойдет, если я соглашусь участвовать в этом исследовании, и что мне нужно будет делать?

Исследование будет проводиться в течение вашей госпитализации, после Вашей выписки исследование Ваше участие в исследовании прекращается. В ходе исследования Вам нужно будет каждый день принимать 4 капсулы препарата «Антистакс» 120 мг в комплексе стандартной терапии, включающей инфузию препаратов папаверин (регистрационный номер №001069/02, 18.11.08), пентоксифиллин (№012051/02, 20.05.05), гепарин (регистрационный номер №014083/01-2002, 04.06.02), являющихся стандартом в лечении глубоких отморожений. Капсулы нужно будет принимать ежедневно дважды в сутки перед завтраком и ужином, и запивать большим стаканом воды на всем протяжении исследования (исследование продлится 21 сутки).

Когда Вы согласитесь участвовать в исследовании, Ваш врач проведет клинический осмотр, в том числе измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, взятие общего и биохимического анализов крови, анализа мочи, контроль состояния свертывающей системы крови.

Пока Вы участвуете в этом исследовании, Вы должны быть готовы к проведению инструментального исследования (лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-2) Вашим врачом, ответственным за исследование несколько раз в сутки. Исследование неинвазивное, т.е. не требует внедрения частей прибора и датчиков в тело исследуемого. Сущность метода заключается исследовании состояния кровотока в системе микроциркуляции путем регистрации скорости движения эритроцитов и их концентрации в тканях с помощью лазера (красного света) через кожу и дальнейшей оценкой показателей с помощью компьютерной программы.

Процедура абсолютно безболезненная. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) в настоящее время является одним из немногих доступных методов контроля за состоянием микроциркуляции, что является необходимым в прогнозировании исхода отморожения.

4. Каковы возможные недостатки и виды риска?

Все лекарственные средства могут вызывать побочные явления. Антистакс - новый препарат, который уже принимали пациенты. До настоящего времени Антистакс хорошо переносился. Однако, как и все новые лекарственные средства, он может обладать еще неизвестными эффектами. Препарат является зарегистрированным лекарственным средством (регистрационный номер №015635/01, 30.04.04). Среди описанных осложнений производителем описаны лишь аллергические реакции, которые не являются специфическими для препарата. При возникновении подобных реакций (появления кожной сыпи, отеков, удушья) Вам потребуется прекратить прием препарата, сообщить об этом лечащему врачу. Других противопоказаний, случаев передозировки, нежелательных реакций от применения препарата с другими не описано. Если Вы женщина, то Вам следует знать, что влияние препарата Антистакс на плод и на кормящих грудью женщин не известно к настоящему моменту, поэтому если Вы беременны или планируете, то Вы не должны принимать участие в этом исследовании.

5. Какова возможная польза от участия в исследовании?

Во время участия в исследовании Вы будете иметь пристальное медицинское наблюдение, включающее физикальный осмотр, регистрация ЛДФ-грамм, анализы мочи и крови. Предполагается, что применение препарата Антистакс в комплексном лечении будет более эффективно влиять на кровообращение в поврежденных тканях и уменьшать зону мертвых тканей при глубоком отморожении. Однако это не может быть гарантировано. Ваше участие в данном исследовании поможет установить, насколько эффективно этот препарат улучшает кровоток конечностях, снижает уровень ампутации при глубоких отморожениях конечностей и позволит больше узнать об этом препарате. Кроме того, применение лазерной доплеровской флоуметрии позволит лечащему врачу более четко определять уровень ампутации, что, безусловно, уменьшит риск повторных операций и гнойных осложнений. Информация, полученная в ходе этого исследования, может помочь в лечении будущих пострадавших со сходными повреждениями.

6. Есть ли альтернативные подходы к лечению?

Если Вы решите не участвовать в этом исследовании, Вы будете получать стандартную медикаментозную терапию препаратами, которые используются для лечения Вашего заболевания такие, как гепарин, папаверин, пентоксифиллин, никотиновая кислота.

7. Будет ли мое участие в исследовании конфиденциальным?

Да, все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут анализироваться в анонимном порядке, будут рассматриваться как конфиденциальная информация и храниться в компьютерном файле. Представители регуляторных органов здравоохранения и этического комитета могут иметь доступ в конфиденциальном порядке к Вашим медицинским записям и файлам. При необходимости Ваш врач, ответственный за исследование, может обратиться к Вашим родственникам или знакомым, также к лечащему врачу или другому медицинскому персоналу, отвечающему за Ваше лечение, чтобы собрать сведения о Вашем состоянии здоровья, если это важно для данного исследования.

У Вас будет право иметь доступ к Вашим личным данным, и вносить исправления через Вашего врача, ответственного за исследование.

В случае преждевременного прекращения участия в исследовании, будет использоваться вся информация, полученная до этого момента.

8. Как будут использоваться результаты исследования?

Результаты этого исследования будут опубликованы в каком-либо медицинском журнале и/или переданы контролирующим организациям. Информация будет рассматриваться как конфиденциальная, и ни при каких обстоятельствах Ваше имя не будет раскрыто.

9. Страхование и стоимость участия

Все лекарственные препараты, физикальные осмотры, записи ЛДФ-грамм, анализы мочи и крови и другие процедуры, проводящиеся, как часть данного исследования, будут для Вас бесплатны. Никакого материального вознаграждения за участие в исследовании не предусмотрено.

10. Кто оценивал это исследование?

Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при Саратовском государственном медицинском университете

11. Контактная информация

Если у Вас возникнут какие-либо вопросы, пожалуйста, обращайтесь к Вашему врачу, ответственному за исследование:

Доктор _____ *ФИО аспиранта* _____ Тел: _____

Спасибо, что Вы рассматриваете возможность участия в этом исследовании.

ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Я, нижеподписавшийся(аясь), . . . (Ф.И.О.).....проживающий(ая) по адресу
.....(адрес).....даю добровольное
согласие принять участие в исследовании:

Оптимизация хирургической тактики у пациентов с глубокими отморожениями конечностей

Врач-исследователь: Доктор _____ *ФИО аспиранта* _____

Я получил(ла) исчерпывающие разъяснения от сотрудника, который обсуждал со мной вопрос о моем участии в исследовании, по поводу характера, целей и продолжительности данного исследования.

Я подтверждаю, что я полностью прочитал(а) и понял(а) прилагаемую информацию. Мне была предоставлена полная и понятная информация для участника исследования. У меня была возможность задать все возникшие вопросы.

Я осведомлен(на), что лечение является экспериментальным.

Я понимаю, что участие в этом исследовании добровольное. Я могу в любое время и без объяснения причин забрать свое согласие, и это не повлечет никаких нежелательных последствий для моего дальнейшего лечения.

Я понимаю, что уполномоченные представители контролирующих организаций и этического комитета могут ознакомиться с некоторыми разделами моей медицинской документации, относящейся к моему участию в данном исследовании. Своей подписью я предоставляю им право доступа к моей медицинской документации.

Я понимаю, что в ходе данного исследования будет собрана информация, которая будет рассматриваться как конфиденциальная. Никому и никогда не будет сообщаться мое имя.

Я не буду пытаться ограничить возможное использование результатов исследования.

Я согласен(сна) принять участие в данном исследовании и сотрудничать с врачом - исследователем доктором Стекольниковым Николаем Юрьевичем при необходимости с уполномоченными сотрудниками из его/ее группы. Я обязуюсь немедленно сообщать ему обо всех замеченных отклонениях от нормы.

Я согласен (сна) с тем, что мой лечащий врач или другие врачи, ответственные за мое лечение, будут проинформированы о моем участии в данном исследовании.

Я согласен(сна) с тем, что мой врач-исследователь может обратиться к моим родственникам или знакомым, лечащему врачу или другим врачам, ответственным за мое лечение, для получения информации о состоянии моего здоровья, если это важно для данного исследования.

Я получил (а) подписанный экземпляр этой Формы информации для пациента и согласия на участие в исследовании.

Имя и фамилия пациента

Дата

Подпись

Врач _____ *ФИО аспиранта* _____

Дата Подпись