



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МИНЗДРАВА РОССИИ)

119991, Москва
Ломоносовский проспект, 2, стр.1
ИНН 7736182930
КПП 773601001

Телефон: 8 499 134-30-83
Факс: 8 499 134-70-01
e-mail: info@nczd.ru
www.nczd.ru

Исх. № 88-28/19В

02.02.18

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Заместителю директора
Департамента медицинской помощи
детям и родовспоможения
О.В. Чумаковой

Уважаемая Ольга Васильевна!

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России направляет заявление о рассмотрении протокола клинической апробации «Метод сбалансированной общей анестезии с применением ксенона у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы, при эндоскопических хирургических вмешательствах, разной степени сложности».

Приложение: согласие на размещение в сети «Интернет» - 1 стр.
заявление и протокол – 43 стр.
ИРК – 24 стр.

Минздрав России



2013687

05.02.18

Директор

А.А. Баранов

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

| | | |
|---|--|--|
| 1 | Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации | Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. |
| 2 | Адрес места нахождения организации | 119991, Россия, г.Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 |
| 3 | Контактные телефоны и адреса электронной почты | Руководитель работ: Александров Андрей Евгеньевич, д.м.н. заведующий отделение анестезиологии-реанимации с операционным блоком и кабинетом переливания крови ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России +7(903)742-03-51, +7(499)134-96-60 |
| 4 | Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации | «Метод сбалансированной общей анестезии с применением ксенона у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы, при эндоскопических хирургических вмешательствах, разной степени сложности» |
| 5 | Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации | 300 |

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 43 листах.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента в рамках клинической апробации на 24 листах.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте МЗ сети Интернет на 1 л.

Директор



А.А.Баранов

Протокол клинической апробации

Метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

I. Паспортная часть

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

Метод сбалансированной общей анестезии с применением ксенона (ASA-II-III) у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы, при эндоскопических хирургических вмешательствах, разной степени сложности.

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

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

Александров Андрей Евгеньевич, д.м.н., зав. отделением анестезиологии-реанимации с операционным блоком и кабинетом переливания крови ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ.

II. Обоснование клинической апробации метода

- 4. Аннотация метода.**

Экспериментально и в клинической практике ксенон в качестве ингаляционного анестетика исследуют уже почти 70 лет. В 1946 г. появилось сообщение американских ученых J.Lawrence и W.F.Loomis о наркотическом действии ксенона в опытах на мышцах [Lawrence JH, Loomis WF, Tobias CA, Turpin FH. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils // J Physiol. 1946; 105: 197-

204], а всего через 5 лет – в 1951 г. американцы S.Cullen и E.Gross провели первый в мире наркоз ксеноном [Cullen S., Gross E. The anaesthetic properties of xenon in animals and human beings, with additional observations on krypton // Science. 1951; 113: 580-582.]. В Советском Союзе первую и единственную попытку ксеноновой анестезии, уже в виде эндотрахеального наркоза, предприняли в 1962 г. при эксплоративной лапаротомии Л.Н.Буачидзе и В.П. Смольников [Буачидзе Л.Н., Смольников В.П. 1962. Наркоз ксеноном у человека. Вестник АМН СССР: 22-5.].

Вследствие отсутствия технологии промышленного получения ксенона, а также наркозно-дыхательной аппаратуры, позволяющей работать по закрытому контуру с минимальным потоком свежего газа, широкое внедрение ксенона в анестезиологическую практику не представлялось возможным. Однако, в конце 80-х – начале 90-х годов с усовершенствованием наркозно-дыхательной аппаратуры и появлением качественных газоанализаторов на волне возрождения интереса к низкопоточной анестезии возродился и интерес к ксенону [Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, et al. 1990. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. Lancet 335: 1413-5]. В последние годы ксеноновая анестезия много и подробно обсуждается на симпозиумах и съездах анестезиологов Европы и мира.

Ведущая роль в изучении ксенона принадлежит отечественным специалистам во главе с профессором Н.Е. Буровым, который работает по проблеме ксеноновой анестезии с 1991г. [Н.Е. Буров, В.Н. Потапов, Г.Н. Макеев. Ксенон в анестезиологии. Клинико-экспериментальные исследования – М.: Пульс, 2000.]. Под его руководством на кафедре Анестезиологии и реаниматологии РМАПО впервые в мире был выполнен весь комплекс доклинических и клинических испытаний ксенона в соответствии с требованиями Фармкомитета, и приказом Минздрава РФ №363 от 08.10.1999 г. ксенон разрешен к медицинскому применению в качестве средства для ингаляционного наркоза. В соответствии с Приказом МЗ РФ № 919н от 15.11.2012 г. ксенон включен в порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»

Спустя 8 лет, 01.10.2007 г., после регистрации в России, ксенон французского был официально разрешен для применения в Европе, а с 06.01.2009 и в Великобритании.

На сегодняшний день по всему миру проводится огромное количество экспериментальных и клинических исследований по ксенону. По информации на 2015 год, в России защищено 3 докторских и 12

кандидатских диссертаций по теме ксеноновой анестезии, опубликовано более 300 научных статей. На западе, по данным международной Ассоциации ксеноновой анестезии (<http://www.regixuser.com/>) уже на 2009 год насчитывалось 545 научных публикаций, а по данным сервиса поиска научных публикаций scholar.google.ru к настоящему моменту опубликовано уже более 10000 работ в области анестезии ксеноном.

28 ноября 2014 г. ингаляционный анестетик ксенон был разрешен в России, впервые в мире, к применению у детей от 1 года до 18 лет. Интерес применения ингаляционного анестетика - ксенона у детей с различными патологиями, прежде всего, связан с отсутствием у него токсичности, также он не влияет на углеводный, жировой, белковый, водно-электролитный обмен, показатели КЩС, газообмена и ферментный состав крови (Rex S., et al., 2006; Шишнева Е.В., с соавт., 2010). Анестезия ксеноном характеризуется высокой степенью стабильности показателей гемодинамики и минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему [например, Wappler F., Rossaint R., Baumert J., et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery // *Anesthesiology*. 2007; 106: 463-471.], а также нейропротекторными свойствами [Banks P., Franks N.P., Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology*. 2010 Mar; 112(3): 614-22.]. В многочисленных исследованиях было показано, что у ксенона отсутствуют мутагенные, тератогенные, канцерогенные и дизэмбриогенные свойства (Буров Н.Е. с соавт. 2002; Abraini J.H., et al., 2005).

Все это свидетельствует о крайней важности и актуальности применения метода сбалансированной общей анестезии с применением ксенона у детей (ASA I-III) с различными хирургическими заболеваниями, особенно с сопутствующими патологиями, представляемого к апробации.

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

Мировой опыт клинического применения ксенона в анестезиологии позволил выделить у методики проведения анестезии при использовании данного лекарственного средства ряд преимуществ по сравнению с остальными анестетиками:

1. В отличие от всех известных анестетиков, ксенон абсолютно лишен токсичности. Не обладает мутагенными, канцерогенными, тератогенными и

эмбриотоксическими свойствами, не оказывает негативного влияния на репродуктивную функцию.

2. В силу своей инертности ксенон не метаболизирует в организме и выводится из него в неизменном виде. Не вызывает аллергических реакций. За 25 лет клинического применения ни в одном из наблюдений не выявилось каких-либо побочных эффектов.

3. Анестезия ксеноном отличается высокой управляемостью. Ксенон обладает самым быстрым среди анестетиков временем выхода из анестезии в независимости от ее длительности и глубины при стабильности функционирования физиологических систем и отсутствии вегетативных реакций.

4. Не оказывает кардиодепрессивного действия, не влияет на периферический сосудистый тонус и фазовую структуру сердечного цикла, не нарушает возбудимость и сократимость миокарда и нивелирует кардиодепрессивное действие внутривенных гипнотиков и фентанила.

5. Ксенон лишен нейротоксичности и обладает доказанными нейропротекторными свойствами.

При этом, нейротоксичность, индуцированная анестезией, является одной из самых актуальных проблем детской анестезиологии. Первым анестетиком, у которого была выявлена нейротоксичность в эксперименте, был фторотан. Он вызывал повреждение дендритов, снижение синаптической плотности головного мозга, нарушение обучения, поведения и ноцицептивной реактивности у испытуемых животных [Uemura E., Bowman R.E. Effects of halothane on cerebral synaptic density // *Exp Neurol.* - 1980; 69: 135-142.]. В эксперименте так же было показано, что трехчасовое воздействие закиси азота способно запустить механизм апоптоза в развивающемся мозге [Jevtovic-Todorovic V., Benschhoff N., Olney J.W. Ketamine potentiates cerebrocortical damage induced by the common anaesthetic agent nitrous oxide in adult rats // *Br j Pharmacol.* - 2000; 130: 1692-1698.]. Позднее нейротоксичность была выявлена у изофлурана, севофлурана, кетамин [например, E. Gascon, P. Klausner, J.Z. Kiss, L. Vutskits Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system // *European Journal of Anaesthesiology.* - 2007; 24: 213-224.]. В эксперименте у животных были выявлены нарушения развития центральной нервной системы, нейродегенеративные изменения в мозге. Клинически нейротоксичность проявляется длительными когнитивными расстройствами, которые возникают после проведения анестезий [DiMaggio C., Sun L.S., Li G.. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort // *Anesth. Analg.* - 2011; 113: 1143-1151].

Результаты апробации позволят показать улучшение качества интраоперационного обезболивания у детей с онкологическими заболеваниями, неврологическими заболеваниями, скоптимированной гемодинамикой, черепно-мозговыми травмами, врожденными и приобретенными болезнями опорно-двигательного аппарата, печени и органов пищеварения, мочевыделительной системы, органов репродуктивной системы, челюстно-лицевой области и ЛОР-патологией, при хирургических вмешательствах, разной степени сложности с анестезией ксеноном.

Предложенный к апробации метод анестезии ксеноном позволит повысить эффективность периоперационной защиты, минимизировать возможные осложнения, ускорить послеоперационное восстановление ребенка.

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

Проведение наркоза с использованием ксенона является перспективной областью анестезиологии. По своим свойствам ксенон наиболее близок к представлению об идеальном анестетике. В качестве ингаляционного анестетика, ксенон является сравнительно молодым лекарственным средством. Впервые в России и в мире ксенон зарегистрирован приказом Минздрава РФ №363 от 08.10.1999 г. И лишь спустя 8 лет, 01.10.2007 г., ксенон французского производства был официально разрешен к применению в 11 странах Европы, а с 06.11.2009 и в Великобритании. В настоящее время Россия является единственной страной в мире, где ксенон в качестве ингаляционного анестетика разрешен к применению у детей от 1 года до 18 лет

Результаты, полученные в рамках клинического исследования ксенона медицинского у детей, а также более чем 15-и летний опыт мирового применения ксенона в анестезиологии, позволили выделить у метода сбалансированной общей анестезии с применением ксенона ряд преимуществ:

- **Высокая управляемость анестезии.** Ксенон обладает самым быстрым среди анестетиков временем выхода из анестезии вне зависимости от ее длительности и глубины при стабильности функционирования физиологических систем и отсутствии вегетативных реакций. Быстрая индукция ксенона (быстрее, чем у севофлурана) и пробуждение обусловлена самым низким среди ингаляционных анестетиков коэффициентом распределения кровь/газ - 0,115 (для сравнения, у закиси азота 0,47) [Goto T., Suwa K., Uezono S., et al. The blood-gas partition coefficient of xenon may be

lower than generally accepted // Br. J. Anaesth. 1998; 80: 255-256.]. Выход из анестезии ксеноном в 2-3 раза быстрее, чем от эквивалентных МАК-концентраций N₂O с изофлураном или севофлураном [Goto T., Saito H., Shinkai M., et al. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane // Anesthesiology. 1997; 86: 1273-1278., Nakata Y., Goto T., Morita S. Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane // Acta Anaesth. Scand. 1997; 41: 1157-1161.]. Более того, пролонгированное использование ксенона не увеличивает время пробуждения. Клинические исследования демонстрируют более быстрое восстановление сознания в сравнении с эквивалентно глубокой седацией пропофолом (3 мин 11 с vs. 25 мин 23 с), а также говорят о более коротком периоде восстановления (260 с vs. 590 с) [Rasmussen L., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study // Br. J. Anaesth. 2006; 97 (2): 154-159.], с полным восстановлением неврологического статуса через несколько часов после анестезии. Тоже характерно для пациентов с морбидным ожирением [Abramo A., Di Salvo C., Foltran F., et al. Xenon anesthesia improves respiratory gas exchanges in morbidly obese patients // J. Obes. 2010; 4: 201-208.]. Очевидно, что столь быстрое восстановление после анестезии ксеноном может оказаться полезным не только в амбулаторных условиях, но и в стационаре для реализации методологии "fast tracking" и обеспечения гемодинамической стабильности.

Выход из анестезии ксеноном, был у детей сопоставим с пробуждением взрослых пациентов и не зависит от длительности анестезии. Спокойное поведение ребенка после анестезии ксеноном обусловлено постнаркозной аналгезией, легкой седацией, наряду с устойчивой возможностью вступать в контакт с персоналом и родителями, что выгодно отличает ксенон от других анестетиков.

- **Отсутствие кардиодепрессивного действия.** Анестезия ксеноном традиционно ассоциируется с высокой степенью стабильности показателей гемодинамики и минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему [например, Wappler F., Rossaint R., Baumert J., et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery // Anesthesiology. 2007; 106: 463-471.]. В отличие от других ингаляционных анестетиков, ксенон не оказывает кардиодепрессивного действия, не влияет на периферический сосудистый тонус и фазовую структуру сердечного цикла. В течение ксеноновой анестезии отмечается брадикардия с повышением ударного объема, сердечного индекса, работы левого желудочка. При этом возбудимость и

сократимость миокарда не нарушаются, т.е. у ксенона отсутствует проаритмогенное действие. Ксеноновая анестезия оказывает благоприятное действие на миокард у больных с ИБС и гипертонической болезнью и нивелирует кардиодепрессивное действие внутривенных гипнотиков и фентанила. Все это дает основания рекомендовать ксенон в качестве анестетика выбора для больных с компрометированной сердечно-сосудистой системой.

Кроме того, известно, что ксенон не угнетает систолическую функцию левого желудочка, поддерживая стабильную работу миокарда на всем протяжении анестезии, что подтверждено многочисленными исследованиями с использованием катетера Свана-Ганца и чреспищеводной эхокардиографии [например, Baumert JH, Falter F, Eletr D, Hecker KE, Reyle-Hahn M, Rossaint R. 2005. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 743-9]. Также установлено, что ингаляция ксенона в различных концентрациях (30%, 50%, 70%) вызывала резкое снижение сывороточной концентрации адреналина без изменения параметров сердечно-сосудистой системы и концентраций норадреналина и допамина [Marx T, Froeba G, Wagner D, Baeder S, Goertz A, Georgieff M. 1997. Effects on haemodynamics and catecholamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. *Br J Anaesth* 78: 326-7].

Использование анестезии ксеноном показано пациентам с доказанной кардиальной патологией. В [Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, Ichinose F, Niimi Y, Morita S. 2004. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. *Anaesthesia* 59: 1178-83] проводили ксеноновую анестезию больным с ишемической болезнью сердца при аортокоронарном шунтировании. Во время анестезии ни один из параметров (АДср, сердечный индекс, индекс ударной работы левого желудочка, центральное венозное давление, давление заклинивания легочных капилляров, сосудистое сопротивление, эхокардиографические параметры) практически не изменился, что выгодно отличает ксенон от закиси азота, которая в том же исследовании снижала АДср и ИУРЛЖ. В [Baumert JH, Falter F, Eletr D, Hecker KE, Reyle-Hahn M, Rossaint R. 2005. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 743-9] проводили ксеноновую анестезию больным с сердечной недостаточностью при имплантации кардиовертера. Ксенон незначительно снижал ЧСС, а все остальные показатели (АДср, фракция выброса, конечно-диастолический объём, конечно-систолическое произведение давление-объем) оставались без изменений. В группе, получившей внутривенную анестезию на основе пропофола, было отмечено

снижение АДср и показателей постнагрузки. Однако снижение постнагрузки не привело к ожидаемому увеличению фракции выброса. В этом исследовании, очевидно, ксенон зарекомендовал себя лучше пропофола. Также очень показательны результаты, полученные в НИИ Нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко, при проведении оперативного вмешательства (2009 г.) у пациентки с быстро прогрессирующей опухолью спинного мозга и сопутствующей дилатационной кардиомиопатией с фракцией изгнания меньше чем 30 %. При выполнении анестезии удалось уйти от интраоперационной инотропной поддержки, фактически она была выполнена как моноанестезия, без использования дополнительных анестетиков и, связанной с этим, возможной кардиодепрессией [Рылова А. В., Соленкова А. В., Лубнин А. Ю., Салова Е. М. Успешный опыт ксеноновой анестезии у пациента с дилатационной кардиомиопатией и интрамедуллярной опухолью спинного мозга. Анестезиология и реаниматология. 2009., № 6. Стр.54-58.]. По мнению автора у анестезии ксеноном есть все основания стать предпочтительным методом анестезиологического обеспечения у пациентов с серьезной сердечной дисфункцией.

Кроме того, при острой кровопотере ксенон позволяет получить более быстрый гемодинамический ответ на кровопотерю, а после восстановления ОЦК значительно возрастает фракция выброса. В [Wilke HJ, Moench C, Lotz G, Bechstein W, Zacharowski K. Xenon anesthesia for liver transplant surgery: a report of four cases. *Transplant Proc.* 2011 Sep;43(7):2683-6] сообщают о 4 успешных случаях трансплантации печени, выполненных под ксеноновой анестезией. В репортаже отмечена не только стабильность гемодинамики, несмотря на массивную кровопотерю, но и что немало важно, отсутствие отрицательного влияния на пересаженный орган.

Немецкие анестезиологи исследовали механизмы кардиопротективного действия ксенона [Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JJ, Schlack W, Preckel B. 2006. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol* 539: 1-9.]. Было показано, что прекодиционирование ксеноном перед окклюзией коронарных артерий позволяло уменьшить размер очага инфаркта. По мнению ученых, это связано с воздействием ксенона на протеинкиназу C и через нее – на p38 митоген-активированную протеинкиназу (МАРК). Дальнейшие исследования показали, что активированная таким образом МАРК взаимодействует с белками цитоскелета кардиомиоцита, что и обеспечивает на биохимическом уровне кардиопротективное действие ксенона.

Следует отметить, что ксенон получает все большее распространение в кардиологии и кардиоанестезиологии. Например, появились западные данные о проведении ксеноновой анестезии при болезни Эйзенменгера [Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R. 2001. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. Br J Anaesth 86: 882-6.]. Что касается России, то министерством здравоохранения уже приняты рекомендации по применению ксенона с лечебной целью для снятия болевого приступа при стенокардии и инфаркте миокарда [МЗ РФ. РМАПО. Наркоз ксеноном. Методические рекомендации. М. 2003.].

- **Нейропротекторные свойства.** В отличие от все известных анестетиков ксенон лишен нейротоксичности и обладает доказанными нейропротекторными свойствами. Нейропротективный эффект ксенона большинством исследователей связывается с его антагонистическими свойствами NMDA-рецепторам, активация которых рядом исследователей признается решающей в инициации нейронального повреждения и смерти от инсульта [Lipton S., Rosenberg P. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders // N. Engl. J. Med. 1994; 330: 613-622.]. Как показано в [Banks P., Franks N.P., Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. Anesthesiology. 2010 Mar; 112(3): 614-22.] ксенон разрывает порочный круг повреждения нейронов при гипоксии, реализуя тем самым один из механизмов нейропротекции.

Существует достаточное количество экспериментальных данных нейропротективного действия Хе в условиях гипоксического повреждения [Petzelt C., Blom P., Schmehl W., et al. Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon // Life Sci. 2003; 72: 1909-1918.], сообщается также об усилении нейропротекции при сочетании Хе с умеренной гипотермией [Ma D., Hossain M., Chow A., et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia // Ann. Neurol. 2005; 58: 182-193.]. Исследователи отмечают уменьшение зоны некроза нейронов новорожденных после перенесенной асфиксии и гипоксии в родах и коррекцию неврологического дефицита. В результате проведенных работ было сделано предположение о том, что ксенон сам по себе обладает антиапоптозным действием, и его применение для лечения последствий перинатальной асфиксии, наряду с гипотермией будет эффективным.

Исследователи из НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнили ряд убедительных работ в нейроанестезиологии. Авторы показали, что в сравнении с пропофолом, ксенон улучшает мозговой метаболизм и способствует лучшей насыщенности кислородом церебральных тканей и что

анестезия ксеноном безопасна для нейрохирургических пациентов без внутричерепной гипертензии (2011г.) [Rylova AV, Lubnin Aiu. [Intracranial pressure changes during xenon anesthesia in neurosurgical patients without intracranial hypertention]. *Anesteziol Reanimatol.* 2011 Jul-Aug;(4):13-17.].

При травматическом повреждении головного мозга ксенон редуцировал общее повреждение на 50%, а вторичное на 75% [Coburn M., Maze M., Franks N. The neuroprotective effects of xenon and helium in an in vitro model of traumatic brain injury // *Crit. Care Med.* 2008; 36: 588- 595.]. В случаях вторичного повреждения отсрочка применения ксенона даже на 3 часа лишь незначительно снижала эффективность лечения. Таким образом, есть все основания полагать, что наркоз ксеноном при черепно-мозговых травмах является наиболее эффективным и безопасным методом анестезии.

В рамках клинического исследования анестезии ингаляционным анестетиком ксенон у детей, для исследования нейротоксических свойств ксенона был выполнен сравнительный анализ уровня сывороточного нейроглиального белка S100b и нейротрофического фактора головного мозга BDNF при анестезиях севофлураном и ксеноном во время плановых операций у детей.

В исследование вошли 42 ребенка, у которых была проведена общая эндотрахеальная сбалансированная низкопоточная анестезия. Больные исходно были разделены на 2 группы: 1 группа (22 ребенка) - анестезию поддерживали ксенон-кислородной смесью 60-65/30%; 2 группа (20 детей) - кислородно-воздушная смесь и севофлураном 2,5 об%. В обеих группах для обезболивания в интраоперационном периоде водился фентанил. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов, продолжительности анестезий и тяжести оперативных вмешательств. У детей 1 группы после анестезии ксеноном уровень белка S100b в сыворотке крови статистически достоверно снизился на 28%, а уровень BDNF вырос на 27%. Такое снижение уровня маркера нейронального повреждения S100b свидетельствует о том, что ксенон в концентрации 60-65% не оказывает негативного влияния на развивающийся мозг ребенка, а учитывая, что в организме человека BDNF выполняет нейропротективную (нейротрофическую) функцию, такое возрастание может быть расценено как позитивная компенсаторная реакция нейрогуморальных механизмов на операционный стресс.

У детей 2 группы, после проведения анестезии севофлураном были также выявлены статистически значимые, но существенно менее выраженные изменения уровня белка S100b (снизился на 22%) и повышение BDNF.

В ранее проведенных исследованиях сообщалось о токсичности

севофлурана, но его токсичность зависела от концентрации анестетика в наркозно-дыхательной смеси [Liang G, Ward C, Peng J, Zhao Y, Huang B, et al. Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice // *Anesthesiology*. - 2010;112: 1325–1334.]. В эксперименте на животных было показано, что после ингаляции севофлураном в концентрации 3,0 об% у крыс развивался дефицит в обучении и аномальное поведение [Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice // *Anesthesiology*. - 2009; 110: 628–637.]. В данном исследовании севофлуран использовали в концентрациях менее 3,0 об%, что нивелировало его повреждающее нейроны свойства [Luo Y, Ma D, Leong E, Sanders RD, Yu B, Hossain M, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model // *Anesthesiology*. - 2008; 109: p. 782-789.].

Таким образом, результаты клинического применения ксенона в анестезиологии позволяют сделать вывод о крайней эффективности метода сбалансированной общей анестезии с применением ксенона у детей (ASA I-III) с различными хирургическими заболеваниями, в том числе, при наличии сопутствующих патологий, связанных со скомпрометированной гемодинамикой и неврологическими нарушениями.

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

Применение гипероксических смесей невыполнимо при проведении анестезии ксеноном из-за того, что увеличение процента O₂ в инспираторной фракции приводит к прямо пропорциональному снижению процентного содержания ксенона в наркозно-дыхательной смеси, что в конечном итоге снижает его МАК до критического уровня и может обусловить незапланированное пробуждение ребенка.

Способность ксенона легко диффундировать в замкнутые полости (пневмоцефалия, киста легкого, пневмоперитонеум, и т.п.), увеличивая их объем, может обусловить усугубление состояния больного, связанное с основной или сопутствующей патологией, проявлением которой эти полости являются.

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).

M. Thoresen, C.E. Hobbs, T. Wood, E. Chakkarapani, et al. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia–ischemia // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2009. V.29. P.707–714. Impact factor 5.407.

Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, et al. 1990. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 335: 1413-5. Impact factor 39.207.

Wappler F., Rossaint R., Baumert J., et al. Multicenter randomized comparison of xenon and isoflurane on left ventricular function in patients undergoing elective surgery // *Anesthesiology*. 2007; 106: 463-471. Impact factor 5.359.

Nakayama H., Takahashi H., Okubo N., et al. Xenon and nitrous oxide do not depress cardiac function in an isolated rat heart model // *Can. J. Anesth*. 2002; 49: 375- 379. Impact factor 2.346.

Багаев В.Г., Амчеславский В.Г., Леонов Д.И. Сравнительная оценка антистрессорной активности ксенона и севофлурана при плановых анестезиях у детей // *Анестезиология и реаниматология*. 2013. № 1. С. 7-9. Импакт фактор: 0.290.

Morita S., Goto T., Niimi Y., et al. Xenon produces minimal cardiac depression in patients under fentanyl-midazolam anesthesia // *Anesthesiology*. 1996; 85: A362. Impact factor 5.359.

Schroth S., Schotten U., Alkanoglu O., et al. Xenon does not impair the responsiveness of cardiac muscle bundles to positive inotropic and chronotropic stimulation // *Anesthesiology*. 2002; 96: 422-427. Impact factor 5.359.

Stowe D., Rehmert G., Kwok W., et al. Xenon does not alter cardiac function or major cation currents in isolated guinea pig hearts or myocytes // *Anesthesiology*. 2000; 92: 516-522. Impact factor 5.359.

Baumert JH, Falter F, Eletr D, Hecker KE, Reyle-Hahn M, Rossaint R. 2005. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 743-9. Impact factor 0.914.

Baumert JH, Hecker KE, Hein M, Reyle-Hahn M, Horn NA, Rossaint R. 2005. Effects of xenon anaesthesia on the circulatory response to hypoventilation. *Br J Anaesth* 95: 166-71. Impact factor 5.359.

Baumert JH, Hecker KE, Hein M, Reyle-Hahn SM, Horn NA, Rossaint R. 2005. Haemodynamic effects of haemorrhage during xenon anaesthesia in pigs. *Br J Anaesth* 94: 727-32. Impact factor 4.354.

Goto T, Hanne P, Ishiguro Y, Ichinose F, Niimi Y, Morita S. 2004. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia. *Anaesthesia* 59: 1178-83. Impact factor 4.243.

Hettrick DA, Pagel PS, Kersten JR, Tessmer JP, Bosnjak ZJ, et al. 1998. Cardiovascular effects of xenon in isoflurane-anesthetized dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesthesiology* 89: 1166-73. Impact factor 5.359.

Рылова А. В., Соленкова А. В., Лубнин А. Ю., Салова Е. М. Успешный опыт ксеноновой анестезии у пациента с дилатационной кардиомиопатией и интрамедуллярной опухолью спинного мозга. *Анестезиология и реаниматология*. 2009., № 6. Стр.54-58. Импакт фактор: 0.290.

Wilke HJ, Moench C, Lotz G, Bechstein W, Zacharowski K. Xenon anesthesia for liver transplant surgery: a report of four cases. *Transplant Proc.* 2011 Sep;43(7):2683-6. Impact factor 0.993.

Weber NC, Toma O, Damla H, Wolter JJ, Schlack W, Preckel B. 2006. Upstream signaling of protein kinase C-epsilon in xenon-induced pharmacological preconditioning. Implication of mitochondrial adenosine triphosphate dependent potassium channels and phosphatidylinositol-dependent kinase-1. *Eur J Pharmacol* 539: 1-9. Impact factor 2.516.

Hofland J, Gultuna I, Tenbrinck R. 2001. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Br J Anaesth* 86: 882-6. Impact factor 4.354.

МЗ РФ. РМАПО. Наркоз ксеноном. Методические рекомендации. М. 2003.

Uemura E., Bowman R.E. Effects of halothane on cerebral synaptic density // *Exp Neurol.* - 1980; 69: 135-142. Impact factor 4.699.

E. Gascon, P. Klauser, J.Z. Kiss, L. Vutskits Potentially toxic effects of anaesthetics on the developing central nervous system // *European Journal of Anaesthesiology.* - 2007; 24: 213-224. Impact factor 2.231.

DiMaggio C., Sun L.S., Li G.. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort // *Anesth. Analg.* - 2011; 113: 1143-1151. Impact factor 3.286.

Lipton S., Rosenberg P. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders // *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 613-622. Impact factor 53.298.

Banks P., Franks N.P., Dickinson R. Competitive inhibition at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor mediates xenon neuroprotection against hypoxia-ischemia. *Anesthesiology.* 2010 Mar; 112(3): 614-22. Impact factor 5.359.

Petzelt C., Blom P., Schmehl W., et al. Prevention of neurotoxicity in hypoxic cortical neurons by the noble gas xenon // *Life Sci.* 2003; 72: 1909-1918.

Impact factor 0.158.

Rylova AV, Lubnin Aiu. [Intracranial pressure changes during xenon anesthesia in neurosurgical patients without intracranial hypertension]. *Anesteziol Reanimatol.* 2011 Jul-Aug;(4):13-17. Impact factor 0.290.

Satomoto M, Satoh Y, Terui K, Miyao H, Takishima K, et al. Neonatal exposure to sevoflurane induces abnormal social behaviors and deficits in fear conditioning in mice // *Anesthesiology.* - 2009; 110: 628–637. Impact factor 5.359.

Luo Y, Ma D, Leong E, Sanders RD, Yu B, Hossain M, et al. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model // *Anesthesiology.* - 2008; 109: p. 782-789. Impact factor 5.359.

Goto T., Suwa K., Uezono S., et al. The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted // *Br. J. Anaesth.* 1998; 80: 255-256. Impact factor 4.354.

Goto T., Saito H., Shinkai M., et al. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane // *Anesthesiology.* 1997; 86: 1273-1278. Impact factor 5.359.

Rasmussen L., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study // *Br. J. Anaesth.* 2006; 97 (2): 154-159. Impact factor 4.354.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

На основании результатов клинического исследования «Оценка эффективности и безопасности ксенона при общей анестезии у детей ASA (I-III) с различными хирургическими заболеваниями», проведенного в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии в период с 2010 по 2013 г., в которое вошли более 200 пациентов, были разработаны методические рекомендации «Комбинированная анестезия ксеноном у детей», Приложение №1 к настоящему протоколу.

В результате проведенного исследования был накоплен и проанализирован обширный клинический материал по эффективности и безопасности применения ксенона при проведении общей анестезии у детей, а также отработана оптимальная методика его применения с учетом имеющегося на рынке специализированного медицинского оборудования для работы с ксеноном.

Проведенное исследование у 209 детей в возрасте от 1 года до 18 лет показало, что общая комбинированная анестезия с использованием медицинского ксенона у детей в концентрации 60-65 об.% обеспечивает эффективную анестезиологическую защиту ребенка от операционной травмы, является нетоксичной, безопасной и управляемой, способной

обеспечить стабильность гемодинамики на основных хирургических этапах анестезии, что позволяет рекомендовать её для повседневного использования в практике педиатрической анестезиологии.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: доказать высокую эффективность, безопасность и экономическую целесообразность применения метода анестезии ксеноном у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы и органов репродуктивной системы, при эндоскопических хирургических вмешательствах, разной степени сложности.

Задачи:

- A. Определить эффективность использования анестезии ксеноном при эндоскопических хирургических вмешательствах разной степени сложности, у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы и органов репродуктивной системы.
- B. Индивидуализировать метод анестезии ксеноном для эндоскопических хирургических вмешательств.
- C. Исключить необходимость в пребывании ребенка в палате пробуждения после анестезии ксеноном.
- D. Определить практическую значимость анестезии ксеноном при эндоскопических хирургических вмешательствах разной степени сложности, у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Препарат ксенон медицинский (РУ № ЛС-000121) предназначен для проведения ингаляционного наркоза при различных оперативных вмешательствах и болезненных манипуляциях. Основой ингаляционного наркоза является благородный инертный газ ксенон чистотой не ниже 99,9999% (ФСП 42-0523510904 от 08.04.2005 г.). Ксенон содержится в атмосферном воздухе в концентрации 0,000008% и выделяется из него нехимическим путем. Ксенон не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен, слабо растворяется в воде, химически индифферентен - не вступает ни в какие химические реакции, а

также не подвергается биотрансформации в организме. Порядковый номер ксенона - 54, молекулярный вес -131,29. Плотность при 20 °С при атмосферном давлении составляет 5,49 кг/м³, что в 4 раза выше, чем у воздуха и в 3,2 раза выше, чем у N₂O.

Ксенон в соотношении с кислородом (60:40, 70:30, 80:20) оказывает сильное анальгезирующее и анестезирующее действие. Через две минуты с момента ингаляции ксенона возникает стадия периферической парестезии и гипоальгезии, на третьей минуте - стадия психомоторной активности, на четвертой минуте - стадия частичной амнезии и анальгезии, на пятой минуте наступает стадия анестезии, соответствующая первому уровню хирургической стадии эфирного наркоза (по Гиделу). В этой стадии возможно выполнение небольших хирургических операций. Миорелаксирующие, анальгетические и анестезирующие свойства ксенона выражены сильнее, чем у закиси азота, что обеспечивает проведение небольших операций в варианте масочного мононаркоза с сохранением спонтанного дыхания пациента. Показатели гемодинамики и газообмена в течение анестезии стабильные.

Выход из наркоза быстрый. Через 2-3 мин. после отключения газа, к пациенту возвращается сознание с полной ориентацией в обстановке. Ксенон не раздражает дыхательные пути, однако, появляется ощущение сухости, осиплости голоса и металлического вкуса во рту. Анальгезия наступает от вдыхания 30-40 % смеси с кислородом. Сознание утрачивается при ингаляции (65-70) об.% смеси с кислородом. Ксенон - более мощный анестетик, чем закись азота. Минимальная альвеолярная концентрация для ксенона равна 71 об.%, тогда как у закиси азота она равна 105 об.%.

Наркотический эффект ксенона прямо пропорционален его давлению в крови. При вдыхании ксенон легко распределяется в легких, быстро диффундирует и, в силу низкого коэффициента растворимости, его альвеолярная и артериальная концентрации быстро выравниваются. После прекращения подачи ксенон быстро элиминируется через легкие в неизменном виде, через 2-3 мин. у пациента восстанавливается сознание в полном объеме. Через 4-5 мин. Ксенон элиминируется из организма через легкие почти полностью, и его кривая вымывания аналогична кривой вымывания азота из легких. Через 2 мин. остаточная альвеолярная концентрация ксенона составляет 5 об.%, а через 5 мин. она снижается до 2 об.%. В последующие четыре часа происходит постепенное окончательное вымывание ксенона из жидких сред организма и дыхательного тракта. Возможно, этим объясняется несколько пролонгированный период послеоперационной анальгезии при ксеноновой анестезии, что

свидетельствует еще об одном положительном свойстве ксенона.

Ксенон впервые был разрешен для медицинского применения приказом Министерства Здравоохранения № 363 от 08.10.1999 г. в качестве средства для общей анестезии. За 10 лет использования ксенона у взрослых было проведено более 10 000 анестезий при различных оперативных вмешательствах без каких-либо побочных эффектов и осложнений. Более того, многолетнее применение ксенона в анестезиологии показало, что препарат обладает большим набором положительных физиологических свойств: кардиопротекторным, анальгетическим, нейропротекторным, гепатопротекторным, иммуностимулирующим, спазмолитическим, кардиотоническим, антистрессорным, антипсихотическим, антидепрессивным, антигипоксическим, противовоспалительным, анаболическим, нейрогуморальным, вазоплегическим, миоплегическим, противосудорожным.

Исследования показали, что анестезия ксеноном обеспечивает стабильное течение показателей центральной гемодинамики. Специальные исследования показали, что ксенон не обладает кардиотоксическим эффектом и его можно рекомендовать пациентам с компрометированным миокардом.

Ксенон не обладает ни острой, ни хронической токсичностью. Обширные исследования ксенона на животных показали отсутствие у препарата мутагенных, тератогенных, канцерогенных и эмбриотоксических свойств, а также отсутствие отрицательного влияния на репродуктивную функцию.

Проведенные дополнительные доклинические исследования острой и подострой токсичности ксенона на неполовозрелых животных не выявили сколько-нибудь значимого отрицательного влияния на основные витальные показатели животных. Патоморфологические исследования также не выявили каких-либо изменений внутренних органов, свидетельствующих о негативном побочном действии. Явления раздражения отсутствовали. Все это свидетельствует о хорошей переносимости и безвредности ксенона в смеси с кислородом в различных соотношениях.

После серии клинических исследований, проведенных в ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт Неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», 28 ноября 2014 г. ингаляционный анестетик ксенон был разрешен в России, впервые в мире, к применению у детей от 1 года до 18 лет. Ввиду всего вышесказанного, использование ксенона при общей анестезии у детей с различными хирургическими заболеваниями крайне актуально и важно,

вследствие отсутствия у этого лекарственного средства каких-либо побочных эффектов. Также можно с уверенностью заявлять, что потенциальный риск, связанный с использованием препарата, для субъектов исследования отсутствует.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основными исследуемыми параметрами будут являться:

- время, затраченное на индукцию;
- основные показатели жизнедеятельности организма на разных стадиях наркоза (артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура тела, процент насыщения молекулами кислорода молекул гемоглобина. уровень углекислого газа в выдыхаемой смеси, биспектральный индекс);
- время пробуждения;
- время полного восстановления сознания;
- потребность в интероперационном обезболивании;
- потребность в послеоперационном обезболивании;
- основные показатели жизнедеятельности организма в раннем послеоперационном периоде (артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура тела, процент насыщения молекулами кислорода молекул гемоглобина);

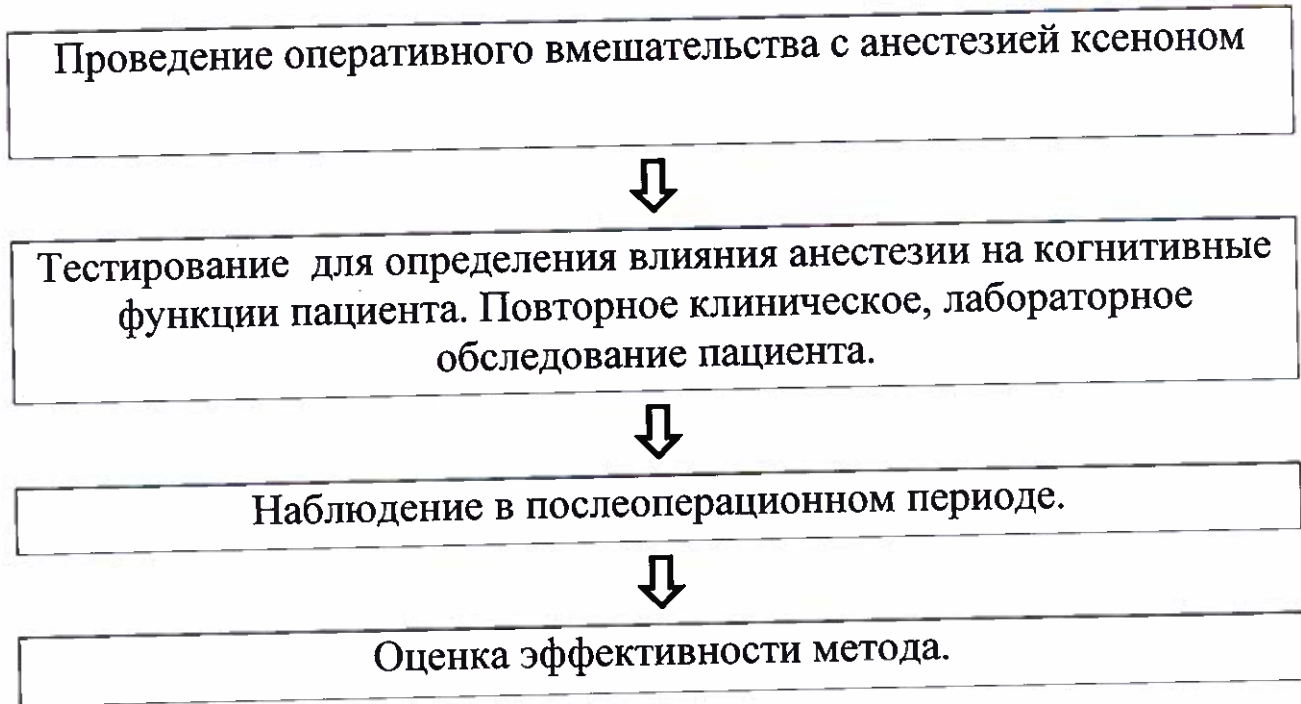
б. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Клиническое, лабораторное обследование пациентов.



Тестирование для определения исходных когнитивных функций пациента.





с. Описание метода, инструкции по его проведению;

Ксеноновая анестезия будет проводиться в варианте масочного наркоза. Перед началом подачи ксенона в контур, производится индукция ингаляционным анестетиком севофлураном в течении 1-2 минут, далее в течении 4-5 минут проводится денитрогенизация 100% кислородом через лицевую маску, при газотоке 5-8 л/мин с вентиляцией по полуоткрытому контуру. После денитрогенизации устанавливается газовая смесь ксенона и кислорода под контролем газоанализатора и ротаметров. По окончании наркоза выключают подачу ксенона, и легкие пациента вентилируются в течение 4-5 минут кислородно-воздушной смесью для надежной элиминации ксенона .

Этапы проведения анестезии представлены на рисунке.



Рис. Периоды проведения анестезии

1. Индукция.

С момента герметизации дыхательного контура «больной-аппарат» наложением лицевой маски на области носа и рта начинают период индукции. проводят индукцию и вводную анестезию «болюсным» способом ингаляционно севофлураном, через лицевую маску по полуоткрытому контуру, газотоком 4-6-8 л/мин (в зависимости от возраста ребенка) 100% O₂. Данный метод индукции зарекомендовал себя как «золотой стандарт» при анестезии у младенцев и детей. При выборе данного метода индукции ребенок засыпает после 7-10 вдохов без предварительной премедикации минуя психомоторное возбуждение. Достижение стадии наркоза III 1-2 (БИС индекс при этом составлял в среднем 55±5 ЕД) при индукции севофлураном на уровне 2 об% (1 МАК), позволяет безболезненно осуществить ребенку венозный доступ. После осуществления венозного доступа подача севофлурана прекращается

2. Денитрогенизация.

Денитрогенизацию проводят потоком 100% кислорода объемом более 4 и до 8 л/мин, в зависимости от возраста ребенка, по полуоткрытому контуру. Средняя продолжительность периода денитрогенизации составляет 4,2±1,0 мин. Критерием завершения данного периода являются показатели концентрации кислорода на вдохе и выдохе - InO₂/EtO₂ = 98% / 94%, определяемые газовым анализатором, после чего приостанавливают подачу O₂ в дыхательный контур.

3. Насыщение.

Период насыщения ксеноном начинается сразу по окончании периода денитрогенизации. Его проводят по закрытому контуру, с использованием способа «быстрого насыщения». Данный способ используют только при работе с наркозной приставкой КНП-01.

Способ «быстрого насыщения» заключается в быстром, со скоростью 150-300 мл/мин (в зависимости от возраста), поступлении ксенона в дыхательный контур при приостановленной подаче O₂. При достижении в контуре выдоха концентрации газов дыхательной смеси в соотношении Xe:O₂=50% : 50%, возобновляют подачу O₂ с учетом его потребности, которую рассчитывают по формуле Kleiber $V = 4m$, где V – поток кислорода (в мл/мин), а m – масса тела пациента (в кг). При выборе данного метода индукции ребенок засыпает после 1-2 минуты без предварительной премедикации минуя психомоторное возбуждение, что выгодно отличает Ксенон от всех других ингаляционных анестетиков. Достижение и поддержание стадии наркоза III 1-2 (БИС индекс при этом составлял в среднем 55±5 ЕД) при концентрации ксенона 50-55%, что позволяет безболезненно осуществить ребенку венозный доступ.

4. Поддержания анестезии ксеноном

Период поддержания анестезии ксеноном проводят по полузакрытому или закрытому контуру. Для расчета скорости газотока используют эмпирическую формулу Kleiber $V=4m$. Где V – поток кислорода (мл/мин), необходимый для обеспечения метаболических потребностей организма, а m – масса тела пациента (в кг).

Поддержание минимальной потребности организма в O_2 и обеспечение адекватной анестезии обеспечивают концентрацией газовой смеси в контуре НДА в соотношении ксенона: $O_2 = 60\%-65\% : 30\%$. Для обеспечения данного соотношения и содержания газов в наркозно-дыхательной смеси при анестезии по закрытому контуру, поток ксенона составляет в среднем $50,0 \pm 20$ мл/мин, что в пересчете на массу тела ребенка соответствует средней величине $1,9 \pm 0,7$ мл/кг/мин, а потребность в кислороде в среднем равняется $4,6 \pm 1,9$ мл/кг/мин, что выше по сравнению с величинами, рекомендуемыми у взрослых пациентов.

5. Пробуждения больного.

Сразу после завершения оперативного вмешательства прекращается поступление ксенона в дыхательный контур. Скорость подачи кислорода увеличивается до 4-5 л/мин. Как только концентрация ксенона в дыхательном контуре падает до 50% (5-6 вдохов), ребенок начинает проявлять первые признаки пробуждения. А при достижении его концентрации в дыхательном контуре менее 10-15% (еще 5-7 вдохов), ребенок открывает глаза и демонстрирует восстановление сознания до степени «остаточной медикаментозной седации 1 балл».

6. Перевод в послеоперационную палату

На этом этапе ребенок может быть переведен в послеоперационную палату, для дальнейшего наблюдения анестезиолога-реаниматолога до состояния «ясного сознания». После полного восстановления сознания и осмотра анестезиолога ребенок может быть переведен в плановое отделение.

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

Период проведения клинической апробации рассчитан на 2 года: 2018-2019гг.

Длительность наблюдения пациента в рамках апробации - 5 суток из них 3 суток под наблюдением специалиста. Детальный учёт параметров

центральной гемодинамики, параметров газообмена, лабораторных данных и данных психологического обследования будет проводиться до операции, на протяжении оперативного вмешательства и одних суток послеоперационного периода.

- е. 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.

| Осмотр | 1й При поступлении | 2й Перед операцией | Во время операции | 3й После операции |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Количество койкодней | 5 дней | | | |
| Сбор анамнеза | X | | | |
| Оценка сопутствующей патологии | X | X | | |
| Оценка критериев включения/исключения | X | X | | |
| Оценка анестезиологического риска | X | X | | |
| Основные показатели жизнедеятельности организма | X | X | | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Основные показатели жизнедеятельности организма ¹ | | | X | |
| Физикальное обследование | X | X | X | X |
| Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, КЩС) | X | | | X |
| Оценка когнитивного статуса | | X | | X |
| Время пробуждения | | | X | |
| Время полного восстановления сознания | | | X | |
| Интероперационная анальгезия | | | X | |
| Послеоперационная анальгезия | | | | X |

1. С добавлением: ЭКГ-мониторинга; газометрия: измерение концентрации ксенона, кислорода и углекислого газа на вдохе и выдохе (Fi и Et анестетика, O₂, CO₂)

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

13. Критерии включения пациентов.

- дети с 1 до 18 лет;
- наличие информированного согласия родителей или опекунов;
- анестезиологический риск I-III ASA.
- дети с врожденными и приобретенными заболеваниями

мочевыделительной системы и органов репродуктивной системы, нуждающиеся в проведении планового эндоскопического оперативного вмешательства.

- отсутствие на момент проведения оперативного вмешательства:
 - a) острых заболеваний дыхательных путей.
 - b) острых инфекционных заболеваний.
 - c) состояния после вакцинации (менее 10-14 дней).
 - d) гипертермия неясной природы.

При наличии одного или более из перечисленных противопоказаний, оперативное вмешательство откладывается, до момента устранения патологического состояния.

14. Критерии невключения пациентов.

- отсутствие информационного согласия родителей пациента;
- возраст детей до 2 лет;
- дети с церебральным параличом имеющие сопутствующую внутричерепную гипертензию;
 - анестезиологический риск IV- VI ASA;
 - дети с патологией сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации с фракцией выброса (ФВ) менее 40% по данным УЗИ сердца.
- Кислородозависимые пациенты, нуждающиеся в постоянной инсуффляции кислорода.
 - экстренные оперативные вмешательства.
 - пациенты, принимавшие участие в испытаниях других лекарственных препаратов в течение предшествующих 30 дней (или 5 периодов полувыведения испытуемого лекарства, если этот срок превышает 30 дней).

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

- ухудшение течения основного заболевания или возникновение жизнеугрожающих состояний, требующих отмены или изменения сроков проведения оперативного вмешательства.
- появления признаков индивидуальной непереносимости ксенона,

или выявление аллергических реакций к ксенону;

- при получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников клинической апробации;
- серьёзные сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- отказ больного в процессе клинической апробации;
- недостаточный эффект анестезии;
- серьёзное нежелательное явление, которое является препятствием к продолжению медицинского вмешательства.

Причина исключения больного из исследования фиксируется в индивидуальной регистрационной карте. Исключением из клинической апробации считается прекращение участия в апробации включенного в него больного независимо от обстоятельств до завершения протокола. Специалист должен определить первичную причину исключения больного. Необходимо различать случаи исключения из-за нежелательных явлений и недостаточного эффекта в соответствии с определением нежелательного явления, приведенным ниже.

Нежелательные явления - случаи осложнений и побочных эффектов, которые могут быть связаны с медикаментозной составляющей анестезии вообще и, в частности, применением ксенона (аллергические реакции, анафилаксия и пр.).

На странице Нежелательные явления индивидуальной регистрационной карты регистрируют все наблюдавшиеся или сообщенные нежелательные явления независимо от группы пациентов и предполагаемой связи с исследуемым препаратом. Регистрируют нежелательные эффекты препарата, заболевания, развившиеся во время исследования, или обострения заболеваний, имевшихся ранее. Признаком обострения имевшегося ранее заболевания, в том числе заболевания, по поводу которого больного включили в исследование, считают проявления (признаки или симптомы), указывавшие на значительное увеличение тяжести болезни по сравнению с таковой в начале клинической апробации. Обострение может включать в себя нарастание тяжести симптомов или признаков болезни, увеличение частоты появления признаков и симптомов интермиттирующего заболевания или появление новых симптомов/осложнений. Об обострении имевшегося ранее заболевания следует думать, если больному требуется назначение новых или дополнительных сопутствующих препаратов или немедикаментозных методов лечения по поводу этого заболевания во время исследования. Отсутствие клинического эффекта или недостаточный клинический эффект лечения, терапевтический эффект или фармакологическое действие не

следует регистрировать как нежелательное явление. Специалист должен различать обострение имевшегося ранее заболевания и недостаточный терапевтический эффект.

В качестве нежелательных явлений необходимо также регистрировать результаты объективных методов исследования (например, изменения на ЭКГ, отклонения лабораторных показателей от нормы), которые приводят к изменению дозы исследуемого препарата или его отмене или требуют вмешательства или диагностического обследования с целью оценки риска для пациента. Нежелательными явлениями считают также клинически значимые изменения показателей физикального обследования.

Исследователь должен проконтролировать течение всех нежелательных явлений и собрать необходимую информацию, чтобы оценить исход и определить, отвечают ли они критериям серьезного нежелательного явления, о которых необходимо немедленно уведомить компанию производителя препарата или уполномоченного ее представителя. При появлении любых нежелательных явлений специалист должен собрать информацию, необходимую для определения их причины (т.е. исследуемый препарат или другие заболевания). Врач должен оценить причину нежелательного явления и зафиксировать свое мнение в индивидуальной регистрационной карте. После отмены препарата наблюдение за нежелательным явлением необходимо в том случае, если само явление или его последствия сохраняются. Больного необходимо наблюдать до тех пор, пока нежелательное явление или его последствия не исчезнут или не стабилизируются на уровне, приемлемом для специалиста и клинического монитора заказчика или уполномоченного его представителя.

Серьезные нежелательные явления

Серьезное нежелательное явление - это любое нежелательное явление, возникающее при применении препарата в любой дозе, если оно:

- приводит к смерти;
- угрожает жизни;
- приводит к госпитализации больного или увеличению длительности его пребывания в стационаре;
- приводит к стойкой или выраженной инвалидизации.

Важные медицинские явления, которые не приводят к смерти, не угрожают жизни и не требуют госпитализации, могут быть расценены как серьезные нежелательные явления, если, по мнению врача, они могут создать угрозу для больного и потребовать медицинского или хирургического

вмешательства с целью предупреждения одного из исходов, перечисленных в определении. Примерами таких медицинских явлений могут служить аллергический бронхоспазм, потребовавший интенсивной терапии в кабинете неотложной помощи или в домашних условиях, или судороги, которые не потребовали госпитализации, или развитие зависимости от препарата или злоупотребление им.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи - медицинская помощь в рамках клинической апробации;
 условия – стационарно;
 форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

| Наименование | Кратность |
|--|-----------|
| Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный | 1 |
| Прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога первичный | 1 |
| Прием (осмотр, консультация) врача – уролога первичный | 1 |
| Общий (клинический) анализ крови | 1 |
| Анализ крови биохимический общетерапевтический | 1 |
| КЩС (анализ кислотно-щелочного состояния) | 2 |
| Анализ мочи общий | 2 |
| Ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы и мошонки. | 2 |
| Цистография | 1 |
| Внутривенная урография | 1 |
| Радиоизотопное исследование почек (статическое) | 1 |
| Бактериологический посев мочи | 1 |
| Взятие крови из пальца | 2 |
| Взятие крови из вены | 1 |
| Катетеризация периферической вены | 1 |
| Масочный наркоз 2 ASA | 1 |
| Внутривенное вливание (капельное) | 5 |
| Внутривенное вливание (струйное) | 5 |
| Анализ крови на гемостаз | 1 |
| Определение основных групп крови (ABO) | 1 |

| | |
|--|---|
| Определение резус-принадлежности | 1 |
| Интероперационный BIS (Биспектральный индекс) мониторинг | 1 |
| Интероперационный ЭКГ-мониторинг | 1 |
| Измерение показателей церебральной оксигенации | 2 |
| Ежедневный осмотр врачом урологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара | 5 |
| Предоперационный осмотр врача-анестезиолога повторный | 1 |
| Наблюдение врача-анестезиолога в раннем послеоперационном периоде (в течение 2х часов) | 1 |

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

| Наименование | Способ введения | Частота приема | Продолжительность приема | Количество | Дозировка |
|---|-----------------|----------------|-------------------------------|------------|---------------------------------|
| Ксенон | Ингаляционный | 1 | Весь интероперационный период | 10л | В средних возрастных дозировках |
| Цефтриаксон, пор. д/р-ра для в/в и в/м введения, 1 г. | в/в, в/м | 5 | 5 дней | 5 | В средних возрастных дозировках |
| NaCl 0.9% р-р д/инъекций 200мл | в/в | 5 | 5 дней | 5 | В средних возрастных дозировках |
| Парацетамол, р-р д/инфузий, 10 мг/мл, 100 мл | 1 | 1-2 | 1-2 | 1-2 | В средних возрастных дозировках |

Наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приёма, объем используемого продукта питания:

Нет

Перечень используемых биологических материалов:

Нет

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

| Наименование | Кол-во | Ед. изм. |
|---|---------------|-----------------|
| Шприц медицинский инъекционный однократного применения 2мл | 5 | шт. |
| Шприц медицинский инъекционный однократного применения 5мл | 5 | шт. |
| Система (устройство) для внутривенных вливаний одноразовая | 5 | шт. |
| Бинт марлевый | 1 | шт. |
| Салфетка стерильная | 30 | шт. |
| Перчатки хирургические однократного применения | 5 | шт. |
| Комплект стерильного хирургического белья универсальный одноразовый | 1 | шт. |
| Одноразовый стерильный хирургический халат | 2 | шт. |
| Шапка одноразовая хирургическая | 10 | шт. |
| Маска одноразовая хирургическая | 10 | шт. |
| Бахилы одноразовые хирургические | 10 | пара |
| Катетер Нелатон | 1 | шт. |
| Кислородная маска с мешком дыхательным | 1 | шт. |
| Коннектор гибкий, угловой | 1 | шт. |
| Контур дыхательный (одноразовый) | 1 | шт. |
| Салфетки спиртовые для обработки места инъекции | 1 | шт. |
| Катетер для внутривенных вливаний однократного применения | 1 | шт. |
| Набор для коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса | 1 | шт. |

| | | |
|---|---|-----|
| Катетер мочевого Фолея | 1 | шт. |
| Мочеприемник одноразовый стерильный | 2 | шт. |
| Анестезирующий гель для облегчения введения трубок и катетеров | 1 | шт. |
| Набор стента мочеточникового универсального | 1 | шт. |
| Медицинский синтетический объемобразующий гель для коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса . | 1 | шт. |
| Одноразовые электроды для интероперационного ЭКГ-мониторинга | 3 | шт. |
| Сенсор одноразовый к BIS монитору глубины наркоза | 1 | шт. |
| Абсорбент (натронная известь) | 1 | шт. |

и иное:

нет

VII. Оценка эффективности метода

19.Перечень показателей эффективности.

Оценка течения анестезии производится по контрольным параметрам:

1. Достижение достаточной глубины анестезии для возможности проведения оперативного вмешательства: а) клиническая оценка (время, затраченное на индукцию, зрачковые и глазодвигательные реакции, двигательное возбуждение, отсутствие реакций на различные раздражители и проч.) б) мониторинг глубины анестезии с помощью интерпретации спонтанной электрической активности (BIS-мониторинг) головного мозга.

2.Стабильность основных показателей жизнедеятельности организма на разных стадиях наркоза:

а) функции дыхания: минутный объем дыхания (МОД); дыхательный объем (ДО); частота дыханий в минуту (ЧД).

б) газометрия: измерение концентрации ксенона, кислорода и углекислого газа на вдохе и выдохе (F_i и E_t анестетика, O_2 , CO_2); насыщение кислородом гемоглобина в артериальной крови (SpO_2);

в) гемодинамический мониторинг: ЭКГ-мониторинг с анализом аритмий; неинвазивное определение АД сист., диаст., ср., ЧСС.

г) оценка кислородного статуса головного мозга методом церебральной оксиметрии, в пред-, интера- и постоперационном периоде.

3. Стабильность показателей кислотно-щелочного состояния (КЩС) газов

крови (парциальное давление кислорода в крови; парциальное давление углекислого газа в крови; концентрация общего гемоглобина в крови; фракция оксигемоглобина; фракция карбоксигемоглобина; фракция метгемоглобина; отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов H^+ ; концентрация ионов калия, кальция, хлора, натрия, глюкозы, лактата.) - анализ берется до наркоза и через два часа после.

4. Скорость пробуждения от момента отключения ингаляции ксенона до появления первых признаков сознания.

5. Время от момента отключения ингаляции ксенона до полного восстановления сознания.

Оценка уровня сознания в период пробуждения и восстановления психомоторных функций будет осуществляться с помощью теста Bidway:

Таблица - Тест по Bidway (исчезновение послеоперационной сонливости и восстановление ориентированности) для детей старшего возраста.

| Баллы | Определение |
|-------|---|
| 4 | пациент не отвечает на болевую стимуляцию и словесную команду |
| 3 | пациент реагирует на болевую стимуляцию, но не вступает в контакт |
| 2 | пациент отвечает на словесную команду, но не ориентируется в пространстве и времени |
| 1 | пациент отвечает на все формы стимуляции, хорошо ориентируется во времени и пространстве, но чувствует сонливость |
| 0 | пациент хорошо ориентируется в пространстве и времени, сонливость отсутствует |

Таблица - Тест по Bidway (исчезновение послеоперационной сонливости и восстановление ориентированности) для детей младшего возраста или пациентов с сопутствующей тяжелой неврологической патологией (не способные вступать в контакт).

| Баллы | Определение |
|-------|---|
| 4 | пациент не отвечает на болевую стимуляцию |
| 3 | двигательная реакция на боль |
| 2 | крик, беспокойство |
| 1 | Сонливость |
| 0 | сонливость отсутствует |

- в) контроль осложнений при анестезии;
- г) изучение ранних когнитивных дисфункций.

В предстоящем исследовании предполагается оценить влияние ксенона на ЦНС и провести анализ послеоперационных нарушений когнитивных функций.

- Свойства внимания

Для детей школьного возраста будут использованы тесты с таблицами Шульте. Для проведения теста необходимо пять таблиц размером 50x50 см с написанными на них в беспорядке числами от 1 до 25. На каждой из пяти таблиц числа расположены по-разному.

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 21 | 12 | 7 | 1 | 20 |
| 6 | 15 | 17 | 3 | 18 |
| 19 | 4 | 8 | 25 | 13 |
| 24 | 2 | 22 | 10 | 5 |
| 9 | 14 | 11 | 23 | 16 |

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 9 | 5 | 11 | 23 | 20 |
| 14 | 25 | 17 | 19 | 13 |
| 3 | 21 | 7 | 16 | 1 |
| 18 | 12 | 6 | 24 | 4 |
| 88 | 15 | 10 | 2 | 22 |

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 14 | 18 | 7 | 24 | 21 |
| 22 | 1 | 10 | 9 | 6 |
| 16 | 5 | 8 | 20 | 11 |
| 23 | 2 | 25 | 3 | 15 |
| 19 | 13 | 17 | 12 | 4 |

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 22 | 25 | 7 | 21 | 11 |
| 6 | 2 | 10 | 3 | 23 |
| 17 | 12 | 16 | 5 | 18 |
| 1 | 15 | 20 | 9 | 24 |
| 19 | 13 | 4 | 14 | 8 |

| | | | | |
|----|----|----|----|----|
| 5 | 14 | 12 | 23 | 2 |
| 16 | 25 | 7 | 24 | 13 |
| 11 | 3 | 20 | 4 | 18 |
| 8 | 10 | 19 | 22 | 1 |
| 21 | 15 | 9 | 17 | 6 |

Пример таблиц Шульте для отыскивания чисел

Пациенту показывают таблицу и предлагают называть вслух все числа по порядку от 1 до 25. Пока пациент показывает и называет числа, необходимо следить за правильностью его действий, а когда больной называет число

заканчивается, проставить ее номер. При этом фиксируется время, за которое испытуемый прослеживает каждые 5 линий по порядку (с 1 по 5, с 6 по 10 и т.д.), что даст возможность судить о влиянии утомления на выполнение задания. Бланк протокола исследования такой же, как для таблиц Шульте.

- Память

Для детей от 7 до 18 лет будет использован тест «10 слов» - запоминание 10 односложных слов. Пациенту предлагают на слух запомнить 10 односложных слов. При интерпретации результатов подсчитывается количество правильно воспроизведённых слов при каждом повторе. Возможно использование вариантов этого теста: заучивание пяти (в 3 года) и семи (от 4 лет) не связанных по смыслу слов за 3 предъявления.

Для детей от 3 до 7 лет, аналогичный тест на запоминание зрительных образов и парных картинок. При создании набора изображений за основу были взяты десять символических изображений человеческих поз. Испытуемому предъявляют десять тестовых рисунков в случайном порядке. Испытуемый должен ответить «да», если считает, что предъявляемый вариант находился в числе десяти основных тестовых рисунков. Оцениваются правильность ответов, время каждого ответа, а также показатели эффективности запоминания.

- Процессы мышления

Тест на исключение и классификацию предметов. Пациенту предлагают классифицировать карточки с изображением животных, растений и предметов. Также испытуемому предлагается из 4 предметов исключить один предмет, который не подходит к остальным, сходным родовым понятием.

Для оценки процессов мышления детей с неврологическими нарушениями будет использован тест Равена. Тест заключается в выборе соответствующего кусочка рисунка, среди предложенных вариантов. Тест имеет несколько уровней сложности для детей разного возраста и разной степени неврологических нарушений.

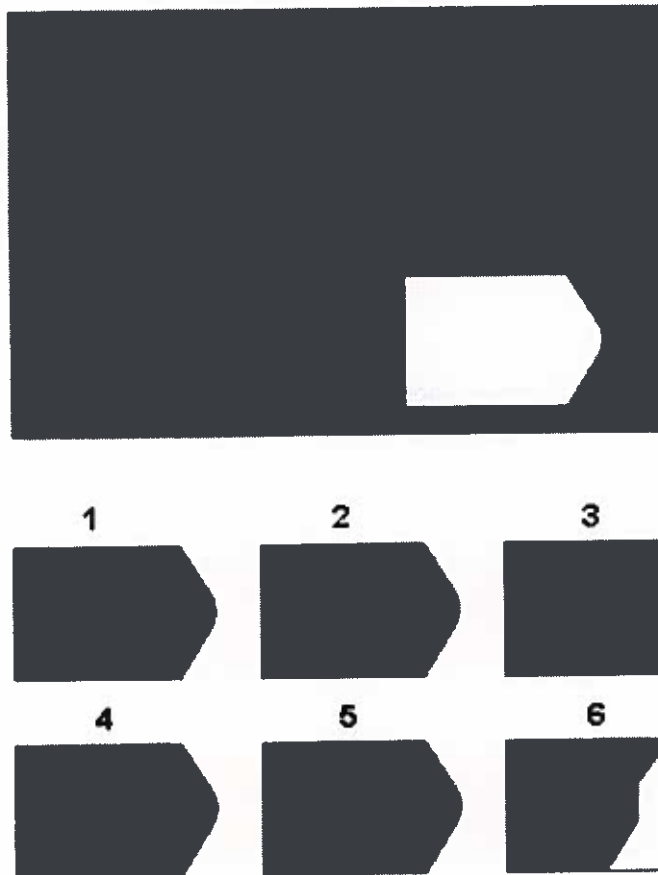


Рис. Пример карточки теста Равена

При невозможности объективной оценки когнитивных функций у детей младшего возраста (до 3-х лет), или детей с неврологическими патологиями, допускается анализировать состояние детей путем опроса родителей.

При интегральной оценке когнитивных функций в послеоперационном периоде, наличие ПОКД у детей должно быть верифицировано по ухудшению двух и более количественных показателей НРТ, отличающихся не менее чем на $(\pm)SD$ по сравнению с дооперационными значениями.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

а) Адекватность послеоперационного обезболивания

Для оценки боли в послеоперационном периоде будет использована объективная шкала боли (OPS).

Таблица – Объективная шкала боли (OPS)

| Признак | Описание | Балл |
|------------------|---|------|
| Систолическое АД | Повышается < 20% от предоперационного | 0 |
| | Повышается на 20 - 30% от предоперационного | 1 |
| | Повышается > 30% от предоперационного | 2 |
| Плач | Не плачет | 0 |
| | Соответствует возрасту и воспитанию | 1 |
| | Не соответствует возрасту и воспитанию | 2 |
| Движение | Расслаблен | 0 |
| | Беспокойный, постоянно двигается в постели | 1 |
| | Беспорядочные («дикие») движения | 2 |
| Возбуждение | Спит или спокоен | 0 |
| | Слегка возбужден, быстро успокаивается | 1 |
| | Возбужден, не успокаивается | 2 |
| Вербализация | Спит | 0 |
| | Не предъявляет жалобы на боль | 0 |
| | Не может локализовать боль | 1 |
| | Локализует боль | 2 |

В OPS оцениваются артериальное давление (1), крик (2), движение (3), возбуждение (4) и вербализация (5). Каждый параметр оценивается в баллах от 0 до 2. Особенность данного метода в том, что он включает оценку состояния сердечно-сосудистой системы как фактора боли в послеоперационном периоде.

Для детей малого возраста при невозможности получить достоверные данные (например, наличие сопутствующей неврологической патологии) по объективной шкале боли OPS, допускается использовать шкалу CHEOPS, включающую в себя следующие категории: крик (1), гримаса (2), вербальный ответ (3), тонус мышц спины (4), активность в ответ на прикасание к хирургической ране (5) и движения ног.

Таблица - Шкала оценки послеоперационной боли у детей CHEOPS

| Признак | Описание | Балл |
|---------|-----------|------|
| Плач | Не плачет | 1 |
| | Стон | 2 |
| | Плач | 2 |

| | | |
|--|--|---|
| | Крик | 3 |
| Лицо | Улыбка | 0 |
| | Спокоен | 1 |
| | Гримаса | 2 |
| Вербальный ответ | Положительный | 0 |
| | Отсутствует | 1 |
| | Жалобы на дискомфорт | 1 |
| | Жалобы на боль и другие жалобы | 2 |
| Тонус мышц спины | Нормальный | 1 |
| | Переменный | 2 |
| | Высокий | 2 |
| | Дрожь | 2 |
| | Вертикальный (прямой) | 2 |
| | Ограниченный | 2 |
| Активность в ответ на прикосновение к хирургической ране | Ребенок не реагирует | 1 |
| | Ребенок тянется к ране но не касается ее | 2 |
| | Прикасается к ране | 2 |
| | Руки ребенка ограничены в движениях | 2 |
| Движение ног | Нейтральные | 1 |
| | Сучит ногами | 2 |
| | Напряжение | 2 |
| | Стоит на коленях или согнувшись | 2 |
| | Сдержанные | 2 |

Критерием показателя эффективности послеоперационного обезболивания по данным шкалам является минимальное количество баллов.

б) Длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии

Производится оценка времени, которое пациент должен находиться в отделении реанимации после оперативного вмешательства. В качестве сравнения используется время нахождения пациента в реанимации во время подобного оперативного вмешательства, при использовании ингаляционных анестетиков, традиционно применяемых в соответствующем медицинском учреждении, для данного типа оперативного вмешательства.

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

Сроки оценки параметров не более двух месяцев после завершения протокола последним пациентом. На каждого больного, включённого в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителе. Анализ параметров эффективности проводится с помощью соответствующих статистических и математических подходов.

VIII. Статистика

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

Полученные данные будут обработаны с использованием методов вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ для статистического анализа: «Excel» и «Statistica». Проверку нормальности распределения данных будет оцениваться с помощью теста Шапиро-Уилка при $n \leq 50$. Для нормально распределенных данных будет вычисляться среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), ошибку среднего (m). Для непараметрических данных будет вычисляться медиана (Md) и 25-й и 75-й процентиля. Корреляционный анализ будет включать в себя методы Спирмена и Пирсона. Разницу между сравниваемыми величинами будет считаться достоверной при $p \leq 0,05$.

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.

В рамках клинической апробации планируется пролечить 300 детей с патологией пузырно-мочеточникового и уретро-везикулярного сегментов мочевыделительной системы в течение 2х лет. Из них 150 человек в 2018 году, 150 человек 2019 году.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

При расчете объемов финансирования учитывались фактические расходы на оказание данной медицинской услуги, включая в том числе:

расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, расходы на приобретение лекарственных средств, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации, общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества) и дополненная расходами, связанными с протоколом клинической апробации в соответствии с приказом Министерства здравоохранения российской Федерации от 13.08.2015 №113

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

Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации: «Метод сбалансированной общей анестезии с применением ксенона (ASA-II-III) у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы, при эндоскопических хирургических вмешательствах, разной степени сложности».

| Наименование расходов | Сумма (руб.) |
|--|-----------------------------|
| 1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, включая научных сотрудников, принимающих участие в реализации протокола | 54 600 руб. 00 коп. |
| 2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, лечебного питания, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках протокола клинической апробации | 68 640 руб. 00 коп. |
| 3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации | 14 040 руб. 00 коп. |
| 4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации) | 18 720 руб. 00 коп. |
| 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 | 13 665 руб. 60 коп. |
| ИТОГО: | 156 000 руб. 00 коп. |

Общая стоимость апробации (300 чел.) – 46 800 000 руб. 00 коп. , в том числе с разбивкой по годам:

2018 г. (150 чел) – 23 400 000 руб. 00 коп.;

2019 г. (150 чел.) – 23 400 000 руб. 00 коп.

Директор

А.А.Баранов

Индивидуальная Регистрационная Карта

Метод сбалансированной общей анестезии с применением ксенона (ASA-II-III) у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы при эндоскопических хирургических вмешательствах разной степени сложности

Номер пациента ____

Дата рождения ____

Инициалы пациента ____

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

__ - __ - __

Схема осмотров и процедур при госпитализации

| | |
|---|----------|
| | |
| Количество госпитализаций | 1 |
| Сбор анамнеза | 1 |
| Оценка сопутствующей патологии | 2 |
| Оценка критериев включения/исключения | 2 |
| Оценка анестезиологического риска (ASA) | 2 |
| Основные показатели жизнедеятельности организма | 3 |
| Основные показатели жизнедеятельности организма ¹ | 1 |
| Физикальное обследование | 4 |
| Лабораторные исследования (клиническая биохимия, клинический анализ крови, КЩС) | 2 |
| Оценка когнитивного статуса | 2 |
| Время пробуждения | 1 |
| Время полного восстановления сознания | 1 |
| Интероперационная анальгезия | 1 |
| Послеоперационная анальгезия | 1 |

¹. С добавлением: ЭКГ-мониторинга, функции дыхания: минутный объем дыхания (МОД); дыхательный объем (ДО); газометрия: измерение концентрации препарата, кислорода и углекислого газа на вдохе и выдохе (Fi и Et анестетика, O₂, CO₂)

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _
_ - _ _

Дата рождения: _ _ - _ _

Визит первичный

Демографические данные

Дата рождения: ____/____/____ (ДД.ММ.ГГГГ)

Этническая принадлежность / Раса

Белая Черная Латиноамериканская

Азиатская Другая,
пожалуйста, укажите какая: _____

Поступление для хирургического вмешательства

Дата обследования ____/____/____ (ДД.ММ.ГГГГ)

Информированное согласие

Информированное согласие подписано Да / Нет

Дата подписания ____/____/____ (ДД.ММ.ГГГГ)

Пол: Мужской / Женский

Отвечает пациент всем критериям включения? Да Нет

Критерии включения:

Да Нет

- 1) дети с 1 до 18 лет;
- 2) наличие информированного согласия родителей или опекунов;
- 3) анестезиологический риск I-III ASA.
- 4) дети с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы и органов репродуктивной системы, нуждающиеся в проведение планового эндоскопического оперативного вмешательства.

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _ - _ _

_ - _ _ - _ _

- 5) отсутствие на момент проведения оперативного вмешательства: острых заболеваний дыхательных путей; острых инфекционных заболеваний; состояния после вакцинации (менее 10-14 дней); гипертермия неясной природы.

Критерии невключения:

- | Да | Нет | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1) Возраст детей до 1 года |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2) Отсутствие информационного согласия родителей или опекунов пациента |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3) Анестезиологический риск IV- VI ASA |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4) Дети с патологией сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации с фракцией выброса (ФВ) менее 40% по данным УЗИ сердца |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5) Кислородазависимые пациенты, нуждающиеся в постоянной инсуффляции кислорода. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6) Экстренные оперативные вмешательства. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 7) Пациенты, принимавшие участие в испытаниях других лекарственных препаратов в течение предшествующих 30 дней (или 5 периодов полувыведения испытуемого лекарства, если этот срок превышает 30 дней). |

Критерии исключения пациентов из клинической апробации:

- | Да | Нет | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1) Ухудшение течения основного заболевания или возникновение жизнеугрожающих состояний, требующих отмены или изменения сроков проведения оперативного вмешательства. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2) Появления признаков индивидуальной непереносимости ксенона, или выявление аллергических реакций к ксенону |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3) При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников клинической апробации |

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ -

_ - _ _

- 4) Серьёзные сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации
- 5) Социальные причины или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований, в том числе отказ больного в процессе клинической апробации.

Анамнез жизни:

Анамнез заболевания:

Анестезиологический анамнез:

Диагноз основной:

Диагнозы сопутствующие:

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _ - _ _

_ - _ _ - _ _

Основные показатели жизнедеятельности организма:

Вес _ _ _ _ , _ кг

Рост, _ _ _ _ , _ см

Артериальное давление _ _ _ _ / _ _ _ _ мм.рт.ст

Частота сердечных сокращений _ _ _ _ / мин

Температура тела _ _ _ _ , _ ° С

Частота дыхания _ _ _ _ / мин

Осмотр по органам и системам

| Органы и системы | Оценка состояния | | Комментарии/особенности |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Общее состояние | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | средней степени тяжести | <input type="checkbox"/> | |
| | тяжелое | <input type="checkbox"/> | |
| Кожные покровы и видимые слизистые | физиологической окраски | <input type="checkbox"/> | |
| | бледно-розовые, чистые | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные отечные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные, мраморные | <input type="checkbox"/> | |
| | цианотичные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные с землистым оттенком | <input type="checkbox"/> | |
| | иктеричные | <input type="checkbox"/> | |
| | розовые, сухие | <input type="checkbox"/> | |

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____
 __ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

| | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------|--|
| Дыхание через нос | смуглые | <input type="checkbox"/> | |
| | свободное | <input type="checkbox"/> | |
| | затруднено | <input type="checkbox"/> | |
| Лимфатические узлы | не увеличены | <input type="checkbox"/> | |
| | увеличены (указать какие) | <input type="checkbox"/> | |
| | болезненные при пальпации | <input type="checkbox"/> | |
| | спаенные с окружающими тканями | <input type="checkbox"/> | |
| Дыхательная система | | | |
| грудная клетка | визуально не изменены | <input type="checkbox"/> | |
| | деформация грудной клетки (указать какая) | <input type="checkbox"/> | |
| аускультативно в легких | везикулярное | <input type="checkbox"/> | |
| | пуэрильное | <input type="checkbox"/> | |
| | жесткое | <input type="checkbox"/> | |
| хрипы | не выслушиваются | <input type="checkbox"/> | |
| | выслушиваются (указать какие) | <input type="checkbox"/> | |
| дыхание проводится | равномерно с обеих сторон | <input type="checkbox"/> | |
| | ослаблено справа | <input type="checkbox"/> | |
| | ослаблено слева | <input type="checkbox"/> | |
| | ослаблено в нижних отделах | <input type="checkbox"/> | |
| Сердечно-сосудистая система | | | |
| визуально область сердца | не изменена | <input type="checkbox"/> | |
| | изменена (уточнить как) | <input type="checkbox"/> | |
| тоны сердца | ясные | <input type="checkbox"/> | |
| | приглушены | <input type="checkbox"/> | |

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _ - _ _

| | | | |
|---------------------------------------|---|--------------------------|--|
| | глухие | <input type="checkbox"/> | |
| | ритмичные | <input type="checkbox"/> | |
| | аритмичные | <input type="checkbox"/> | |
| шумы | не выслушиваются | <input type="checkbox"/> | |
| | выслушиваются (уточнить где и какие) | <input type="checkbox"/> | |
| наполнение пульса | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | сниженное | <input type="checkbox"/> | |
| | нитевидное | <input type="checkbox"/> | |
| напряжение пульса | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | мягкое | <input type="checkbox"/> | |
| Пищеварительная система | | | |
| живот | обычной форма | <input type="checkbox"/> | |
| | увеличен в размерах | <input type="checkbox"/> | |
| | вздут | <input type="checkbox"/> | |
| при пальпации | мыгкий | <input type="checkbox"/> | |
| | напряженный | <input type="checkbox"/> | |
| | болезненный | <input type="checkbox"/> | |
| печень | безболезненный | <input type="checkbox"/> | |
| | не пальпируется | <input type="checkbox"/> | |
| | у края реберной дуги | <input type="checkbox"/> | |
| селезенка | увеличена (указать на сколько) | <input type="checkbox"/> | |
| | не пальпируется | <input type="checkbox"/> | |
| | у края реберной дуги | <input type="checkbox"/> | |
| увеличена (указать на сколько) | | <input type="checkbox"/> | |
| | | <input type="checkbox"/> | |
| | | <input type="checkbox"/> | |
| Мочевыделительная система | | | |
| мочепускание | свободное | <input type="checkbox"/> | |
| | по уретральному катетеру | <input type="checkbox"/> | |
| диурез | не учитывался | <input type="checkbox"/> | |
| | адекватный | <input type="checkbox"/> | |
| | олигоурия | <input type="checkbox"/> | |
| | анурия | <input type="checkbox"/> | |

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _

_ - _ _

Оценка анестезиологического риска:

(Шкала оценки состояния пациента ASA (American Association of Anaesthetists)

- I Нормальные здоровые пациенты
- II Пациенты с умеренно выраженными системными заболеваниями
- III Пациенты с выраженными системными заболеваниями
- IV Пациенты с тяжелыми системными заболеваниями, которые в настоящий момент носят жизнеугрожающий характер
- V Терминальные больные с ожидаемым смертельным исходом в течении 24 часов с операцией или без нее
- E Экстренное вмешательство

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - _____
____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Осмотр повторный (предоперационный)

Основные показатели жизнедеятельности организма:

Вес _____, кг

Рост, _____, см

Артериальное давление (сидя) _____ / _____ мм.рт.ст

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, °С

Частота дыхания _____ / мин

Осмотр по органам и системам (предоперационный)

| Органы и системы | Оценка состояния | | Комментарии/особенности |
|------------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Общее состояние | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | средней степени тяжести | <input type="checkbox"/> | |
| | тяжелое | <input type="checkbox"/> | |
| Кожные покровы и видимые слизистые | физиологической окраски | <input type="checkbox"/> | |
| | бледно-розовые, чистые | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные отечные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные, мраморные | <input type="checkbox"/> | |
| | цианотичные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные с землистым оттенком | <input type="checkbox"/> | |
| | иктеричные | <input type="checkbox"/> | |
| | розовые, сухие | <input type="checkbox"/> | |
| | смуглые | <input type="checkbox"/> | |
| Дыхание через нос | свободное | <input type="checkbox"/> | |
| | затруднено | <input type="checkbox"/> | |
| Лимфатические узлы | не увеличены | <input type="checkbox"/> | |
| | увеличены (указать какие) | <input type="checkbox"/> | |
| | болезненные при пальпации | <input type="checkbox"/> | |
| | спаенные с | <input type="checkbox"/> | |

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ -

_ - _ _

| | | | |
|--|--|--|--|
| | о к р у ж а ю щ и м и т к а н я м и | | |
|--|--|--|--|

Осмотр 2 (предоперационный)

№ пациента _ _ _ _

Дата осмотра: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _ - _ _ _ _

| ДЕХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА | | |
|-------------------------------------|---|--------------------------|
| грудная клетка | визуально не уменьшены | <input type="checkbox"/> |
| | деформация грудной клетки (указать какая) | <input type="checkbox"/> |
| аускультативно в легких | везикулярное | <input type="checkbox"/> |
| | пуэрильное | <input type="checkbox"/> |
| | жесткое | <input type="checkbox"/> |
| хрипы | не выслушиваются | <input type="checkbox"/> |
| | выслушиваются (указать какие) | <input type="checkbox"/> |
| дыхание проводится | равномерно с обеих сторон | <input type="checkbox"/> |
| | ослаблено справа | <input type="checkbox"/> |
| | ослаблено слева | <input type="checkbox"/> |
| | ослаблено в нижних отделах | <input type="checkbox"/> |
| СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА | | |
| визуально область сердца | не изменена | <input type="checkbox"/> |
| | изменена (уточнить как) | <input type="checkbox"/> |
| тоны сердца | ясные | <input type="checkbox"/> |
| | приглушены | <input type="checkbox"/> |
| | глухие | <input type="checkbox"/> |
| | ритмичные | <input type="checkbox"/> |
| | аритмичные | <input type="checkbox"/> |
| шумы | не выслушиваются | <input type="checkbox"/> |
| | выслушиваются (уточнить где и какие) | <input type="checkbox"/> |
| наполнение пульса | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> |
| | сниженное | <input type="checkbox"/> |
| | нитевидное | <input type="checkbox"/> |
| напряжение пульса | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> |
| | мягкое | <input type="checkbox"/> |
| ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА | | |
| живот | обычной форма | <input type="checkbox"/> |

Осмотр 2 (предоперационный)

№ пациента _____

Дата осмотра: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

| | | |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | увеличен в размерах | <input type="checkbox"/> |
| | вздут | <input type="checkbox"/> |
| при пальпации | мягкий | <input type="checkbox"/> |
| | напряженный | <input type="checkbox"/> |
| | болезненный | <input type="checkbox"/> |
| | безболезненный | <input type="checkbox"/> |
| печень | не пальпируется | <input type="checkbox"/> |
| | у края реберной дуги | <input type="checkbox"/> |
| | увеличена (указать на сколько) | <input type="checkbox"/> |
| селезенка | не пальпируется | <input type="checkbox"/> |
| | у края реберной дуги | <input type="checkbox"/> |
| | увеличена (указать на сколько) | <input type="checkbox"/> |
| МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА | | |
| мочепускание | свободное | <input type="checkbox"/> |
| | по уретральному катетеру | <input type="checkbox"/> |
| диурез | не учитывался | <input type="checkbox"/> |
| | адекватный | <input type="checkbox"/> |
| | олигоурия | <input type="checkbox"/> |
| | анурия | <input type="checkbox"/> |

Показатели церебральной оксигенации:

Выполнено ___ Да Нет

| Полушарие | rSO ₂ % |
|-----------|--------------------|
| Левое | |
| Правое | |

Осмотр 2 (предоперационный)

№ пациента _ _ _ _

Дата осмотра: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Лабораторные исследования:Выполнены ___ Да Нет

Дата исследования: _ _ - _ _ - _ _ _ _

| Гематология | Результат | Единицы измерения | Референтные значения | Оценка |
|-------------------------------|-----------|---------------------|----------------------|--------|
| Гемоглобин | | г/л | 120 - 145 | |
| Лейкоциты | | 10 ⁹ /л | 5,6 - 11,5 | |
| Эритроциты | | 10 ¹² /л | 4 - 5,2 | |
| Гематокрит | | % | 35 - 45 | |
| Тромбоциты | | 10 ⁹ /л | 150 - 440 | |
| Лимфоциты | | % | 31 - 53 | |
| Моноциты | | % | 4 - 8 | |
| Нейтрофилы | | % | 43 - 65 | |
| Эозинофилы | | % | 1 - 5 | |
| Базофилы | | % | 0 - 0,5 | |
| Лимфоциты | | 10 ⁹ /л | 1,5 - 6,8 | |
| Моноциты | | 10 ⁹ /л | 0,38 - 1,26 | |
| Нейтрофилы | | 10 ⁹ /л | 1,8 - 8 | |
| Эозинофилы | | 10 ⁹ /л | 0,1 - 0,6 | |
| Базофилы | | 10 ⁹ /л | 0,04 - 0,2 | |
| СОЭ | | мм/час | 2 - 20 | |
| Группа крови, резус-фактор | | | | |
| Время кровотечения по Дукке | | мин | 0 - 2 | |
| Время свёртывания по Моравицу | | мин | 0 - 5 | |

Осмотр 2 (предоперационный)

№ пациента _____

Дата осмотра: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Выполнены ____ Да Нет

Дата исследования: ____ - ____ - ____

| Клиническая биохимия | Результат | Единицы измерения | Референтные значения | Оценка |
|----------------------|-----------|-------------------|----------------------|--------|
| АЛТ | | Ед/л | <40 | |
| АСТ | | Ед/л | <42 | |
| Белок общий | | г/л | 60 - 80 | |
| Билирубин общий | | мкмоль/л | 3,7 - 20,5 | |
| Билирубин прямой | | мкмоль/л | <5,1 | |
| Глюкоза | | ммоль/л | 3,3 - 5,5 | |
| Креатинин | | мкмоль/л | 27 - 62 | |
| Мочевина | | ммоль/л | 1,8 - 6,4 | |
| Мочевая кислота | | мкмоль/л | 120 - 320 | |
| Калий | | ммоль/л | 3,4 - 5 | |
| Натрий | | ммоль/л | 134 - 145 | |
| Хлориды | | ммоль/л | 96 - 110 | |
| Железо | | мкмоль/л | 9 - 21,5 | |
| Кортизол | | нмоль/л | 36,9 - 409,7 | |

Осмотр 2 (предоперационный)

№ пациента _____

Дата осмотра: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Выполнены ____ Да Нет

Дата исследования: ____ - ____ - ____

| Анализ мочи | Результат | Единицы измерения | Референтные значения | Оценка |
|--------------------------|-----------|-------------------|----------------------|--------|
| Слизь | | /мкл | 0 - 0,6 | |
| Удельная плотность | | ◇ | 1,002 - 1,025 | |
| Реакция мочи | | ◇ | 5,5 - 7 | |
| Лейкоциты | | клеток/мкл | | |
| Глюкоза | | ммоль/л | 0 | |
| Кетоновые тела | | ммоль/л | 0 | |
| Уробилиноген | | мкмоль/л | 0 | |
| Билирубин | | мкмоль/л | 0 | |
| Эритроциты | | клеток/мкл | 0-5 | |
| Белок (тест-полоска) | | г/л | 0 - 0,03 | |
| Эритроциты | | клеток/мкл | 0 - 17 | |
| Эритроциты в поле зрения | | в п.з. | 0,1 - 3 | |
| Лейкоциты | | клеток/мкл | 0 - 17,5 | |
| Лейкоциты в поле зрения | | в п.з. | 0 - 4 | |
| Плоский эпителий | | /мкл | 0 - 39,6 | |
| Цилиндры | | /мкл | 0 - 5 | |
| Бактерии | | /мкл | 0 - 60 | |

Выполнены ____ Да Нет

Дата исследования: ____ - ____ - ____

| КЩС показатели | Результат | Единицы измерения | Референтные значения | Оценка |
|------------------|-----------|-------------------|----------------------|--------|
| pH | | | 7.35 - 7.45 | |
| pCO ₂ | | mmHg | 35.0 - 48.0 | |
| pO ₂ | | mmHg | 83.0 - 108.0 | |
| HCO ₃ | | mmol/L | 22 - 26 | |

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

____ - ____

| | | | | |
|--------|--|--------|----------|--|
| BE | | mmol/L | -2 - +2 | |
| Лактат | | mmol/L | 0.5 -1.6 | |

Заполнение опросников и шкал

Тест на свойства внимания (_____)
Укажите какой тест использовался

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Тест на память (_____)
Укажите какой тест использовался

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Тест на процессы мышления (_____)
Укажите какой тест использовался

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Опрос родителей. Общее неврологическое состояние ребенка

(_____)
Укажите какой метод использовался

Оценено: Да / Нет

Замечания:

Комментарии к визиту

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _ - _ _

_ - _ _

Проведение ингаляционной анестезии.

Основные показатели жизнедеятельности (исходные):

Артериальное давление _____ / _____ мм.рт.ст

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, _ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ ___ %

Концентрация CO₂ ___ %

Индукция:

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, _ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ ___ %

Концентрация CO₂ ___ %

Время затраченное на индукцию _____ / мин

Севоран ___ Об %

Кислород ___ % скорость _____ л/мин

BIS индекс ___ ЕД

Денитрогенизация:

Артериальное давление _____ / _____ мм.рт.ст

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, _ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ ___ %

Концентрация CO₂ ___ %

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____
____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Насыщение:

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, ____ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ _____ %

Концентрация CO₂ _____ %

ЛС ксенон _____ %

Кислород _____ %

скорость _____ л/мин

BIS индекс _____ ЕД

rSO₂ с левого полушария _____ %

rSO₂ с правого полушария _____ %

Поддержание анестезии ЛС ксенон:

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, ____ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ _____ %

Концентрация CO₂ _____ %

ЛС ксенон _____ %

Кислород _____ %

скорость _____ л/мин

BIS индекс _____ ЕД

rSO₂ с левого полушария _____ %

rSO₂ с правого полушария _____ %

Пробуждения больного:

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, ____ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ _____ %

Концентрация CO₂ _____ %

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

____ - ____ - ____

ЛС ксенон _____ %

Кислород _____ %

скорость _____ л/мин

BIS индекс _____ ЕД

Время восстановления сознания _____ мин.

Перевод в послеоперационную палату:

Артериальное давление _____ / _____ мм.рт.ст

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, ____ °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ _____ %

rSO₂ с левого полушария _____ %

rSO₂ с правого полушария _____ %

Время полного восстановления сознания _____

Выявлены ли клинические значимые изменения во время проведения ингаляционной анестезии? Да / Нет

Если ответ «Да», опишите их: _____

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____
____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

Осмотр повторный (1-е послеоперационные сутки)

Выполнен _____ Да Нет

Через _____ часа после оперативного вмешательства

Основные показатели жизнедеятельности организма:

Вес _____, кг

Рост, _____, см

Артериальное давление (сидя) _____ / _____ мм.рт.ст

Частота сердечных сокращений _____ / мин

Температура тела _____, °С

Частота дыхания _____ / мин

Сатурация O₂ _____ %

Осмотр по органам и системам

| Органы и системы | Оценка состояния | | Комментарии/особенности |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Общее состояние | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | средней степени тяжести | <input type="checkbox"/> | |
| | тяжелое | <input type="checkbox"/> | |
| Кожные покровы и видимые слизистые | физиологической окраски | <input type="checkbox"/> | |
| | бледно-розовые, чистые | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные отечные | <input type="checkbox"/> | |

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ - _

| | | | |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--|
| | бледные, мраморные | <input type="checkbox"/> | |
| | цианотичные | <input type="checkbox"/> | |
| | бледные с землистым оттенком | <input type="checkbox"/> | |
| | иктеричные | <input type="checkbox"/> | |
| | розовые, сухие | <input type="checkbox"/> | |
| | смуглые | <input type="checkbox"/> | |
| Дыхание через нос | свободное | <input type="checkbox"/> | |
| | затруднено | <input type="checkbox"/> | |
| Лимфатические узлы | не увеличены | <input type="checkbox"/> | |
| | увеличены (указать какие) | <input type="checkbox"/> | |
| | болезненные при пальпации | <input type="checkbox"/> | |
| | спаенные с окружающими тканями | <input type="checkbox"/> | |

ДЕХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

| | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------|--|
| грудная клетка | визуально не уменьшены | <input type="checkbox"/> | |
| | деформация грудной клетки (указать какая) | <input type="checkbox"/> | |
| аускультативно в легких | везикулярное | <input type="checkbox"/> | |
| | пуэрильное | <input type="checkbox"/> | |
| | жесткое | <input type="checkbox"/> | |
| хрипы | не выслушиваются | <input type="checkbox"/> | |
| | выслушиваются (указать какие) | <input type="checkbox"/> | |
| дыхание проводится | равномерно с обеих сторон | <input type="checkbox"/> | |
| | ослаблено справа | <input type="checkbox"/> | |
| | ослаблено слева | <input type="checkbox"/> | |
| | ослаблено в нижних отделах | <input type="checkbox"/> | |

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

| | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--|
| визуально область сердца | не изменена | <input type="checkbox"/> | |
| | изменена (уточнить как) | <input type="checkbox"/> | |
| тоны сердца | ясные | <input type="checkbox"/> | |
| | приглушены | <input type="checkbox"/> | |
| | глухие | <input type="checkbox"/> | |
| | ритмичные | <input type="checkbox"/> | |
| | аритмичные | <input type="checkbox"/> | |
| шумы | не выслушиваются | <input type="checkbox"/> | |
| | выслушиваются (уточнить где и какие) | <input type="checkbox"/> | |
| наполнение пульса | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | сниженное | <input type="checkbox"/> | |
| | нитевидное | <input type="checkbox"/> | |
| напряжение пульса | удовлетворительное | <input type="checkbox"/> | |
| | мягкое | <input type="checkbox"/> | |
| ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА | | | |
| живот | обычной форма | <input type="checkbox"/> | |
| | увеличен в размерах | <input type="checkbox"/> | |
| | вздут | <input type="checkbox"/> | |
| при пальпации | мягкий | <input type="checkbox"/> | |
| | напряженный | <input type="checkbox"/> | |
| | болезненный | <input type="checkbox"/> | |
| печень | безболезненный | <input type="checkbox"/> | |
| | не пальпируется | <input type="checkbox"/> | |
| | у края реберной дуги | <input type="checkbox"/> | |
| селезенка | увеличена (указать на сколько) | <input type="checkbox"/> | |
| | не пальпируется | <input type="checkbox"/> | |
| | у края реберной дуги | <input type="checkbox"/> | |
| | увеличена (указать на сколько) | <input type="checkbox"/> | |
| | | <input type="checkbox"/> | |
| МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА | | | |
| мочеиспускание | свободное | <input type="checkbox"/> | |

Госпитализация № _____

№ пациента _____

Дата госпитализации: ____ - ____ - ____

Дата рождения: ____ - ____ - ____

| | | | |
|--------|--------------------------|--------------------------|--|
| | по уретральному катетеру | <input type="checkbox"/> | |
| диурез | не учитывался | <input type="checkbox"/> | |
| | адекватный | <input type="checkbox"/> | |
| | олигоурия | <input type="checkbox"/> | |
| | анурия | <input type="checkbox"/> | |

Показатели церебральной оксигенации:

Выполнено ____ Да Нет

| Полушарие | rSO ₂ % |
|-----------|--------------------|
| Левое | |
| Правое | |

Лабораторные исследования:

Выполнены ____ Да Нет

Дата исследования: ____ - ____ - ____

| КЩС показатели | Результат | Единицы измерения | Референтные значения | Оценка |
|------------------|-----------|-------------------|----------------------|--------|
| pH | | | 7.35 - 7.45 | |
| pCO ₂ | | mmHg | 35.0 - 48.0 | |
| pO ₂ | | mmHg | 83.0 - 108.0 | |
| HCO ₃ | | mmol/L | 22 - 26 | |
| BE | | mmol/L | -2 - +2 | |
| Лактат | | mmol/L | 0.5 - 1.6 | |

Заполнение опросников и шкал

Тест на свойства внимания (_____)

Укажите какой тест использовался

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _
_ - _ _

Дата рождения: _ _ - _ _

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Тест на память (_____)

Укажите какой тест использовался

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Тест на процессы мышления (_____)

Укажите какой тест использовался

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Опрос родителей. Общее неврологическое состояние ребенка

(_____)

Укажите какой метод использовался

Оценено: Да / Нет

Замечания: _____

Комментарии к визиту

Адекватность послеоперационного обезболивания (_____)

Укажите используемую шкалу боли

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Продолжительность послеоперационного обезболивания

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ - _ _ _ _
_ - _ _

Дата рождения: _ _ - _ _

Оценено Да / Нет
Время: _____

Тест на свойства внимания (_____)

Укажите какой тест использовался

Оценено Да / Нет

Сумма баллов: _____

Время выполнения: _____

Опрос родителей. Общее состояние ребенка

(_____)

Укажите какой метод использовался

Оценено: Да / Нет

Замечания/комментарии:

Количество ингаляционного анестетика израсходованного в процессе оперативного вмешательства

Оценено Да / Нет

Объем, л: _____

Нежелательные явления

Были ли зарегистрированы серьезные нежелательные явления с
после во время или после введения препарата?

Да / Нет

Госпитализация № _____

№ пациента _ _ _

Дата госпитализации: _ _ - _ _ - _ _ _ _

Дата рождения: _ _ - _ _

_ - _ _

Если Да то какие:

Общие комментарии по проведению анестезии

СОГЛАСИЕ
на опубликование протокола клинической апробации
на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской
Федерации в сети «Интернет»

г. Москва

«17» января 2018 г.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) в лице директора, академика РАН А.А.Баранова, действующего на основании Устава:

Дает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» под названием «Метод сбалансированной общей анестезии с применением ксенона (ASA-II-III) у детей с врожденными и приобретенными заболеваниями мочевыделительной системы, при эндоскопических хирургических вмешательствах, разной степени сложности».

1. Настоящее Соглашение распространяется на текст Протокола и сопроводительные документы, включая данное Соглашение.

2. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты его подписания обеими Сторонами и действует до момента отзыва заинтересованными сторонами.

Директор
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ



А.А.Баранов