

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

International scientific-practical journal | Revista científica-práctica internacional

INNOVATIVE TECHNOLOGY MEDICINE
INNOVADOR TECNOLOGÍA MEDICINA

Innovatsionnie tehnologii v meditsine

innovation.recipe.by

2018, том 6, № 4

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационное свидетельство
ПИ № ФС77-52705 от 01.02.2013

Учредители:
Национальная академия наук Беларуси,
Национальная академия медицинских наук Украины,
Медицинский университет Астана,
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца,
Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
ООО «Вилин»,
УП «Профессиональные издания»

Адрес редакции:
214006, Смоленская обл., г. Смоленск,
пос. Пасово, ООО «Вилин».
Тел.: +7 499 918 62 63.
При участии УП «Профессиональные издания».
220049, ул. Кнорина, 17,
г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: +375 17 322-16-78, +375 44 5910050
e-mail: innovation@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В», офис 201
Контакты:
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: pi_info@ukr.net
Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать 17.12.2018 г.
Тираж 500 экз. (Беларусь)
Тираж 500 экз. (Украина)
Тираж 3000 экз. (Россия)
Заказ № 1257
Формат 190x285.
Отпечатано на копировально-множительной технике.

Отпечатано в типографии ФЛП Нестерова Л.О.
Тел.: +380682262444.

Подписка:
Беларусь:
в каталоге РУП «Белпочта»
индивидуальный индекс – 46300,
ведомственный индекс – 54919
Украина:
подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»
Российская Федерация:
индекс 49501 в каталогах ООО «Северо-Западное
агентство "Прессинформ"»,
ООО «Информнаука», ЗАО «МК-Периодика»

Электронная версия журнала доступна
на сайте innovation.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRBooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в офис издательства в Минске
и представительства в Киеве и Москве

The journal is registered
by Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom, Information Technologies
and Mass Communications (Roskomnadzor).
Registration certificate № ФС77-52705 01.02.2013

Founders:
The National Academy of Sciences of Belarus,
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Astana Medical University,
Bogomolets National Medical University,
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
LLC "Vilin",
UE "Professional Editions"

Address of the editorial office:
214006, Smolensk region, Smolensk,
village Pasovo, LLC "Vilin"
phone: +7 499 918 62 63
with the participation of UE "Professional Editions".
220049, Minsk, Knorin str., 17,
Republic of Belarus.
Phone: +375 17 322-16-78, +375 44 5910050
e-mail: innovation@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201
Contacts: phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: pi_info@ukr.net

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 17.12.2018.
Circulation is 500 copies (Belarus).
Circulation is 500 copies (Ukraine).
Circulation is 3000 copies (Russia).
Order № 1257
Format 190x285.
Printed on copiers.

Printed in printing house FLP Nesterova L.O.
Phone: +380682262444.

Subscription:
Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 46300,
departmental index – 54919
Ukraine:
The subscription in Ukraine is carried
out through LLC "Professional Editions. Ukraine" office
Russian Federation:
index 49501 in catalogues
of LLC "North-West Agency «Pressinform»",
LLC "Informnauka", JSC "MK-Periodika"

The electronic version of the journal
is available on innovation@recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRBooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk and publishing
houses representation in Kiev and in Moscow

© «Иновационные технологии в медицине»

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (протокол №236 от 07.10.2016).
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

© УП «Профессиональные издания», 2018
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2018

© "Innovative technologies in medicine"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.
Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018

Репродуктивное здоровье.	Reproductive Health.
Оригинальные исследования	Original Researches
Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита <i>Veres I.A., Peresada O.A., Gain Ю.М.</i> 288	Differentiated approach to the diagnosis of clinical variants of postpartum endometritis <i>Veres I., Peresada O., Gain Y.</i> 288
Неврология и нейрохирургия.	Neurology and Neurosurgery.
Оригинальные исследования	Original Researches
Адаптивная кинезитерапия в комплексной реабилитации постинсультных пациентов <i>Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Манкевич С.М., Тарасевич М.И.</i> 295	Adaptive kinesitherapy in complex rehabilitation of post-stroke patients <i>Lukashevich V., Ponomarev V., Mankevich S., Tarasevich M.</i> 295
Неврология и нейрохирургия.	Neurology and Neurosurgery.
Обзоры и лекции	Rewiews and Lectures
Влияние невесомости на организм человека и перспективы использования микрогравитации в реабилитации детей с перинатальной патологией нервной системы <i>Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В., Рожко Ю.В., Шевчук Л.П., Шалькевич О.В., Лебедева С.К.</i> 306	Influence of weightlessness on the human body and perspectives of its use in rehabilitation of children with nervous system perinatal disorders <i>Shalkevich L., Zhauniaronak I., Rozhko J., Shevchuk L., Shalkevich O., Lebedeva S.</i> 306
Экспериментальная медицина.	Experimental Medicine.
Оригинальные исследования	Original Researches
Изучение эффективности комплексного препарата стрептокиназы на основе фибрин-специфичных липосом в эксперименте <i>in vivo</i> <i>Лутик И.Л.</i> 313	Study of the effectiveness of the complex preparation of streptokinase based on fibrin-specific liposomes in an <i>in vivo</i> experiment <i>Lutsik I.</i> 313
Оториноларингология.	Otorhinolaryngology.
Оригинальные исследования	Original Researches
Новые технологии в анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств на ринофарингеальном уровне дыхательных путей <i>Гудный Г.В., Илюкевич Г.В.</i> 322	New technologies for anesthetic management surgical interventions at the rhinopharyngeal level of respiratory tract <i>Hudny H., Ilukevich G.</i> 322
Онкология.	Oncology.
Оригинальные исследования	Original Researches
Интраоперационный прогноз необходимости дополнительного обезболивания в раннем послеоперационном периоде после радикальной цистэктомии <i>Конончук С.Н., Илюкевич Г.В., Абрамович М.С.</i> 334	Intraoperative forecast the need for additional analgesia in the early postoperative period after radical cystectomy <i>Kananchuk S., Ilukevich G., Abramovich M.</i> 334
Пластика пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом в онкологии <i>Ильин И.А.</i> 345	Esophagoplasty by the vascularized colonic transplant in oncology <i>Ilyin I.</i> 345
Иновации в медицинской науке и практике 359	Innovations in the Medical Science and Practice 359



Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

Вот и подошел к своему завершению 2018 год, ознаменовавший собой целый ряд запоминающихся событий во всех сферах человеческой деятельности, новых открытий, весомых достижений в медицинской науке и практике. Инновационная направленность большинства этих открытий как для человеческой популяции в целом, так и для каждого жителя земли в частности не вызывает сомнений. Именно в этом году Нобелевский комитет определил в качестве лауреатов премии по физиологии Джеймса Эллисона из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета (США) и Тасуку Хондзэ из Киотского университета (Япония) за «открытие в области торможения иммунной системы для более эффективной атаки раковых клеток». Учеными было установлено, как раковая опухоль «обманывает» иммунную систему человека. Это позволило им создать эффективную программу лечения заболевания. Оказалось, активация «контрольных точек иммунитета» подавляет развитие защитного иммунного ответа организма. Именно такими «контрольными точками», как установлено учеными, и являются белки CTLA4 и PD1. Было выяснено, что клетки опухоли используют их, дабы избежать губительного для них ответа иммунной системы. Они вырабатывают большое количество активаторов белка, которые распознают «контрольные точки» и таким образом подавляют противораковый иммунитет. Ингибиторы, которые предложили ученые, блокируют эти активаторы и не дают опухолевым клеткам избежать защитной иммунной реакции. Итогом исследования стала разработка перспективных инновационных препаратов, подавляющих эти «контрольные точки» и дающих человечеству надежду уже в самом недалеком будущем совершить «прорыв» в лечении этого коварного недуга.

Уходящий год был богат и на другие инновационные разработки в медицине. Это и перспективные исследования в области изучения микробиома (сообщества триллионов полезных бактерий, которые населяют кишечник человека и могут быть использованы для профилактики, лечения и диагностики заболеваний); это и введение в широкий «клинический оборот» новых противодиабетических сахароснижающих препаратов Victoza (лираглутид) и Jardiance (эмпаглифлозин), значимо снижающих частоту сердечных осложнений у лиц, страдающих сахарным диабетом; это и начало клинического применения клеточной терапии трансгенными Т-лимфоцитами с химерными антигенными рецепторами (CAR), которая позволяет в считанные часы «изъять» злокачественные клетки при остром лимфобластном лейкозе и в большинстве случаев излечить его; это и начало клинического использования стандарта обмена медицинскими данными FHIR (Fast Healthcare Interoperability Resources), обеспечивающего свободный доступ к клиническим данным с различных устройств (компьютеров, планшетов, мобильных телефонов и т. д.); это и внедрение в практическую деятельность 3D-визуализации (в первую очередь в эндоскопической хирургии «ограниченных пространств» – офтальмологии, нейрохирургии, оперативной артрологии), позволяющей обеспечить более реальное трехмерное отражение конкретной оперативной ситуации, позволяющая повысить эффективность и безопасность хирургического вмешательства. Этот список инноваций 2018 года можно было бы существенно расширить. О многих из них медицинская общественность уже получила информацию из ряда специализированных изданий (в том числе из нашего журнала) и других источников. Многим еще предстоит увидеть свет на страницах современных периодических изданий и сайтах специализированных интернет-порталов.

И в следующем году мы планируем продолжать закрепившиеся традиции и идеологию нашего издания, призывая к сотрудничеству в журнале как умудренных опытом ученых, так и молодежь, только начинающую свой путь в науке и стремящуюся быть похожей на старшее поколение. Мы будем давать дорогу тем исследованиям, которые еще не стали инновационными, но в перспективе имеют большой потенциал стать таковыми и в дальнейшем принести реальную пользу науке и практической медицине.

В преддверии нового, 2019 года от лица редколлегии нашего журнала позвольте поздравить всех наших уважаемых авторов, читателей, подписчиков, все медицинское сообщество с этим знаменательным событием и пожелать всем в новом году крепкого здоровья, счастья, благополучия, достижения всех обозначенных целей, значимых свершений в науке и профессиональной деятельности!

Главный редактор, профессор
Юрий Михайлович Гаин

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Главный редактор

Гайн Ю.М. – доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

Алейникова О.В. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Воробей А.В. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Герасименко М.А. – доктор медицинских наук, профессор
Залуцкий И.В. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Красный С.А. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Лазюк Г.И. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Михайлов А.Н. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Мрочек А.Г. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Островский Ю.П. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Руммо О.О. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Смеянович А.Ф. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Снежицкий В.А. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Сукало А.В. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Титов Л.П. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Третьяк С.И. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия

Артюшкевич А.С. – доктор медицинских наук, профессор
Богдан В.Г. – доктор медицинских наук, профессор
Беляева Л.М. – доктор медицинских наук, профессор
Гапанович В.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Данилова Л.И. – доктор медицинских наук, профессор
Зафранская М.М. – доктор медицинских наук
Евсегнеев Р.А. – доктор медицинских наук, профессор
Илюкевич Г.В. – доктор медицинских наук, профессор
Имшенецкая Т.А. – доктор медицинских наук, профессор
Калачик О.В. – доктор медицинских наук
Камышников В.С. – доктор медицинских наук, профессор
Ключарева А.А. – доктор медицинских наук, профессор
Коломиец Н.Д. – доктор медицинских наук, профессор
Кохнюк В.Т. – доктор медицинских наук, профессор
Лаптева Е.А. – доктор медицинских наук, профессор
Мараховский Ю.Х. – доктор медицинских наук, профессор
Михалевич С.И. – доктор медицинских наук, профессор
Панкратов О.В. – доктор медицинских наук, профессор
Петрова Л.Г. – доктор медицинских наук, профессор
Пилотович В.С. – доктор медицинских наук, профессор
Подгайский В.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Пономарев В.В. – доктор медицинских наук, профессор
Пристром А.М. – доктор медицинских наук, профессор
Прохоров А.В. – доктор медицинских наук, профессор
Рубникович С.П. – доктор медицинских наук, профессор
Смычек В.Б. – доктор медицинских наук, профессор
Тябут Т.Д. – доктор медицинских наук, профессор
Федорук А.М. – доктор медицинских наук, профессор
Хрыщанович В.Я. – доктор медицинских наук
Шанько Ю.Г. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Шахрай С.В. – доктор медицинских наук, профессор
Шишко Г.А. – доктор медицинских наук, профессор
Юдина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Editor in Chief

Gain Y. – Full Doctor, Prof.

Editorial board

Aleynikova O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Gerasimenko M. – Full Doctor, Prof.
Krasnyj S. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Lazjuk G. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Mikhaylov A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Mrochek A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Ostrovsky Yu. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Rummo O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Smeyanovich A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Snezhickii V. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Sukalo A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Titov L. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Tretiak S. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Vorobey A. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Zalutsky I. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.

Editorial council

Artyushkevich A. – Full Doctor, Prof.
Belyaeva L. – Full Doctor, Prof.
Bogdan V. – Full Doctor, Prof.
Danilova L. – Full Doctor, Prof.
Evsegnee R. – Full Doctor, Prof.
Fedaruk A. – Full Doctor, Prof.
Hapanovich U. – Full Doctor, Prof.
Ilyukevich G. – Full Doctor, Prof.
Imshenetskaia T. – Full Doctor, Prof.
Kalachik O. – Full Doctor
Kamyshnikov V. – Full Doctor, Prof.
Khryshchanovich V. – Full Doctor
Klyuchareva A. – Full Doctor, Prof.
Kohniuk V. – Full Doctor, Prof.
Kolomiets N. – Full Doctor, Prof.
Lapteva E. – Full Doctor, Prof.
Marakhovsky Y. – Full Doctor, Prof.
Mikhalevich S. – Full Doctor, Prof.
Pankratov O. – Full Doctor, Prof.
Petrova L. – Full Doctor, Prof.
Pilotovich V. – Full Doctor, Prof.
Podgaysky V. – Full Doctor, Prof.
Ponomarev V. – Full Doctor, Prof.
Pristrom A. – Full Doctor, Prof.
Prokhorov A. – Full Doctor, Prof.
Rubnikovich S. – Full Doctor, Prof.
Shakhrai S. – Full Doctor, Prof.
Shanko Y. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Shishko G. – Full Doctor, Prof.
Smychek V. – Full Doctor, Prof.
Tyabut T. – Full Doctor, Prof.
Yudina N. – Full Doctor, Prof.
Zafranskaya M. – Full Doctor

Национальная академия наук Беларуси

Главный редактор

Усанов С.А. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор химических наук, профессор

Редакционная коллегия:

Агабеков В.Е. – академик НАН Беларуси,
доктор химических наук, профессор
Алейникова О.В. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Булгак А.Г. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Гайшун И.В. – академик НАН Беларуси,
доктор физико-математических наук, профессор
Гуревич Г.Л. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Джагаров Б.М. – доктор физико-математических наук
Килин С.Я. – академик НАН Беларуси,
доктор физико-математических наук
Кильчевский А.В. – академик НАН Беларуси,
доктор биологических наук, профессор
Кульчицкий В.А. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Лихачев С.А. – доктор медицинских наук, профессор
Орлович В.А. – академик НАН Беларуси,
доктор физико-математических наук, профессор
Островский Ю.П. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Плавский В.Ю. – кандидат физико-математических наук
Поткин В.И. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор химических наук
Руммо О.О. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Сердюченко Н.С. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Слобожанина Е.И. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор биологических наук, профессор
Смеянович А.Ф. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Сукало А.В. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Третьяк С.И. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Тузигов А.В. – доктор физико-математических наук
Федулов А.С. – доктор медицинских наук, профессор
Чижик С.А. – академик НАН Беларуси,
доктор технических наук, профессор
Шанько Ю.Г. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор

National Academy of Sciences of Belarus

Editor in Chief

Usanov S. – fellow of NAS of Belarus, Dr.Sci. (chemistry), Prof.

Editorial board:

Agabekov V. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (chemistry), Prof.
Aleynikova O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Bulgak A. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Chizhik S. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (engineering), Prof.
Dzhagarov B. – Dr.Sci. (physics and mathematics)
Fedulov A. – Full Doctor, Prof.
Gayshun I. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (physics and mathematics), Prof.
Gurevich G. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Kilchevsky A. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (biology), Prof.
Kilin S. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (physics and mathematics),
Kulchitsky V. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Likhachev S. – Full Doctor, Prof.
Orlovich V. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (physics and mathematics), Prof.
Ostrovsky Yu. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Plavsky V. – Ph.D. (physics and mathematics)
Potkin V. – fellow of NAS of Belarus, Dr.Sci. (chemistry),
Rummo O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Serdyuchenko N. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Slobozhanina E. – fellow of NAS of Belarus, Dr.Sci. (biology), Prof.
Smeyanovich A. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAS of Belarus
Sukalo A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Tretiak S. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Tuzikov A. – Dr.Sci. (physics and mathematics)
Shanko Y. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.

**Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика**

Главный редактор

Вороненко Ю.В. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет:

Вдовиченко Ю.П. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Гойда Н.Г. – доктор медицинских наук, профессор
Зозуля И.С. – доктор медицинских наук, профессор
Косаковский А.Л. – доктор медицинских наук, профессор
Пыриг Л.А. – академик НАМН Украины,
член-корр. НАН, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

Бережной В.В. – доктор медицинских наук, профессор
Гайдукова С.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Головченко Ю.И. – доктор медицинских наук, профессор
Горovenko Н.Г. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Долженко М.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Калюжная Л.Д. – доктор медицинских наук, профессор
Криштопа Б.П. – доктор медицинских наук, профессор
Макаров А.В. – кандидат медицинских наук, профессор
Минцер О.П. – доктор медицинских наук,
кандидат технических наук, профессор
Полищук Н.Е. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Радзиховский А.П. – доктор медицинских наук,
профессор
Савичук Н.О. – доктор медицинских наук, профессор
Самосюк И.З. – доктор медицинских наук, профессор
Сергиенко Н.М. – член-корр. НАН Украины, член-корр.
НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор
Харченко Н.В. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Шлапак И.П. – доктор медицинских наук, профессор

**Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education**

Editor in Chief

Voronenko Yu. – Prof., Full Doctor, Akkad.
of NAMS of Ukraine

Editorial council:

Goyda N. – Prof., Full Doctor
Kosakovsky A. – Prof., Full Doctor
of NAMS of Ukraine
of Ukraine, fellow of NAS of Ukraine
Pyryg L. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
Vdovichenko Yu. – Prof., Full Doctor, fellow
Zozulya I. – Prof., Full Doctor

Editorial board:

Berezhnoy V. – Prof., Full Doctor
Dolzhenko M. – Prof., Full Doctor
Gaydukova S. – Prof., Full Doctor
Golovchenko Yu. – Prof., Full Doctor
Gorovenko N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine
Harchenko N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine
Kalyuzhnaya L. – Prof., Full Doctor
Krishtopa B. – Prof., Full Doctor
Makarov A. – Prof., M.D.
Mintser O. – Prof., Full Doctor, Ph.D.
(engineering)
Polischuk N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine
Radzikhovskiy A. – Prof., Full Doctor
Samosyuk I. – Prof., Full Doctor
Savichuk N. – Prof., Full Doctor
Sergiyenko N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine, fellow of NAS of Ukraine
Shlapak I. – Prof., Full Doctor

**Национальная академия медицинских наук
Украины**

Главный редактор

Сердюк А.М. – президент НАМН Украины,
академик НАМН Украины, доктор медицинских
наук, профессор

Заместитель главного редактора

Максименко В.Б. – доктор медицинских наук,
профессор

Редакционная коллегия:

Антипкин Ю.Г. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Безруков В.В. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Гринь В.К. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Гула Н.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Дикан И.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Запорожан В.М. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Коваленко В.М. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Комисаренко С.В. – академик НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Кордюм В.А. – академик НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Коркушко О.В. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Кундиев Ю.И. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Лоскутов А.Е. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Настенко Е.А. – член-корр. НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Педаченко Е.Г. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Резников А.Г. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Семикоз Н.Г. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Сергиенко Н.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Татарчук Т.Ф. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Цымбалюк В.И. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

**The National Academy of Medical Sciences
of Ukraine**

Editor in Chief

Serdyuk A. – Prof., Full Doctor, President of NAMS
of Ukraine, Akkad. of NAMS of Ukraine

Deputy Editor in Chief

Maksimenko V. – Prof., Full Doctor

Editorial board:

Antipkin Yu. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Bezrukov V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Dikan I. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Grin V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Gula N. – Prof., Dr.Sci. (biology), fellow of NAMS
of Ukraine
Komisarenko S. – Prof., Dr.Sci. (biology), Akkad.
of NAMS of Ukraine
Kordyum V. – Prof., Dr.Sci. (biology), Akkad. of NAMS
of Ukraine
Korkushko O. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Kovalenko V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Kundiyeu Yu. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Loskutov A. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Nastenko E. – Prof., Dr.Sci. (biology), fellow of NAMS
of Ukraine
Pedachenko E. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Reznikov A. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Semikoz N. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Sergiyenko N. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Tatarchuk T. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Tsybalyuk V. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Zaporozhan V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS

**Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца**

Редакционная коллегия:

Амосова Е.Н. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Бардов В.Г. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Борисенко А.В. – доктор медицинских наук,
профессор
Венцковский Б.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Дронов А.И. – доктор медицинских наук,
профессор
Маланчук В.А. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Хоменко Л.А. – доктор медицинских наук,
профессор
Чайковский Ю.Б. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Широбоков В.П. – академик НАН и НАМН
Украины, доктор медицинских наук, профессор
Яворовский А.П. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

Bogomolets National Medical University

Editorial board:

Amosova K. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Bardov V. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Borysenko A. – Prof., Full Doctor
Chaikovsky Yu. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof.,
Full Doctor
Dronov O. – Prof., Full Doctor
Homenko L. – Prof., Full Doctor
Malanchuk V. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Shyrobokov V. – Akkad. of NAS of Ukraine, Akkad.
of NAMS of Ukraine, Prof., Full Doctor
Ventskiivsky B. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Yavorovsky O. – akkad. of NAMS of Ukraine, Prof.,
Full Doctor

АО «Медицинский университет Астана»

Главный редактор

Шайдаров М.З. – член-корр. НАН РК, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

Аканов А.Б. – кандидат медицинских наук, PhD,
Галицкий Ф.А. – доктор медицинских наук,
профессор,
Жаксылыкова Г.А. – доктор медицинских наук,
профессор,
Исабаев Э.С.,
Оспанов О.Б. – доктор медицинских наук,
профессор

Astana Medical University

Editor in Chief

Shaydarov M. – fellow of NAS of RK, Full Doctor, Prof.

Editorial board:

Akanov A. – M.D.,
Galitsky F. – Full Doctor, Prof.,
Isabayev E.,
Ospanov O. – Full Doctor, Prof.,
Zhaksylykova G. – Full Doctor, Prof.

УДК 618.14-002-02:618.7-036.1-079.4

Верес И.А., Пересада О.А., Гаин Ю.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Veres I., Peresada O., Gain Y.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита

Differentiated approach to the diagnosis of clinical variants
of postpartum endometritis

Резюме

Целью исследования явилась разработка шкалы дифференциальной диагностики клинико-патогенетических вариантов послеродового эндометрита. Анализ признаков заболевания проведен у 92 родильниц (средний возраст $25,3 \pm 5,4$ года) с инфекционным послеродовым эндометритом и у 96 родильниц (средний возраст $26,1 \pm 5,8$ года) с гипотоническим послеродовым эндометритом.

С помощью последовательного статистического анализа Вальда разработана шкала количественной оценки степени тяжести инфекционного и гипотонического послеродового эндометрита, которая основана на присвоении клиническим и лабораторно-инструментальным признакам послеродового эндометрита балльных значений от 1 до 9. Представленная балльная шкала может быть использована в акушерско-гинекологической практике для дифференциальной диагностики клинико-патогенетических вариантов послеродового эндометрита, выявления степени тяжести заболевания, а также для оценки эффективности различных методов лечения.

Ключевые слова: послеродовой эндометрит, инфекционный, гипотонический, дифференциальная диагностика, баллы, степень тяжести.

Abstract

The aim of the study was to develop a scale for the differential diagnosis of clinical and pathogenetic variants of postpartum endometritis. An analysis of the signs of the disease was carried out in 92 puerperas (mean age 25.3 ± 5.4) with infectious postpartum endometritis and in 96 puerperas with hypotonic postpartum endometritis (mean age 26.1 ± 5.8 years). Using a consistent statistical analysis of Wald, a scale was developed to quantify the severity of infectious and hypotonic postpartum endometritis, which is based on assigning to clinical and laboratory-instrumental signs of postpartum endometritis score values from 1 to 9. The presented score scale can be used in obstetric-gynecological practice for differential diagnosis of clinical and pathogenetic variants of postpartum endometritis, determining the severity of initial manifestations, as well as to assess the effectiveness of various treatment methods.

Keywords: postpartum endometritis, infectious, hypotonic, differential, diagnostics, scores, severity.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым осложнением пуэрперального периода является послеродовой эндометрит (ПЭ), который встречается после самопроизвольных родов в 5–8% случаев, после экстренной операции кесарева сечения – в 15–20% [1, 2]. В современных условиях он характеризуется полиэтиологичностью, разнообразием клинической симптоматики, тяжелыми осложнениями (кровотечением, тромбозами, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием), что приводит к последующим нарушениям и даже потере репродуктивной функции женщины [1, 2]. В акушерской практике встречается два варианта клинического течения ПЭ: гипотонический послеродовой эндометрит (ГПЭ) с наличием признаков гипотонии матки и ее субинволюции и инфекционный послеродовой эндометрит (ИПЭ), возникающий вследствие перенесенных или сопутствующих инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний. Варианты течения ПЭ различаются по факторам риска, патогенетическим механизмам формирования и клинико-диагностическим характеристикам, что обуславливает существенные различия в подходах к лечению и профилактике заболевания [3–5].

Общими признаками двух вариантов эндометрита являются болевой синдром в гипогастрии, повышение температуры тела, воспалительные изменения со стороны крови. Однако на начальной стадии развития ГПЭ преобладают признаки застойного характера: кровянистые выделения из матки, увеличение ее размеров и снижение тонуса, расширение полости и длительное раскрытие шейки матки. В дальнейшем затяжная гипотония матки с формированием в ней патологической полости на фоне нарушенной сократимости миометрия способствует развитию инфекционного воспаления в полости матки с вовлечением в процесс не только эндометрия, но и миометрия.

На сегодняшний день разработано и внедрено в практику большое количество методов диагностики ПЭ, которые отличаются по сложности исполнения, степени инвазивности, диагностической информативности, доступности и стоимости [6, 7]. В доступных литературных источниках отсутствует информация о методе количественной оценки симптомокомплекса, развивающегося при ПЭ, который явился бы инструментом для дифференциальной диагностики различных клиническо-патогенетических вариантов заболевания, что, в свою очередь, обеспечило бы раннюю диагностику и своевременное назначение дифференцированного лечения эндометрита.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать эффективный метод дифференциальной диагностики инфекционного и гипотонического вариантов послеродового эндометрита у рожениц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для создания метода количественной оценки клинических признаков ПЭ применен последовательный статистический анализ (ПСА) Вальда [8]. Научно-практическое обоснование последовательного статистического анализа и математические

приемы его прикладного использования в медицине для диагностики заболеваний предложены Е.В. Гублером [8, 9]. Алгоритм, лежащий в основе последовательного анализа Вальда, вытекает из основных постулатов теории вероятности и, в частности, из формулы Байеса, которая позволяет по известному факту вычислить вероятность того, что он был вызван данной причиной [10]. Для оценки информативности признака рассчитывали меру Кульбака [10].

На первом этапе исследования анализ клинических признаков заболевания проведен у 92 родильниц с ИПЭ (средний возраст $25,3 \pm 5,4$ года), находившихся на стационарном лечении в отделении послеродовых осложнений 3-й городской клинической больницы имени Е.В. Клумова г. Минска с 2016 по 2017 г. Из исследования исключены родильницы с признаками гипотонии матки в родах и послеродовом периоде. В соответствии с методологией ПСА были сформированы две группы исследования: I (46 чел.) – с легким и II группа (46 чел.) – с тяжелым течением патологического процесса. Для усиления контрастности различий по частоте встречаемости признаков в сравниваемых группах пациентки со средней степенью выраженности ПЭ из исследования исключались. Критериями включения пациенток в группу с легким течением (I) явились: температура тела до $37,4$ °C; уровень лейкоцитов в крови в пределах $9-11 \times 10^9/\text{л}$; палочкоядерных нейтрофилов 5–7%; данные УЗИ – незначительное увеличение объема матки. Критерии включения пациенток в группу с тяжелым течением ПЭ (II): температура тела $38,0$ °C и более; уровень лейкоцитов в крови $14 \times 10^9/\text{л}$ и более; палочкоядерных нейтрофилов крови 11% и более; данные УЗИ – значительное увеличение объема матки и расширение ее полости более 15 мм. Родильницы обеих групп были сопоставимы по возрасту – $25,2 \pm 5,5$ и $25,6 \pm 5,1$ года соответственно. При изучении анамнеза у родильниц обеих групп отмечена высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний со стороны верхнего дыхательного тракта (52,2 и 54,3%); наличие очагов хронической инфекции мочевыводящей системы (17,4 и 19,6%). Обращала на себя внимание большая частота перенесенных до беременности гинекологических заболеваний у родильниц обеих групп (45,7 и 43,4%). Течение настоящей беременности было осложнено: кольпитом (69,6 и 67,4%), ранним токсикозом (10,9 и 13,0%), анемией (39,1 и 37%); а также имели место осложнения в родах: разрывы шейки матки и влагалища (15,2 и 17,4%), амниотомия производилась в 19,6 и 21,7% случаев соответственно.

Сбор данных проводили формализовано, согласно разработанной для этих целей информационной карте, при получении у родильниц информированного согласия. В карту включены 19 признаков заболевания с указанием степени их выраженности. Полученные сведения обрабатывали с помощью специального алгоритма на ЭВМ совместно с сотрудниками кафедры математического моделирования и управления Белорусского государственного университета.

На втором этапе исследования анализ клинических признаков заболевания проведен у 96 родильниц с ГПЭ (средний возраст $26,1 \pm 5,8$ года), находившихся на стационарном лечении в отделении послеродовых осложнений 3-й городской клинической больницы имени Е.В. Клумова г. Минска с 2016 по 2017 г. В соответствии с методологией ПСА были сформированы две группы исследования: III (48 чел.) – с легким и IV (48 чел.) – с тяжелым течением патологического процесса. Для усиления контрастности различий частоты встречаемости признаков в сравниваемых группах пациенток со средней степенью выраженности ПЭ из исследования исключали.

Критериями включения пациенток в группу с легким течением ПЭ (III) стали: температура тела до $37,4$ °C; незначительные кровянистые выделения; незначительная гипотония матки бимануально и увеличение объема матки с расширением ее полости

до 10 мм по данным УЗИ. Критерии включения пациенток в группу с тяжелым течением ПЭ (IV): температура тела 38,0 °С и более; снижение уровня гемоглобина менее 70 г/л; значительные кровянистые выделения; значительная гипотония матки бимануально и увеличение объема матки с расширением ее полости более 15 мм по данным УЗИ. Родильницы обеих групп были сопоставимы по возрасту (27,1±6,1 и 26,6±5,1 года соответственно) и анамнестическим данным. У женщин обеих групп наблюдалась дисфункция яичников (10,4 и 12,5%); заболевания щитовидной железы (14,5 и 16,7%); первичное бесплодие (6,2 и 8,3%). Субинволюция матки и эндометрит в предыдущих родах диагностированы в 20,8 и 22,9% случаев соответственно. Течение настоящей беременности и родов осложнилось гестозом у 12,5 и 14,6% пациенток соответственно, анемией – у 27,0 и 25% родильниц, нарушением отделения последа – в 4,2 и 4,2% случаев, патологической кровопотерей в родах и раннем послеродовом периоде в обеих группах в 2,1%. Ручное обследование полости матки производилось в 8,3 и 6,2% случаев соответственно. Формализованная информационная карта для родильниц с ГПЭ включала 15 признаков заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результатом первого этапа исследования явилась разработка шкалы количественной оценки клинических признаков и степени тяжести ИПЭ. В соответствии с ПСА Вальда определяли абсолютную, а затем относительную частоту встречаемости признаков ИПЭ и устанавливали их градацию в группах. Затем в соответствии со статистическими технологиями Гублера оценивали информационную меру Кульбака, на основании которой рассчитывали диагностические коэффициенты и баллы для всех признаков и их градаций. Для удобства практического использования полученные коэффициенты округляли до целых чисел и количественную выраженность их пересчитывали по 9-балльной шкале (от 0 до 9 баллов) – наиболее оптимальной для практических статистических исследований. Полученные таким образом коэффициенты с их балльной оценкой были сведены в таблицу количественной оценки степени тяжести ИПЭ в виде балльной шкалы. В нее были включены 11 признаков, которые наиболее существенно отражали степень тяжести клинической симптоматики при ИПЭ: жалобы родильницы на боли внизу живота, гнойные лохии, изменение температуры тела и уровня лейкоцитоза в крови, количество палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, уровень гемоглобина, лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ), данные бимануального и ультразвукового исследований, результаты бактериального посева из цервикального канала, наличие жидкости в малом тазу по данным УЗИ.

Аналогичным образом создана шкала количественной оценки ГПЭ, которая включила 14 диагностических признаков: жалобы родильницы на боли внизу живота, кровянистые выделения из полости матки, температура тела, уровень лейкоцитоза и количество палочкоядерных нейтрофилов в крови, СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ), данные бимануального и ультразвукового исследований, результаты бактериального посева из цервикального канала, анемический синдром, раскрытие шейки матки более 3 см позже 7-х суток после родов, наличие остатков плацентарной ткани при выскабливании, наличие жидкости в малом тазу по данным УЗИ.

На заключительном этапе исследования все клинические признаки обеих шкал были объединены в итоговую шкалу дифференциальной диагностики клинико-патогенетических вариантов ПЭ, представленную в таблице.

Часть признаков этой шкалы являются общими для двух патогенетических вариантов ПЭ: жалобы родильницы на боли внизу живота, повышение температуры

Итоговая шкала для дифференциальной диагностики гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита

№	Признак, его градации	Оценка ПЭ (балл)
1	Жалобы на боли внизу живота	
	1) нет	0
	2) есть	5
2	Гнойные лохии	
	1) нет	0
	2) есть	4
3	Температура тела	
	1) норма	0
	2) до 37,4 °С	1
	3) от 37,4 до 38 °С	4
	4) 38,0 °С и более	6
4	Количество лейкоцитов крови ($\times 10^9/\text{л}$)	
	1) до 9,0	0
	2) от 9,0 до 11,0	3
	3) от 11,1 до 14,0	5
	4) 14,0 и более	7
5	Палочкоядерные нейтрофилы крови (%)	
	1) до 5	0
	2) 5–7	1
	3) 8–10	2
	4) 11 и более	4
6	СОЭ (мм/час)	
	1) норма	0
	2) до 30	3
	3) 30 и более	6
7	Лейкоцитарный индекс интоксикации (единицы)	
	1) до 1	0
	2) от 1 до 2	1
	3) от 2 до 3	2
	4) 3 и более	4
8	Рост патогенной флоры из цервикального канала (колониеобразующие единицы в 1 мл)	
	1) нет роста	0
	2) есть, до 1×10^4	1
	3) есть, от 1×10^4 до 10^6	3
	4) есть, 1×10^6 и более	5
9	Наличие жидкости в малом тазу при УЗИ органов малого таза	
	1) нет	0
	2) есть, незначительное количество	1
	3) есть, умеренное количество	3
	4) есть, выраженное количество	6
Характерные признаки для гипотонического ПЭ		
10	Длительное раскрытие шейки матки	
	1) нет	0
	2) есть, раскрытие больше 3 см (позже 7-х суток после родов)	3
11	Гипотония матки (бимануально)	
	1) нет	0
	2) незначительно выраженная	1
	3) умеренно выраженная	4
	4) значительно выраженная	6

Окончание таблицы

№	Признак, его градации	Оценка ПЭ (балл)
12	Размер матки (по УЗИ)	
	1) норма	0
	2) незначительное увеличение объема матки	2
	3) умеренное увеличение объема матки (от 400 до 600 см ³), длины матки (от 10 до 14 см), расширение полости (10–15 мм)	6
	4) значительно выраженное увеличение объема матки (600 см ³ и более), длины матки (14 см и более), расширение полости более 15 мм	9
13	Наличие остатков плацентарной ткани при выскабливании матки	
	1) нет	0
	2) есть	4
14	Кровянистые выделения из полости матки позже 6–7-х суток после родов	
	1) нет	0
	2) есть, незначительные	4
	3) есть, умеренные	6
	4) есть, обильные	8
15	Анемический синдром (бледность, иктеричность кожных покровов и склер, снижение уровня гемоглобина и эритроцитов крови)	
	1) нет	0
	2) незначительно выраженный (Hb выше 90 г/л)	2
	3) умеренно выраженный (Hb 90–70 г/л)	4
	4) значительно выраженный (Hb менее 70 г/л)	7
Сумма признаков заболевания:		

тела, повышение уровня лейкоцитов, СОЭ и палочкоядерных нейтрофилов в крови, увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), увеличение размеров матки по данным бимануального и ультразвукового исследований, наличие жидкости в малом тазу по данным УЗИ, индикация патогенных микроорганизмов в посевах из цервикального канала.

Однако некоторые симптомы являются патогномоничными для определенного клинического варианта послеродового эндометрита. Так, для ИПЭ характерно более острое начало заболевания с выраженными инфекционно-воспалительными явлениями со стороны крови. Для ГПЭ были установлены следующие патогномоничные признаки заболевания: кровянистые выделения из полости матки позже 6–7-х суток после родов, анемический синдром, длительное раскрытие шейки матки, гипотония матки (бимануально), увеличение размеров матки с формированием полости (по УЗИ), наличие остатков плацентарной ткани при выскабливании матки. В итоговой шкале эти признаки представлены под № 10–15.

Суммарная балльная оценка по итоговой шкале позволяет оценить степень тяжести того или иного варианта ПЭ. Общая сумма баллов более 45 свидетельствует о тяжелой форме заболевания, диапазон баллов от 15 до 45 включительно указывает на умеренную и менее 15 баллов – на легкую форму заболевания.

Количественная оценка характерных признаков для ГПЭ является ключевой в разработанной нами шкале дифференциальной диагностики клинических вариантов заболевания. При выявлении с помощью шкалы у роженицы характерных признаков для гипотонического варианта ПЭ с суммой 12 и более баллов следует диагностировать ГПЭ, при сумме менее 12 баллов устанавливают диагноз ИПЭ.

С целью определения диагностической достоверности разработанного метода у 40 рожениц с ИПЭ и 30 рожениц с ГПЭ вычисляли диагностическую

чувствительность (ДЧ) (процент от всех истинно положительных результатов теста при наличии признаков заболевания), специфичность (ДС) (процент от всех истинно отрицательных результатов теста при отсутствии признаков заболевания) в соответствии с принципами доказательной медицины [11]. Выявлена высокая достоверность предложенного метода дифференциальной диагностики ПЭ – ДЧ и ДС составили 92,9 и 83,8% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для практического использования предлагается новый подход к дифференциальной диагностике инфекционного и гипотонического вариантов послеродового эндометрита с помощью разработанной авторами балльной шкалы оценки клинических признаков заболевания.

Оптимизация диагностики послеродового эндометрита позволяет оперативно (на начальной стадии патологического процесса) определить клинический вариант течения и степень тяжести заболевания, провести своевременную коррекцию комплексной терапии, повышая общую эффективность лечебно-профилактических мероприятий в стационарах акушерского профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anokhova L.I., Belokritskaya T.Ye., Pateyuk A.V., Kokhan S.T. (2016) Postpartum endometritis and its prevention. *Meditsinskiye nauki*, no 4:pp. 6–13.
2. Kucherenko M.A. (2011) Current approaches to diagnosis and treatment of postpartum infectious diseases. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznei*, vol. 60, no (3), pp. 98–101.
3. Veres I.A., Peresada O.A. i dr. (2018) The effectiveness of the treatment of protracted forms of postpartum endometritis using diavitol. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Yevropa*, vol. 4, no 8, pp. 310–21.
4. Veres I.A., Bel'ko V.I. (2018) Development of a scale to quantify hypotonic postpartum endometritis. *Meditsinskiy zhurnal*, vol. 4, pp. 54–9.
5. Veres I.A. (2017) Morphometric criteria of pathogenetic variants of postpartum endometritis. *Sovremennyye perinatal'nyye meditsinskiye tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti* [Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security]. *Sbornik nauchnykh trudo*, vol. 10, no 4, pp. 17–23.
6. Gurtovoy B.L., Konovodova Ye.N., Burlev V.A. (1997) The diagnostic value of the determination of endotoxins in puerperas with endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya*, vol. 2, pp. 33–6.
7. Yarustovskaya O. V., Kulikov A. G., Anan'ev V. A., Rosseikina, M. G. (2011) The combined treatment of acute postpartum endometritis following delivery by Cesarean section with the use of magnetotherapy. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*, vol. 5, pp. 41–3.
8. Val'd A. (1960) Consistent statistical analysis. Moscow: *Fizmatgiz*.
9. Gubler E.V. (1978) Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad: *Meditsina. Leningr. otdelenie*.
10. Gurman V.E. (2012) Theory of probability and mathematical statistics. Moscow: *INFRA*.
11. Grinkhal'kh T. (2008) *Fundamentals of evidence-based medicine: ucheb. posobiye*, 3-ye izd, per. s angl. Moscow, 288 p. (in Russian)

Поступила/Received: 30.10.2018
Контакты/Contacts: veres.irochka@mail.ru



УДК 612.766.1:57.022:007.51:616-78

Лукашевич В.А.¹, Пономарев В.В.¹, Манкевич С.М.¹, Тарасевич М.И.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Lukashevich V.¹, Ponomarev V.¹, Mankevich S.¹, Tarasevich M.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 2nd City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Адаптивная кинезитерапия в комплексной реабилитации постинсультных пациентов

Adaptive kinesitherapy in complex rehabilitation of post-stroke patients

Резюме

Целью работы являлась разработка программы адаптивной кинезитерапии (АК) для комплексной медицинской реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде после перенесенного инфаркта мозга (ИМ). Для исследования отобраны 52 пациента с различными подтипами ИМ (по TOAST), диагноз которых установлен клинически и подтвержден методами нейровизуализации. Все пациенты разделены на две группы с помощью последовательной (по мере поступления пациентов) рандомизации методом лототрона с использованием карточек. Группа № 1 состояла из 24 пациентов с ИМ, получающих комплексную терапию, включающую традиционную фармакотерапию, физиотерапию и лечебную физкультуру. В группу № 2 вошли 28 пациентов с ИМ, у которых комплексная терапия была дополнена АК с выполнением методик динамической вертикализации и механотерапии крупных суставов верхних и нижних конечностей. Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев. Для оценки двигательных функций использовали тест «ходьба на месте», выполняемый в системе гравитационной разгрузки в течение 30 сек. Определение качественных характеристик циклической локомоции шагового движения проводили методом анализа частотных колебаний нижних конечностей у всех пациентов до начала и после окончания лечения. Полученные результаты сравнивали с контрольной группой. В результате проведенного исследования предложена программа АК для комплексной реабилитации пациентов с инфарктом мозга в раннем восстановительном периоде.

Ключевые слова: адаптивная кинезитерапия, реабилитация пациентов с инфарктом мозга, биомеханический анализ.

Abstract

The aim of the study was development of a program of adaptive kinesitherapy (AK) for medical rehabilitation of post-stroke patients with moderate motor impairment in the early recovery period. For the study, 52 patients with a clinically established diagnosis

of cerebral infarction were selected. The patient cohort was divided into two groups by means of gradual randomization where two types of card were used (yes, no). Group 1 consisted of 24 patients receiving complex therapy, including: pharmacotherapy, physiotherapy and kinesitherapy. The group №2 included 28 patients in whom the complex therapy was supplemented with the implementation of dynamic verticalization techniques and mechanotherapy of large joints of the upper and lower extremities. The control group consisted of 35 healthy volunteers. To assess the motor functions, a "walking on the spot test" was used, performed in a body weight support system for 30 seconds. In this case, the determination of qualitative characteristics of cyclic locomotion of stepping motion was carried out by the method of analysis of frequency oscillations of the lower limbs in all patients before and after the end of treatment. The results were compared with the control group. As a result of the study, a program of adaptive kinesitherapy for complex rehabilitation of patients with cerebral infarction in the early recovery period was proposed.

Keywords: adaptive kinesitherapy, post-stroke patient rehabilitation, biomechanics analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфаркта мозга (ИМ) обусловлена актуальными клиническими и нейрореабилитационными аспектами, определяющими ее медицинскую, социальную и экономическую значимость [1–3]. Результаты популяционных исследований показывают высокий уровень первичной заболеваемости ИМ [4, 5]. Ежегодно в мире регистрируется до 18 млн случаев ИМ, в результате которых умирают более 5 млн человек, при этом 75% выживших остаются социально дезадаптированными инвалидами, нуждающимися в ежедневной посторонней помощи ввиду выраженных двигательных нарушений [6, 7].

Ведущая роль в восстановлении двигательных навыков после ИМ отводится нейрореабилитации, активирующей нейропластичность и обеспечивающей увеличение силы и эластичности мышечно-связочных комплексов, восстановление объема суставной кинематики, повышение согласованности выполнения сложных мышечных синергий, формирование устойчивой статической опоры в динамически меняющихся условиях внешней среды, а также рост мотивационного компонента и квазипотребности [8–13]. При этом максимальное раскрытие нейропластичности достигается за счет раннего начала и длительного срока выполнения реабилитационных мероприятий [14–16]. В этой связи в современной медицинской реабилитации безусловным преимуществом обладают роботизированные реабилитационные комплексы (РРК), обеспечивающие высокую повторяемость кинезитерапевтических упражнений и адекватное дозирование физической нагрузки [17–21]. Несмотря на очевидные преимущества, РРК являются «эксклюзивной техникой», редко присутствующей в большинстве залов лечебно-физической культуры по причине высокой стоимости и целого ряда технических и методических недостатков: один РРК – одна методика, малый объем тренируемой кинематики и низкая пропускная способность.

Таким образом, с одной стороны, применение РРК является неотъемлемым компонентом успешности медицинской реабилитации постинсультных пациентов (ПИП), с другой – имеет ряд экономических, технических и методических проблем, обуславливающих низкий уровень интеграции в клиническую практику.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка программы АК для комплексной медицинской реабилитации пациентов с умеренно выраженным гемипарезом в раннем восстановительном периоде после перенесенного ИМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 87 человек. Полученные в ходе исследования данные представлены в виде медианы (Me), верхнего (UQ) и нижнего (LQ) квартилей: Me [UQ/LQ]. Группа контроля (группа № 1) представлена здоровыми добровольцами и состояла из 35 человек в возрасте 30 [43/22] лет, с ростом 172,3 [179,7/168,3] см, массой тела 68,4 [78/60] кг. Из них 14 (40%) мужчин в возрасте 26,6 [39,3/23,7] года, с ростом 171,6 [184,5/173,5] см и массой тела 71 [82/66,4] кг и 21 (60%) женщина в возрасте 31,5 [44/22] года, ростом 164,5 [169/160] см и массой тела 58 [66,8/55,5] кг.

Когорта обследуемых пациентов была представлена 52 лицами с клинически и нейровизуализационно подтвержденным диагнозом ИМ, находившимися на лечении во 2-й городской клинической больнице (г. Минск) в период с 2016 по 2017 г. Клинический подтип ИМ определяли согласно современной патогенетической классификации TOAST: кардиоэмболический, атеротромботический, лакунарный, гемодинамический. При осмотре реабилитолога определяли реабилитационный потенциал и функциональный класс (ФК) ограничений жизнедеятельности: способности к передвижению и осуществлению самообслуживания. Пациенты были последовательно (по мере поступления) рандомизированы на две группы с использованием лототрона и карточек с обозначением: «Да» – включение в исследование и «Нет» – исключение из исследования. Группа пациентов № 2 (группа № 2) состояла из 28 пациентов, у которых стандартная терапия в виде медикаментозной, физиотерапии и ЛФК была дополнена АК с использованием многофункционального тренажера Triniti производства РБ, ООО «Кинидэкс» (см. рисунок). Возраст пациентов в группе составлял 60 [69/57] лет, рост – 174 [180/162] см, масса тела – 76 [90/63] кг.

Группа № 3 состояла из 24 пациентов, которые получали только стандартную терапию. Возраст пациентов в группе составлял 63 [66/57] года, рост – 172 [179/161] см, масса тела – 80 [90/71] кг. АК выполнялась не менее 15 дней 1–2 раза в неделю. Длительность каждой процедуры составляла от 11 до 40 мин. (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный клинически и нейровизуализационно диагноз ИМ, умеренно выраженный контралатеральный гемипарез, возраст пациентов от 45 до 70 лет включительно, легкие или умеренно выраженные нарушения передвижения (ФК 1–2) и самообслуживания (ФК 1–2), легкие координаторные нарушения при их наличии, а также желание пациента принимать участие в исследовании.

Критерии исключения: повторные ИМ в течение последнего года, период времени от начала заболевания до 3 недель и позже 6 месяцев, значительное и выраженное нарушение сенсорных функций зрения и слуха, затрудняющие способность к ориентации (ФК 2, ФК 3 и ФК 4), значительное ограничение, резко выраженное или полное нарушение физической независимости (критерий самообслуживания ФК 3 и ФК 4), умеренное, значительное и резко выраженное нарушение общения с невозможностью устанавливать и поддерживать новые контакты (критерий самообслуживания ФК 2, ФК 3 и ФК 4), деформирующий остеоартроз одного или двух коленного и/или тазобедренного суставов II–III степени, дегенеративные



Роботизированный многофункциональный тренажер

заболевания центральной нервной системы, любые субъективные жалобы негативного характера, возникшие в ходе проведения исследования, отказ от участия в исследовании, участие в ином клиническом испытании.

Метод АК, применяемый у пациентов группы № 2, состоял из методик вертикализации и механотерапии. Методика вертикализации выполнялась в двух вариантах: статический и динамический, при этом они проводились в двух подвариантах соответственно. Методика механотерапии также выполнялась в двух принципиально различающихся вариантах. Схема проведения АК с указанием максимального времени занятий (в сутки) представлена в табл. 1.

В начальном периоде АК (1-я неделя) проводилась статическая вертикализация, при которой пациент располагался внутри контура тренажера лицом вперед в положении сидя на стуле (исходное положение). Подвесная система находилась в положении с фиксацией задних лямок к тросам подъема (передние и боковые лямки последовательно фиксировались к тросам подъема после размещения пациента) – исходное положение. Далее для неполного варианта статической вертикализации выполнялся аппаратный подъем пациента, находящегося в положении сидя. В процессе подъема пациент пассивно приподнимался над стулом на 10–15 см. Данное положение фиксировалось в течение 3–6 минут, и затем выполнялся возврат в исходное положение. Для полного варианта статической вертикализации выполняется аппаратный подъем пациента из исходного положения до состояния полной статической вертикализации с сохранением контакта стоп с опорной поверхностью в течение 3–6 минут и последующим возвратом в исходное положение.

Начиная со 2-й недели методика статической вертикализации менялась на методику динамической вертикализации, при которой и пациент, и подвесная система также располагались в исходном положении. С 6-го дня начиналось

Таблица 1
Схема проведения адаптивной кинезитерапии

Методики адаптивной кинезитерапии		Время проведения методик адаптивной кинезитерапии по дням цикла (в мин.)														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1.1	Вертикализация статическая (неполный вариант)	6	6	6												
1.2	Вертикализация статическая (полный вариант)				6	6										
2.1	Вертикализация динамическая (вертикальный вариант)						1	1	2	2	3	3	4	4	4	4
2.2	Вертикализация динамическая (горизонтальный вариант)										1	2	2	3	3	3
3.1	Механотерапия (положения сидя)	5	5	7	7	10	10	12	12	12	15	15	15	15	15	15
3.2	Механотерапия (положения стоя)						10	10	15	15	18	18	18	18	18	18
Суммарное время процедуры (в мин.)		11	11	13	13	16	21	23	29	29	37	38	39	40	40	40

выполнение вертикального варианта методики динамической вертикализации, при котором выполнялся пассивный подъем пациента из положения сидя в вертикальное положение с отрывом стоп от опорной поверхности. Данное положение фиксировалось в течение 5 сек., и далее пациент возвращался в положение сидя. Время выполнения методики составляло от 30 сек. до 4 мин.

С третьей недели добавлялся горизонтальный вариант методики динамической вертикализации, при котором выполнялся пассивный подъем пациента из положения сидя в вертикальное положение с отрывом стоп от опорной поверхности и последующим пассивным перемещением в сагиттальной плоскости на угол от 5 до 15 градусов. По окончании выполнения упражнения пациент возвращался в положение сидя. Время выполнения методики составляло от 30 сек. до 3 минут.

На протяжении проведения всего курса АК проводилась методика механотерапии, при которой сохранялись предыдущие исходные положения пациента и подвесной системы, описанные в предыдущих методиках.

Выполнение механотерапии начиналось с положения сидя. На проксимальный отдел заинтересованной конечности фиксировали манжету привода. К манжете прикреплялся трос привода. Далее устанавливались требуемые настройки управляющей программы и запускался автоматический процесс пассивного перемещения конечности в следующих последовательных направлениях: сгибания (на угол до 70–90 градусов), отведения (на угол до 45–70 градусов) и разгибания (на угол до 10–20 градусов). Перемещение выполнялось с постоянной скоростью и постепенным переходом в режим вибрации на финальной трети траектории перемещения. По окончании выполнения упражнения пациент возвращался в положение сидя. Время выполнения методики составляло от 2,5 до 15 минут.

Начиная с 6-го дня тренировок добавлялась методика механотерапии положения стоя. При данной методике выполнялась статическая вертикализация пациента из исходного положения с сохранением контакта стоп с опорной поверхностью. На проксимальный отдел заинтересованных верхней и нижней конечностей фиксировали манжеты приводов. К манжетам прикреплялись тросы приводов.

Далее устанавливались требуемые настройки управляющей программы и запускался автоматический процесс пассивного перемещения конечностей в противофазу: сгибание руки (на угол до 70–90 градусов) – разгибание ноги (на угол до 10 градусов); разгибание руки (на угол до 20 градусов) – сгибание ноги (на угол до 45–60 градусов). Перемещение выполнялось с постоянной скоростью и постепенным переходом в режим вибрации на финальной трети траектории перемещения. Время выполнения методики составляло от 5 до 18 минут.

Все пациенты до и после проведенной терапии, а также здоровые добровольцы обследованы в системе гравитационной разгрузки с оценкой качественной структуры циклической локомоции шагового движения с составлением биомеханического профиля посредством использования оригинальной системы мониторинга движений, состоящей из: 1) сенсорного модуля, закрепляемого в виде манжетки к заинтересованной нижней конечности; 2) программы анализа входящих данных, выполняющей раскладку частот изменения пространственных ускорений нижних конечностей, при выполнении в течение 30 сек. циклической локомоции «ходьба на месте», в спектр от 1 до 60 Гц, при этом: а) полоса от 1 до 10 Гц обозначается как спектр низких частот и характеризует структуру биокинематической стабилизации действия в условиях двигательного пространства (функция пространственного ориентирования); б) полоса от 11 до 25 Гц обозначается как спектр средних частот, в пределах которых реализуются нецеленаправленные движения (с биокинематической структурой, не соответствующей целевой моторной программе); в) полоса от 26 до 40 Гц обозначается как спектр высоких частот № 1 и отражает процесс непосредственной реализации моторной программы целенаправленных движений; г) полоса от 41 до 60 Гц обозначается как спектр высоких частот № 2 и отражает процесс непосредственной реализации моторной программы целенаправленных движений.

При сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни (M-U), при сравнении двух зависимых групп – критерий Вилкоксона (W). Для определения корреляционных связей между явлениями использовали критерий Спирмена с коэффициентом корреляции (R). Уровень размера эффекта определяли Cohen`s d. Альтернативная гипотеза принималась при уровне статистической значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании группы здоровых добровольцев получены следующие значения нормальных показателей ускорений нижних конечностей при выполнении теста «ходьба на месте» в различных спектрах полос. Результаты представлены в табл. 2.

При проведении объективной оценки качественной структуры циклической локомоции в когорте пациентов с умеренными двигательными нарушениями после ИМ установлены следующие значения ускорений нижних конечностей в

Таблица 2
Спектральные значения ускорений в группе здоровых лиц

Полосы частотного спектра		Значение ускорений (мм/с ²)		
№	Гц	Me	UQ	LQ
1	1–10	15,4	18,0	10,8
2	11–25	6,7	11,5	5,4
3	26–40	4,2	5,9	3,3
4	41–60	3,7	4,7	2,7

спектральных полосах: 1–10 Гц – 2,2 [2,8/1,7] мм/с²; 11–25 Гц – 1,2 [1,8/1,0] мм/с²; 26–40 Гц – 0,7 [1,0/0,4] мм/с²; 41–60 Гц – 0,3 [0,4/0,2] мм/с². Установлено, что полученные значения статистически различаются с аналогичными показателями в группе здоровых добровольцев (по критерию Манна – Уитни, $p=0,0$) и являются достоверно меньшими (по критерию Спирмена, $p=0,0$) с коэффициентом корреляции $R>0,8$.

При проведении объективной оценки качественной структуры циклической локомоции в группе пациентов № 2 с умеренными двигательными нарушениями после ИМ до проведения АК установлены следующие значения ускорений нижних конечностей в спектральных полосах: 1–10 Гц – 2,2 [2,65/1,54] мм/с²; 11–25 Гц – 1,3 [1,89/0,89] мм/с²; 26–40 Гц – 0,56 [0,89/0,48] мм/с²; 41–60 Гц – 0,33 [0,42/0,21] мм/с². При этом полученные значения статистически различаются с аналогичными показателями в группе здоровых добровольцев (по критерию Манна – Уитни, $p=0,0$) и являются достоверно меньшими (по критерию Спирмена, $p=0,0$) с коэффициентом корреляции $R>0,8$. Анализ полученных данных указывает на достоверно низкое качество циклической локомоции в группе как в структуре биокинематической стабилизации действия, так и в структуре целенаправленных и нецеленаправленных движений в сравнении с группой здоровых лиц. В табл. 3 представлены полученные данные ускорений нижних конечностей пациентов после проведения АК.

При этом сравнение полученных данных в группе пациентов после проведения АК со здоровыми лицами выявило статистически значимые различия в спектре частот 1–10 Гц и 41–60 Гц.

Вместе с тем установлены статистически значимые различия внутри группы до и после адаптивной кинезитерапии в частотном спектре 1–10 Гц, 11–25 Гц и 26–40 Гц (при $p=0,002$ по критерию Вилкоксона) с достоверно большими (по критерию Спирмена $p=0,0$) значениями после проводимой терапии с коэффициентом корреляции $R>0,8$. Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимой терапии в отношении пациентов с умеренными двигательными нарушениями, объективно восстанавливающей частичную структуру целенаправленных и структуру нецеленаправленных движений. В результате проводимой терапии также восстанавливается структура биокинематической стабилизации действия в условиях двигательного пространства (при $p=0,002$ по критерию Вилкоксона).

При проведении объективной оценки качественной структуры циклической локомоции в группе пациентов № 3 до стандартного лечения установлены следующие значения ускорений нижних конечностей в спектральных полосах: 1–10 Гц – 2,5 [3,1/2,0] мм/с²; 11–25 Гц – 1,3 [2,0/0,8] мм/с²; 26–40 Гц – 0,8 [1,1/0,3] мм/с²; 41–60 Гц – 0,3 [0,3/0,2] мм/с². После проведения стандартного лечения получены результаты: 1–10 Гц – 4,1 [4,6/3,8] мм/с²; 11–25 Гц – 3,4 [3,7/2,8] мм/с²; 26–40 Гц – 0,6 [1,2/0,3] мм/с²; 41–60 Гц – 0,3 [0,4/0,2] мм/с².

Таблица 3
Спектральные значения ускорений в группе пациентов, получающих АК

Полосы частотного спектра		Значение ускорений в подгруппе (мм/с ²)					
		До лечения			После лечения		
№	Гц	Me	UQ	LQ	Me	UQ	LQ
1	1–10	2,2	2,65	1,54	9,5	10,0	6,2
2	11–25	1,3	1,89	0,89	5,5	6,35	4,9
3	26–40	0,56	0,89	0,48	3,6	4,9	3,0
4	41–60	0,33	0,42	0,21	0,25	0,38	0,17

При сравнении полученных данных, отражающих биокинематический профиль группы № 3 до лечения с группой здоровых добровольцев, установлены статистически достоверные различия со значением $p < 0,001$ (по критерию Манна – Уитни). Вместе с этим сравнение аналогичных подгрупп после проведения стандартного лечения выявило статистически значимые различия аналогичного характера, что указывает на достоверное различие биокинематического профиля пациентов, получивших стандартное лечение, с группой здоровых добровольцев (при $p < 0,001$ по критерию Манна – Уитни). При этом отмечается статистически значимое различие (при $p = 0,015$ по критерию Вилкоксона) ускорений в спектре частот 11–25 Гц с достоверно большим (по критерию Спирмена $p = 0,03$) показателем после проведенного стандартного лечения с коэффициентом корреляции $R = 0,6$.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимой стандартной терапии в отношении пациентов с умеренными двигательными нарушениями, улучшающей структуру нецеленаправленных движений.

При проведении статистического анализа полученных результатов в группах № 2 и № 3, отражающих их биокинематический профиль, установлены достоверные различия полученных данных после проводимой соответствующей терапии. Так, в спектре 1–10 Гц $p = 0,0005$ (по критерию Манна – Уитни) с достоверно большими (при $p = 0,7$ по критерию Спирмена и $R = 0,0$) значениями ускорений в группе № 2; в спектре 11–25 Гц $p = 0,0003$ (по критерию Манна – Уитни) с достоверно большими (при $p = 0,8$ по критерию Спирмена и $R = 0,0$) значениями ускорений в группе № 2; в спектре 26–40 Гц $p = 0,0003$ (по критерию Манна – Уитни) с достоверно большими (при $p = 0,8$ по критерию Спирмена и $R = 0,0$) значениями ускорений в группе № 2; в спектре 41–60 Гц $p = 0,02$ (по критерию Манна – Уитни) с достоверно большими (при $p = 0,6$ по критерию Спирмена и $R = 0,01$) значениями ускорений в группе № 2.

При статической обработке данных методом Cohen`s d установлен умеренно выраженный уровень размера эффекта применяемой АК со значением 0,654.

Сравнение значений медиан частотных колебаний нижних конечностей в различных анализируемых полосах в группах пациентов № 2 и № 3 в процентном отношении к аналогичным показателям у здоровых добровольцев позволил выделить значимые тенденции. Так, показатель, отражающий характер нецеленаправленных движений (полоса № 2), в группе № 2 на 31,3% лучше аналогичного показателя в группе № 3; показатель, отражающий характер целенаправленных движений в спектре 26–40 Гц (полоса № 3), в группе № 2 на 71,4% лучше аналогичного показателя в группе № 3; показатель, отражающий характер биокинематической стабилизации действия (полоса № 1), в группе № 2 на 35% лучше аналогичного показателя в группе № 3.

Клинический случай

Пациент М, 53 года, поступил в неврологическое отделение 2-й городской больницы г. Минска с диагнозом: атеротромботический инфаркт мозга в вертебробазилярном бассейне артерий при артериальной гипертензии, атеросклерозе сосудов головного мозга, левосторонняя пирамидная недостаточность, дизартрия, легкие координаторные нарушения. Заболел остро, находился на стационарном лечении в течение 15 дней, принимал медикаментозное лечение (массаж, магнитолазерная терапия, электролечение (синусомодулированные токи), лечебная физическая реабилитация, логопедические занятия) в комплексе с АК по вышеописанной методике. До начала и по окончании лечения определяли ФК ограничения жизнедеятельности: способности к передвижению и способности к самообслуживанию, а также проводилась оценка качественной структуры циклической локомоции шагового движения. Способность к передвижению:

до лечения – ФК 1; после лечения – ФК 0. Способность осуществлять самообслуживание: до лечения – ФК 1; после лечения – ФК 0. Качественная структура циклической локомоции (спектральные полосы соответственно 1–10 Гц, 11–25 Гц, 26–40 Гц, 41–60 Гц (в мм/с²) до лечения – 2,98; 2,1; 1,7; 1,1; после лечения – 8,7; 5,8; 4,4; 1,1.

Таким образом, комплексное лечение с применением АК способствует улучшению статодинамической функции и повышению качественной структуры циклической локомоции.

Согласно литературным данным, применение РРК в нейрореабилитации постинсультных пациентов является клинически обоснованным направлением, при котором происходит более полное восстановление как утраченных двигательных навыков, так и формирование устойчивых во времени моторных образов. Раннее включение РРК в программу комплексного лечения и медицинской реабилитации приводит к активации процессов нейропластичности, а динамическое изменение режимов роботизированной тренировки (дозирование средовой аугментации) способствует двигательной адаптации [5, 8, 9, 11, 15, 18]. Анализ исследований, посвященных оценке эффективности применения РРК, как правило, базируется на оценке количественных нейрофизиологических, кинематических и пространственно-временных параметров сложной локомоции. При этом нам не встретилось ни одного исследования, в котором проводилась бы оценка качественных параметров, отражающих эффективность действий в рамках двигательного поля. Вместе с тем все авторы указывают на получение лучшего результата с применением РРК [19, 20, 22–25]. Подобная ситуация подчеркивает новизну примененного нами метода, позволяющего по характеру частотного распределения пространственных ускорений нижних конечностей определять качественную составляющую сложной локомоции шагового движения в виде двигательной активности, соответствующей реализации центральной моторной программы (целенаправленные движения в спектре 26–40 Гц и 41–60 Гц) и двигательной активности, возникающей как результат ситуационной адаптации центральной моторной программы к репеллерным средовым условиям (нецеленаправленные движения в спектре 11–25 Гц) [25, 26]. Особое внимание, на наш взгляд, заслуживает показатель, отражающий функцию пространственного ориентирования [28] как интегративную функцию, связанную с работой пирамидно-стриарного и теменно-премоторного уровней (1–10 Гц).

Таким образом, применение АК в комплексном лечении умеренно выраженных двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт в раннем восстановительном периоде, в виде методик вертикализации и механотерапии, выступающих в качестве базовых техник, способствует более эффективному по сравнению со стандартной терапией восстановлению нецеленаправленных движений и целенаправленных движений (в спектре 26–40 Гц) в сравнении (соответственно на 31,3% и 71,4%) и улучшению биокинематической стабилизации действия в условиях двигательного пространства – на 35%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования разработана программа адаптивной кинезитерапии – реабилитации пациентов с умеренными двигательными дефектами в раннем восстановительном периоде после инфаркта мозга в виде стандартизированных методик гравитационной механотерапии и статической вертикализации, позволяющих восстанавливать качественные параметры циклической локомоции шагового движения. Эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, применяемых в клинической практике

у пациентов, перенесших мозговой инсульт, достоверно повышается в комплексе с адаптивной кинезитерапией.

Для объективной оценки качественных параметров циклической локомоции и составления биомеханического профиля пациента может быть использован метод выделения частотных полос пространственных ускорений нижних конечностей в спектре 1–10 Гц, 11–25 Гц, 26–40 Гц и 41–60 Гц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bogousslavsky J. (1997) *Acute stroke treatment*. London, UK. Martin Dunitz Ltd., 305 p.
2. Kevin M. Barrett, James F. Meschia (2013). *Stroke*. West Sussex, UK. John Wiley & Sons Ltd., 176 p.
3. Miller E., Murray L., Richards L., Zorowitz R., Bakas T. (2010). Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, vol. 41, pp. 2402–2448.
4. Scott E. Kasner, Philip B. Gorelick (2005). *Prevention and treatment of ischemic stroke – Philadelphia, Pennsylvania*. USA: Elsevier Inc., 419 p.
5. Mohr J.P., James C. Grotta, Philip A. Wolf, Michael A. Moskowitz, Marc R. Mayberg, Rudiger Von Kummer (2011). *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management – Philadelphia, Pennsylvania*. USA: Elsevier Inc., 1485 p.
6. Kiyohara Yutaka, Kubo Michiaki, Kato Isao, Tanizaki Yimihiro, Tanaka Keiichi, Okubo Ken, Nakamura Hidetoshi, Iida Mitsuo (2003). Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*, vol. 34(10), pp. 2343–2347.
7. Peter L. Kolominsky-Rabas, Margarete Weber, Olaf Gefeller, Bernhard Neundoerfer, Peter U. Heuschmann (2001). Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to toast criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*, vol. 32, pp. 2735–2740.
8. Carod-Artal F., Gonzalez-Gutierrez J., Herrero J., Horan T., De Seijas E. (2002) Functional recovery and instrumental activities of daily living: follow-up 1-year after treatment in a stroke unit. *Brain Inj.*, vol. 16, no 3, pp. 207–216.
9. Robinson C., Shumway-Cook A., Matsuda P., Ciol M. (2011) Understanding physical factors associated with participation in community ambulation following stroke. *Disabl Rehabil.*, vol. 33, no 12, pp. 1033–1042.
10. Van Swigchem R., van Duijnhoven H., den Boer J., Geurts A., Weerdesteyn V. (2013) Deficits in motor response to avoid sudden obstacles during gait in functional walkers poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 27, no 3, pp. 230–239.
11. Vasileva D., Lubenova D. (2014) Adapted program for independent home rehabilitation in patients with stroke in the chronic period. *Sport and Science*, vol. 58, no 3, pp. 61–72.
12. Wang R., Chen H., Chen C., Yang Y. (2005) Efficacy of Bobath versus orthopaedic approach on impairment and function at different motor recovery stages after stroke: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.*, vol. 19, pp. 155–164.
13. Sidorovich E.K., Lihachev S.A., Klishevskaya N.N., Pavlovskaya T.S. (2015) Rezul'tati trenirovki postural'noi i kognitivnoi funktsii u patsientov s hronicheskimi ishemicheskimi narusheniyami mozgovogo krovoobrascheniya s primeneniem staticheskoi i dinamicheskoi stabiloplatform [The results of training postural and cognitive functions in patients with chronic ischemic impairment of cerebral circulation with the use of static and dynamic stabiloplatforms]. *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vost. Evropa*, no 1, pp. 69–78.
14. Axelrod D.A., Millman D., Abecassis D.D. (2010) US Health Care Reform and Transplantation. Part I: overview and impact on access and reimbursement in the private sector. *Am. J. Transplant.*, vol. 10, pp. 2197–2202.
15. Dam M., Tonin P., Casson S. (1993). The effects of long-term rehabilitation therapy on poststroke hemiplegic patients. *Stroke*, vol. 24, no 8, pp. 1186–1191.
16. Wernig A., Muller S., Nanassy A. (1995) Laufband therapy based on "rules of spinal locomotion" is effective in spinal cord injured persons. *European Journal of Neuroscience*, vol. 7, no 4, pp. 823–829.

17. Galvez J. A., Reinkensmeyer D. J. (2005) Robotics for gait training after spinal cord injury. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*, vol. 11, no 2, pp. 18–33.
18. Hidler J., Nichols D., Pelliccio M. (2009). Multicenter randomized clinical trial evaluating the effectiveness of the Lokomat in subacute stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, vol. 23, no 1, pp. 5–13.
19. Westlake K.P., Patten C. (2009) Pilot study of Lokomat versus manual-assisted treadmill training for locomotor recovery post-stroke. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 6, no 1, pp. 81–95.
20. Freivogel S., Schmalohr D., Mehrholz J. (2009) Improved walking ability and reduced therapeutic stress with an electromechanical gait device. *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 41, no 9, pp. 734–739.
21. Colombo G., Joerg M., Schreier R. (2000) Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 37, no 6, pp. 693–700.
22. Bonnayaud C., Zory R., Boudarham J., Pradon D., Bensmail D., Roche N. (2014) Effect of a robotic restraint gait training versus robotic conventional gait training on gait parameters in stroke patients. *Exp Brain Res.*, vol. 232, no 1, pp. 31–42.
23. Stevenson N., Mrachacz-Kersting E., Asseldonk D.L., Turner E.G. (2015) Spinal plasticity in robot-mediated therapy for the lower limbs. *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 12, article 81.
24. Rispens S.M., Van Dieën J.H., Van Schooten K.S., Cofré Lizama L.E., Daffertshofer A., Beek P.J., Pijnappels M. (2016) Fall-related gait characteristics on the treadmill and in daily life. *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 13, article 81.
25. Bruni M.F., Melegari C., De Cola M.C., Bramanti A., Bramanti P., Calabrò R.S. (2018) What does best evidence tell us about robotic gait rehabilitation in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin Neurosci.*, vol. 48, pp. 11–17.
26. Lukashevich U. (2017) Adaptive kinesitherapy in early rehabilitation of patients with mild coordination defects. *World Science*, vol. 6, no 4(20), pp. 4–7.
27. Lukashevich V.A., Sivakov A.P. (2015) Sravnitel'naya otsenka stepeni transformatsii dvigatel'nogo stereotipa v usloviyah ispolzovaniya tehnologii «dvuhsloynogo ekzoskeleta» i sredi virtual'noy realnosti [Comparative evaluation of the degree of transformation of the motor stereotype in conditions of using the technology of the “two-layer exoskeleton” and the virtual reality environment]. *Innovatsionnyie tehnologii v meditsine*, no 2–3 (5–6), pp. 79–90.
28. Lukashevich V.A. (2016) Kontseptualnyiy podhod v otsenke prostranstvennoy orientatsii [Conceptual approach to assessing spatial orientation]. *Doklady BGUIR*, vol. 7 (101), pp. 16–20.

Поступила/Received: 26.10.2018
 Контакты/Contacts: innovation@recipe.by



Шалькевич Л.В.^{1,2}, Жевнеронок И.В.¹, Рожко Ю.В.², Шевчук Л.П.², Шалькевич О.В.², Лебедева С.К.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

³ Городской клинический родильный дом № 2, Минск, Беларусь

Shalkevich L.^{1,2}, Zhauniaronak I.¹, Rozhko J.², Sheuchuk L.², Shalkevich O.², Lebedeva S.³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and child", Minsk, Belarus

³ City Clinical Maternity Hospital № 2, Minsk, Belarus

Влияние невесомости на организм человека и перспективы использования микрогравитации в реабилитации детей с перинатальной патологией нервной системы

Influence of weightlessness on the human body and perspectives of its use in rehabilitation of children with nervous system perinatal disorders

Резюме

В статье приведен аналитический обзор литературных данных о влиянии невесомости на организм человека и перспективах использования ее в проведении реабилитационных мероприятий у детей с перинатальным поражением нервной системы. Рассматриваются реакции на невесомость со стороны нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем здоровых взрослых, возможности тренировки и повышения их адаптационных возможностей путем регулярного воздействия антигравитационных влияний на организм. Патогенетически обосновываются механизмы восстановительного действия микрогравитации у детей с различными нарушениями центральной нервной системы вследствие недоношенности и гипоксически-ишемической неонатальной энцефалопатии. Описываются различные технологии прикладного применения антигравитационных воздействий в медицинской практике. Приводятся результаты собственных пилотных исследований у недоношенных детей, отмечается, что метод невесомости в виде сухой иммерсии быстрее формирует оптимальную церебральную гемодинамику, ускоряет процесс выработки самостоятельного сосательного рефлекса, улучшает показатели сатурации у кислородзависимых недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, достоверно увеличивает прирост массы тела, увеличивает скорость разрешения отека головного мозга по сравнению с детьми, не получавшими данный вид терапии. Авторы считают перспективным дальнейшее изучение влияния невесомости на восстановление нервной системы у детей с перинатальной патологией нервной системы.

Ключевые слова: гравитация, невесомость, дети, реабилитация, сухая иммерсия.

Abstract

The article provides an analytical review of literature data on the effect of weightlessness on the human body and the perspectives for its use in conducting rehabilitation activities in children with perinatal lesions of the nervous system. The reactions to weightlessness on the nervous, respiratory, cardiovascular systems of healthy adults and the possibility of training and increasing their adaptive capabilities through regular exposure to anti-gravitational effects on the body are considered. The mechanisms of the regenerative effect of weightlessness in children with various disorders of the central nervous system due to prematurity and hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy are pathogenetically substantiated. Describes the various technologies of applied application of anti-gravity effects in medical practice. The results of our own pilot studies in premature babies are given. It is noted that the method of weightlessness as dry immersion generates optimal cerebral hemodynamic, accelerates the process of developing an independent sucking reflex, improves the saturation rates of oxygen-dependent premature babies with bronchopulmonary dysplasia, significantly increases body mass gain, increases speed resolution of cerebral edema compared with children who did not receive this type of therapy. The authors consider it promising to further study the effect of weightlessness in the treatment of the nervous system perinatal disorders in children.

Keywords: gravity, weightlessness, children, rehabilitation, dry immersion.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с разработкой новых медицинских технологий, позволяющих выхаживать детей с крайней степенью недоношенности, сочетанными нарушениями, особое значение приобретает лечение, направленное на восстановление или максимально возможную адаптацию нарушенных функций ребенка и обеспечение высокого качества жизни пациентов с перинатальной патологией и ее последствиями в раннем и отдаленном периодах [15, 17]. В основе развития перинатальных поражений центральной нервной системы лежат разнообразные факторы, влияющие на плод в антенатальном периоде, интранатально и в неонатальном периоде. Воздействие внутриутробных инфекций, метаболических нарушений и других экзогенных и эндогенных факторов оказывает неспецифическое повреждающее воздействие на нервную систему плода и приводит к гипоксии, развитие которой в свою очередь запускает комплекс гемореологических, микроциркуляторных, метаболических расстройств, способствуя развитию кровоизлияния, ишемии, формированию лейкомаляции вещества головного мозга [3, 9]. Также большое значение имеет невынашивание, поскольку недоношенный ребенок в большинстве случаев еще не готов к процессу родов и по сравнению с доношенными получает значительные повреждения. К интранатальным повреждающим факторам относят патологические воздействия в период родов, неизбежно сказывающиеся на функционировании нервной системы ребенка: отсутствие или слабая выраженность схваток, стремительные роды, применение ручных родовспомогательных приемов, обвитие плода пуповиной, несоответствие размеров плода и таза. Также группой риска в отношении интранатальных повреждений являются недоношенные дети и дети с малой или слишком большой массой тела. В генезе постнатальных повреждений центральной нервной системы наибольшую роль играют инфекции (энцефалиты, менингоэнцефалиты, вентрикулиты и др.), травмы и другие факторы [2, 9, 15].

Независимо от причины гипоксии вторично возникают расстройства дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, которые усугубляют нарушения обменных процессов и увеличивают расстройства центральной и периферической гемодинамики, создавая предпосылки к внутричерепному кровоизлиянию. При тяжелых перинатальных поражениях, в последующем приводящих к инвалидности, особое место занимают эпилепсия, детский церебральный паралич, нарушение развития, гипотония центрального генеза [9, 13, 14, 17]. Частота развития отдаленных последствий зависит от степени выраженности повреждений: так, по данным литературы, до 80% детей, выживших после тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии, имеют серьезные осложнения, 10–20% – среднетяжелые, а доля здоровых составляет лишь порядка 10% [2]. Результаты исследований детей после энцефалопатии средней степени тяжести показывают, что порядка 30–50% имеют серьезные долгосрочные осложнения и 10–20% имеют небольшие отклонения, а по данным катамнестического исследования установлено, что даже в отсутствии явных симптомов повреждения мозга и очевидных неврологических симптомов в периоде новорожденности, в дальнейшем у таких детей могут наблюдаться значительные трудности обучения – 15–20% [2].

Лечение и реабилитация детей с перинатальными поражениями нервной системы определяется ведущим клинико-неврологическим синдромом, его морфологической основой (ишемия, кровоизлияния), тяжестью общего состояния ребенка, а также периодом заболевания. Терапия, проводимая на этапе неонатального периода, может и должна рассматриваться как часть этапной комплексной реабилитации, кроме того, в отношении детей 1-го года жизни целесообразно говорить не о реабилитации, а об абилитации, т.е. воздействиях, направленных не столько на восстановление утраченных функций, сколько на формирование возрастных навыков, которые могут быть нарушены в дальнейшем, но из-за возраста еще не проявлены [1, 3, 8, 9, 13–15].

Лечение и реабилитация должны быть комплексными, с использованием различных средств и методов терапии. Постнатальный онтогенез предполагает этапное становление навыков и умений, следовательно, динамическое изменение клинико-неврологических синдромов в разные возрастные периоды также требует непрерывности и этапности в проведении реабилитационных мероприятий и преемственности между различными ее видами. Лечение детей с последствиями перинатального поражения условно можно разделить на два направления: медикаментозное (фармакологическое) и немедикаментозное. Не преуменьшая роли индивидуально подобранной посиндромной фармакологической терапии, следует учитывать, что для новорожденных детей проконтролировать эффективность применения ряда медикаментов сложно вследствие анатомо-физиологических особенностей и особенностей фармакодинамики. К немедикаментозным реабилитационным мероприятиям для детей с последствиями перинатального поражения первого года жизни относят: лечебный массаж, гимнастику, тонкий пальцевой тренинг, терапию по Войту, методику Бобат, упражнения в воде и гидромассаж, методику светотерапии, лечение положением (специальные укладки). Данные виды восстановительного лечения давно используются в реабилитации и рассматриваются в рамках классических традиционных методов воздействия [1, 11]. В последнее время помимо традиционных подходов в медицинской реабилитации особый интерес вызывают новые направления, такие как введение стволовых клеток [12] и разработки, которые давно и широко применялись в космической медицине для подготовки летного состава и изучения эффектов и воздействия невесомости, микрогравитации на организм и системы его функционирования [4, 7, 10].

Гравитация является постоянно действующей силой на окружающие объекты, а одним из наиболее важных компонентов силы тяжести на организм человека является гидростатический компонент давления крови и других биологических

жидкостей. В соответствии с направлением вектора силы тяжести происходит перераспределение жидкостных сред организма, что приводит к изменению показателей общей гемодинамики и других органов и систем [6]. Поскольку невесомость в лабораторных условиях воспроизвести сложно, для изучения ее влияния на организм используются модели. В медицине чаще используют иммерсию – это метод, разработанный в качестве наземного способа моделирования воздействия эффектов невесомости на организм [6]. Существующие модели подразделяются на воспроизводящие первичные эффекты невесомости (патогенетические) и соответствующие промежуточным или конечным эффектам микрогравитации (симптоматические) [6]. К основным патогенетическим моделям относят длительное пребывание человека в горизонтальном или антиортостатическом положении, вывешивание тела (или его сегментов), и наиболее распространенными наземными методами, используемыми для имитации космического полета человека, являются водное погружение и сухое, которое выполняется путем погружения в водную среду без прямого контакта с ней, применяя непроницаемый тканевой барьер между объектом и водой, такой метод получил название сухой иммерсии. Симптоматическими моделями являются: укачивание на различных стендах, вызывающих болезнь движения, искусственная дегидратация организма или прием диуретиков, воспроизводящих ортостатическую гипотонию. Патогенетические модели, в том числе сухую иммерсию, применяют, когда необходимо воспроизвести комплекс реакций организма, которые приближены по своим проявлениям при действии невесомости. Невесомость и микрогравитация оказывают на организм системное воздействие, влияя на работу сердечно-сосудистой системы, в том числе гемодинамику и микроциркуляцию, а также на дыхательную, скелетно-мышечную системы и др. [4–7, 10]. В исследованиях, проводимых с участием космонавтов и летного состава, было установлено, что исчезновение гравитационных давлений в тканях и кровообращении человека приводит к немедленным последствиям и долгосрочным последствиям, которые хорошо документированы, но все же не полностью понятны, а порой парадоксальны. В ранних исследованиях было показано, что в невесомости основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению циркуляторных расстройств, перестройке нейрогуморальных механизмов, изменению гемо- и кардиодинамики, является смещение жидкостных сред организма в краниальном направлении [6, 10]. В связи с этим одним из важных направлений изучения адаптации к условиям невесомости является вопрос о динамике центрального венозного давления (ЦВД) как основного фактора, инициирующего компенсаторные сердечно-сосудистые и нейрогуморальные механизмы, приводящие к увеличению сердечного выброса, увеличению экскреции почками жидкости и электролитов и уменьшению объема циркулирующей крови. Наблюдения, выполненные в ходе экспериментов с имитацией эффектов невесомости (антиортостатическая гипокинезия, водная или «сухая» иммерсия), выявили повышение ЦВД и сердечного выброса, давления крови в левом и правом предсердиях, увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка [6]. В связи с этим длительное время доминировало мнение, что увеличение ЦВД в начальном периоде адаптации к невесомости является определяющим фактором для активации компенсаторных сердечно-сосудистых и нейрогуморальных реакций. Однако новые медико-физиологические данные, полученные на орбитальных станциях, позволили выявить иные закономерности в реакциях сердечно-сосудистой системы и пересмотреть уже сложившиеся концепции. Измерения ЦВД у космонавтов с использованием современных косвенных и прямых методов в условиях реальной невесомости обнаружили, что в начальном периоде адаптации происходит снижение ЦВД, а не его повышение, как предполагалось ранее. Вместе с тем известно, что снижение ЦВД должно сопровождаться уменьшением объема сердечного выброса. Однако,

как показали результаты обследований космонавтов, в первые часы пребывания в невесомости, несмотря на снижение ЦВД, увеличивается ударный и минутный объем сердца [6]. Таким образом, в начальном периоде невесомости складывается ситуация, при которой, несмотря на центральную гиперволемию, ЦВД снижается, но ударный объем и сердечный выброс увеличиваются. Существующие в литературе гипотезы для интерпретации этого физиологического состояния базируются на принципиально различных механизмах. Таким образом, механизмы, происходящие со стороны функционирования ряда органов и систем в условиях микрогравитации, продолжают обсуждаться и изучаться.

В настоящее время метод сухой иммерсии является основной технологией, которая не только используется в космической физиологии и медицине в целях подготовки и реабилитации астронавтов, но и стала внедряться в клиническую практику с помощью специально разработанных кроватей с системой, воспроизводящей эффекты антигравитации.

Метод «сухого» погружения впервые предложен для подготовки летного состава в начале 1970-х годов. Он впервые был описан Е.Б. Шульженко и О.С. Виль-Вильямс, советскими специалистами в области космической биологии и медицины, работающими в Институте авиационной и космической медицины (ныне ГНЦ РФ – институт медико-биологических проблем РАН, Москва) [6].

Проведенные исследования в Московском научно-практическом центре реабилитационных технологий по изучению эффектов сухой иммерсии в комплексной реабилитации двигательных нарушений у детей с детским церебральным параличом показали, что данный метод может являться базовым компонентом для комплексной реабилитации пациентов со спастическими формами церебрального паралича и способствует нормализации мышечного тонуса и активности вегетативной и соматической нервной системы. Также исследования по реабилитации детей 1-го года жизни с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы показали, что у пациентов, получавших курс сухой иммерсии, достоверно уменьшалась частота проявления неврологической симптоматики, а также степень ее выраженности, при этом степень достоверности положительной динамики при синдроме угнетения центральной нервной системы была выше, чем при синдроме повышенной возбудимости [1, 3, 15]. Однако исследователи не ставили своей задачей изучение влияния сухой иммерсии на процессы профилактики детского церебрального паралича, т.е. на процессы, устраняющие формирование патологических тонических рефлексов. В то же время, несмотря на достоверность снижения патологической симптоматики, положительная динамика отмечалась не у всех пациентов, что, по мнению ряда исследователей, объясняется тем, что метод не имеет принудительного воздействия на функциональную систему антигравитации путем прямого предотвращения нарастания лабиринтного, шейного симметричного и асимметричного тонических рефлексов и формирования установочных рефлексов.

Накопленные знания показывают, что снятие деформации в невесомости, транзиторное увеличение центрального объема крови и интерстициальной жидкости являются пусковым механизмом для активации срочных приспособительных реакций, способствующих адаптации организма к изменившимся условиям гемодинамики [4–6]. Увеличение эффективного объема крови и преобладание афферентной импульсации с механо- и волюморцепторов, расположенных выше гидростатически индифферентной точки, включает рефлекторные нейрогуморальные разгрузочные реакции, направленные на снижение объема циркулирующей крови, плазмы, функциональную перестройку сердечно-сосудистой системы, центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции и установлению нового уровня регуляторных механизмов [4–6].

Внутриутробное развитие плода также можно с определенной долей отнести к этапу развития в условиях микрогравитации, поскольку большую часть внутриутробного существования он находится в околоплодных водах. После рождения происходит адаптационная функциональная перестройка гемодинамики, в том числе и центральной гемодинамики, дыхательной системы и др., которые в условиях патологического интранатального и раннего неонатального периодов могут быть нарушены с формированием ранних и отсроченных неврологических последствий [2, 8, 9, 16, 17]. Ранняя реабилитация новорожденных с использованием сухой иммерсии в неонатальном периоде наряду с проводимым медикаментозным лечением может дать положительный эффект за счет имитации «внутриутробного» состояния микрогравитации и удлинения срока, необходимого для адаптационного периода и функциональной перестройки органов и систем.

Научный коллектив сотрудников кафедры детской неврологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования и Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» в пилотном проекте комплексного лечения и реабилитации недоношенных детей с неонатальной энцефалопатией и ее последствий использовали лечебно-реабилитационные кровати КМ-07 «САТУРН-90», которые моделируют условия частичной невесомости, и на человека действуют несколько факторов одновременно. Прежде всего, это снижение действия сил гравитации, вызывающее уменьшение деформации клеток, органов и тканей, уменьшается гидростатическое давление крови, снимается нагрузка с костно-мышечной системы, что проявляется в изменении позы и тонуса мышц, уровня двигательной активности. Перераспределение жидких сред организма и изменение афферентных потоков обуславливают изменение частоты сердечных сокращений и артериального давления. Применение сухой иммерсии с методикой ежедневного использования на протяжении 10 дней с длительностью процедуры 1 час показало, что данный метод в комплексной ранней реабилитации недоношенных детей (n=21) способствует быстрому снижению перивентрикулярного отека головного мозга и на 21-й день по результатам нейросонографии в основной группе положительная динамика отмечена у 57,1% (12 пациентов), в группе контроля (n=15) – 13,3% (2 пациента) ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). Выявлено, что комплексный метод быстрее формирует оптимальную церебральную гемодинамику (по результатам доплерометрии с динамической оценкой индекса резистентности), ускоряет процесс выработки самостоятельного сосательного рефлекса, улучшает показатели сатурации у кислородзависимых недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, достоверно увеличивает прирост массы тела.

Таким образом, воспроизведение эффектов невесомости в виде микрогравитации в условиях комплексного лечения с применением метода сухой иммерсии в неонатальном периоде и первые месяцы жизни может существенно повлиять на исходы перинатального поражения и неонатальной энцефалопатии, что обосновывает целесообразность исследования данного подхода в лечении и реабилитации детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belyayeva I., Bombardirova Ye., Tokovaya Ye., Kharitonova N., Lazurenko S., Turti T., Illarionova M. (2017) Nemedikamentoznaya abilitatsiya detey s perinatal'nymi porazheniyami nervnoy sistemy [Non-drug abilitation of children with perinatal lesions of the nervous system]. *Voprosy sovremenoy pediatrii*, vol. 16, no 5, pp. 383–391.
2. Blinov D. (2016) Perinatal'noye porazheniye mozga: aktual'nyye voprosy epidemiologii i podkhody k klassifikatsii [Perinatal brain damage: current issues of epidemiology and approaches to classification]. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya*, vol. 10, no 4, pp. 84–93.
3. Volyanyuk Ye., Safina A. (2013) Kompleksnaya rehabilitatsiya nedonoshennykh detey na pervom godu zhizni [Comprehensive rehabilitation of premature babies in the first year of life]. *Zhurn. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*, vol. 6, no 6, pp. 59–62.

4. Grigor'ev A., Baranov V. (2003) Serdechno-sosudistaya sistema cheloveka v usloviyakh kosmicheskogo poleta [Human cardiovascular system in space flight]. *Vest. RAMN*, vol. 12, pp. 41–45.
5. Donina ZH. (2011) Mezhsistemnyye vzaimootnosheniya dykhaniya i krovoobrashcheniya. Obzor [Intersystem relationships of respiration and blood circulation. Overview]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 37, no 2, pp. 117–128.
6. Donina ZH., Baranov V., Aleksandrova N., Nozdrachev A. (2013) *Dykhaniye i gemodinamika pri modelirovanii fiziologicheskikh effektov nevesomosti* [Breathing and hemodynamics in modeling the physiological effects of weightlessness]. Spb.: Nauka, 182 p.
7. Matyushev T., Vartbaranov R., Ryzhenkov S. (2011) Imitatsionnoye modelirovaniye mekhanizmov regulyatsii gemodinamiki v raznykh usloviyakh. Chast' II. Raschetnyye dannyye gemodinamicheskikh pokazateley osudov golovnoy mozga i goleni cheloveka pri postural'nykh vozdeystviyakh pod uglami +60o i -60o ot gorizontali [Simulation modeling of hemodynamic regulation mechanisms under various conditions. Part II. Estimated hemodynamic indices of cerebral vessels and lower leg of a person with postural effects under the eyes + 60 degrees and -60 degrees from horizontal]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*, no 2, pp. 72–78.
8. Tyrsin A., Shalkevich L., Ostroushko D., Shalkevich O., Gevorgyan G. (2017) Issledovaniye perinatal'nogo porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy u detey v neonatal'nom periode metodami mnogomernogo statisticheskogo analiza [Investigation of the perinatal lesion of the central nervous system in children in the neonatal period by the methods of multivariate statistical analysis]. *Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh*, vol. 16, no 3, pp. 595–605.
9. Fatykhova N., Prusakov V. (2010) Nevrologicheskiye problemy detey, rozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela [Neurological problems of children, born with extremely low birth weight]. *Prakticheskaya meditsina*, 7 (46), pp. 86–89.
10. Fomina G., Kotovskaya A., Pochuyev V., Zhernavkov A. (2008) Mekhanizmy izmeneniya gemodinamiki cheloveka v usloviyakh mikrogravitatsii i prognoz poslepoletnoy ortostaticheskoy ustoychivosti [Mechanisms of changes in human hemodynamics in microgravity and the prognosis of post-flight orthostatic stability]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 34, no 3, pp. 92–97.
11. Shavaliyev R., Kletenkova G., Gaynetdinova D. (2013) Mul'tidistsiplinarnaya etapnaya reabilitatsiya novorozhdennykh detey s perinatal'noy patologiyey v usloviyakh detskoy mnogoprofil'noy bol'nitsy [Multidisciplinary staged rehabilitation of newborns with perinatal pathology in the conditions of the children's multifield hospital]. *Zhurn. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*, vol. 6, no 1, pp. 90–94.
12. Shalkevich L., Aleynikova O., Isaykina YA., Yakovlev A., Drogaytseva D. (2016) Perspektivy transplantatsii stvolovykh kletok v lechenii detskogo tserebral'nogo paralicha [Prospects for stem cell transplantation in the treatment of cerebral palsy]. *Meditsinskiye novosti*, no 10, pp. 4–8.
13. Shalkevich L., Malash A. (2016) Metabolicheskaya terapiya zabolvaniy nervnoy sistemy u detey lekarstvennymi sredstvami na osnove karnitina [Metabolic therapy of diseases of the nervous system in children with carnitine-based drugs]. *Meditsinskiye novosti*, 4, pp. 28–32.
14. Shalkevich L., Yakovlev A. (2007) Medikamentoznaya reabilitatsiya detey s sindromom myshechnoy slabosti i gipotonii [Medical rehabilitation of children with the syndrome of muscle weakness and hypotension]. *Meditsinskiye novosti*, 14, p. 72.
15. Yatsyk G., Bombardirova Ye., Tresorukova O. (2007) Vykhazhivaniye i rannaya reabilitatsiya detey [Nursing and early rehabilitation of children]. *Lechashchiy Vrach*, 7, pp. 23–27.
16. Frazier A.L., Frazier H., Warren N.A. (2010) A discussion of family-centered care within the pediatric intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*, 33 (1), pp. 82–86.
17. Ballot D.E., Chirwa T., Ramdin T., Chirwa L., Mare I., Davies V.A., Cooper P.A. (2015) Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013. *BMC Pediatr*, vol. 15, p. 20.

Поступила/Received: 09.11.2018

Контакты/Contacts: leoshal@yahoo.com, ira_jevner@tut.by



УДК 617.58-005.6-092.4

Лутик И.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Lutsik I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Изучение эффективности комплексного препарата стрептокиназы на основе фибрин-специфичных липосом в эксперименте *in vivo*

Study of the effectiveness of the complex preparation of streptokinase based on fibrin-specific liposomes in an *in vivo* experiment

Резюме

Представлены результаты экспериментов *in vivo* с использованием комплексного препарата на основе фибрин-специфичных липосом (ФСЛ). Доказано, что комплексный препарат стрептокиназы (КП_{СК}) включает в себя «свободную» нативную стрептокиназу (СК) и «связанную» с липосомами, конъюгированными через карбоксилированный декстран с фибрин-специфичными моноклональными антителами FnI-3C (класса IgG2), в соотношении 40% и 60% соответственно. Установлено, что инкапсуляция СК в ФСЛ приводит к связыванию СК с внутренней и наружной поверхностью липосомы, обеспечивая различное по времени высвобождение препарата в кровотоке и пролонгированный фибринолитический эффект.

Ключевые слова: стрептокиназа, липосомы, фибрин-специфичность, фибринолизис, ультразвук, степень свободного просвета сосуда.

Abstract

The results of *in vivo* experiments using a complex preparation based on fibrin-specific liposomes (FSL) are presented. It is proved that the complex preparation of streptokinase (SK_{CP}) includes “free” native streptokinase (CK) and “associated” with liposomes conjugated through carboxylated dextran with fibrin-specific monoclonal antibodies FnI-3C (class IgG2), in ratio to 40 % and 60 %, respectively. It has been established that encapsulation of SK into FSL leads to binding of SK with the inner and outer surface of the liposomes, providing a different time release of the drug into the bloodstream and prolonged fibrinolytic effect.

Keywords: streptokinase, liposomes, fibrin-specificity, fibrinolysis, ultrasound, the degree of free lumen.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Медикаментозный тромболизис с использованием стрептокиназы (СК) является одним из ведущих методов лечения острых артериальных тромбозов [2]. Однако по причине отсутствия фибрин-специфичности СК уступает фибрин-селективным тромболитическим препаратам при восстановлении проходимости пораженной артерии [3, 4].

Использование липосом в качестве систем локальной доставки представляет перспективы [5] для улучшения фармакологического профиля СК, а добавление к ним фибрин-специфичности позволяет обеспечить локальное поступление тромболитика в зону тромба и за счет этого пролонгирование и усиление фибринолитического действия препарата [6].

На сегодняшний день экспериментальные исследования по сравнительной оценке эффективности тромболизиса инкапсулированными формами СК малочисленны и противоречивы [7], а единичные работы с использованием компонентов, повышающих фибрин-специфичность препарата, не отражают все перспективы и преимущества его использования перед фибрин-селективными тромболитическими средствами [8].

В связи с этим нами проведены исследования, направленные на разработку комплексного препарата СК (СК_{кп}), который включает в себя «свободную» нативную СК и «связанную» с липосомами, конъюгированными через карбоксилированный декстран с фибрин-специфичными моноклональными антителами FnI-3C (класса IgG2), в соотношении 60% и 40% соответственно. Использование СК_{кп} показало улучшение фармакологического профиля СК в виде двухфазного пролонгированного фибринолитического действия лекарственного средства [9].

Мы предполагаем, что использование СК_{кп} за счет фибрин-специфичного действия способствует ускорению и усилению фибринолиза по сравнению с нативной стрептокиназой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение механизмов повышения эффективности использования СК_{кп} в эксперименте *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 50 беспородных самцах собак весом 15–18 кг. Артериальный тромбоз моделировали в течение 120 мин. путем введения в бедренную артерию на участке длиной 5 см, ограниченном лигатурами, 0,1 мл раствора тромбина («Технология Стандарт», Россия) и дополнительного пережатия сосудистой стенки корнцангом в течение 5–10 с.

В работе использовали различные формы тромболитического препарата стрептокиназа (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь): разведенную в изотоническом растворе натрия хлорида («свободная» форма) и инкапсулированную в липосомы по методике [10] *in situ* (СК_{лип}). Суспензия СК_{кп} представляла собой комплексный препарат, включающий в себя «свободную» нативную СК и «связанную» с липосомами, конъюгированными через карбоксилированный декстран с фибрин-специфичными моноклональными антителами FnI-3C (класса IgG2), в соотношении

60% и 40% соответственно. Для экспериментов применяли дозу СК из расчета 25 тыс. ЕД/кг (75 тыс. ЕД) веса животного.

Инъекции проводили двумя способами: системно внутривенно и локально в зону тромба в течение 1–2 минут под контролем УЗ-датчика с исключением случаев дислокации тромба. Системное введение препаратов, разведенных в 35 мл изотонического раствора натрия хлорида, осуществляли в бедренную вену в течение 30 мин. через периферический венозный катетер (ООО «Медфарм», Россия). При локальном введении препаратов, разведенных в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида, катетер ставили на расстоянии 1 см от зоны тромба.

В зависимости от использованных препаратов СК и способа их введения животные были разделены на 6 групп (по 5 животных в группе): 1-я и 2-я – инъекции СК_{кп} системно внутривенно (СК_{кп}-1) и локально в зону тромба (СК_{кп}-2), 3-я и 4-я – введение СК_{лип} без фибрин-специфичных свойств системно внутривенно (СК_{лип}-1) и локально в зону тромба (СК_{лип}-2), 5-я и 6-я – использование «свободной» (нативной) СК системно (СК-1) и локально в зону тромба (СК-2). Дополнительно применяли раствор гепарина внутривенно болюсно из расчета 50 ЕД/кг с последующей инфузией препарата в дозе 22 ЕД/кг/ч до момента окончания исследования. В группах контроля животным проводили системные внутривенные инъекции липосом без включенных препаратов и изотонического раствора натрия хлорида, для тромбированной и интактной артерий дополнительных вмешательств не осуществляли. Время наблюдения после использования различных методов тромболизиса составило 180 мин. По истечении указанного времени животных выводили из эксперимента в соответствии со стандартами GLP, ТКП 030-2017 (33050) «Надлежащая клиническая практика» и проводили иссечение участков артерий: интактных и содержащих тромб.

Для оценки эффективности тромболизиса проводили ультразвуковое (УЗ) исследование с помощью ультразвукового диагностического аппарата Siemens Sonoline SI 450 (Siemens, Германия) в В-режиме линейным датчиком с рабочей частотой 7,5 МГц интраоперационно исходно, сразу после формирования тромба и каждые 30 минут наблюдения до окончания эксперимента. УЗ-датчик устанавливали непосредственно на стенку сосуда в зоне тромба, оценивали в продольной проекции диаметр сосуда, его локальное расширение в области тромба, просвет сосуда, состояние и структуру артериальной стенки. Расширение бедренной артерии в зоне тромба оценивали как локальное увеличение ее диаметра более 1 мм или 20% от значения близлежащего участка сосуда. Процент стеноза и свободного просвета сосуда определяли по его диаметру. Рассчитывали степень остаточного (резидуального) стеноза (СС_d) – показатель, характеризующий снижение диаметра стенозированного сосуда в процессе лизиса тромба, выраженный в процентах:

$$CCd = \frac{D_1 - D_2}{D_1} \times 100\%,$$

где D_1 – истинный диаметр сосуда,

D_2 – диаметр свободного просвета сосуда.

Согласно Покровскому А.В., за норму (интактную артерию) принимали уровень остаточного стеноза 0%, гемодинамически незначимого стеноза (эффективный тромболизис) – 1–19%, гемодинамически незначимого стеноза (частичный тромболизис) – 20–49%, гемодинамически значимого стеноза – 50–74%, критического стеноза – 75–95%, окклюзию (тромбированная артерия) – 95–100%.

Для проведения морфологических исследований иссеченные фрагменты бедренной артерии с тромбом фиксировали в 10% нейтральном формалине. Участок артерии с тромбом (1–1,5 см) рассекали на пластины толщиной 5 мм, минимальное число пластин из одного образца составило 3 (проксимальный, дистальный и промежуточный). Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, MSB-методом на фибрин. Микроскопически оценивали наличие и фиксацию тромба в просвете сосуда, скопление в нем волокон фибрина и форменных элементов, состояние сосудистой стенки.

Морфометрическую оценку степени свободного просвета сосуда (ССПС) проводили при помощи программ количественной микроскопии для анализа и обработки изображений Leica-Qwin версии 1.56 и Aperio Image Scope 12.1.0.5. Определяли площадь тромба (S_1), площадь просвета сосуда (S_2), ССПС рассчитывали по отношению площади просвета тромба к сумме площади тромба и площади сосуда (S_2/S_1+S_2).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 для непараметрических величин [11]. Для сравнения трех или более независимых выборок и проверки нулевой гипотезы применяли критерий Краскела – Уоллиса. Номинальное значение $p < 0,05$ принимали как статистически значимое. В случае статистически значимого результата использовали двухвыборочный непараметрический критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), корректируя его для множественного тестирования. С целью определения количественных соотношений между переменными и выделения значимых признаков, наиболее тесно связанных с основными факторами, проводили факторный анализ методом главных компонент. Критериями оценки выступали Me [25%; 75%], где Me – медиана, [25%; 75%] – 25-я и 75-я процентиля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение физико-химических свойств фибрин-специфичных липосом *in situ*

Согласно проведенным исследованиям, все ФСЛ были сферической формы (рис. 1), их средний гидродинамический диаметр составил ~140 нм, дзета-потенциал –19,6 мВ.

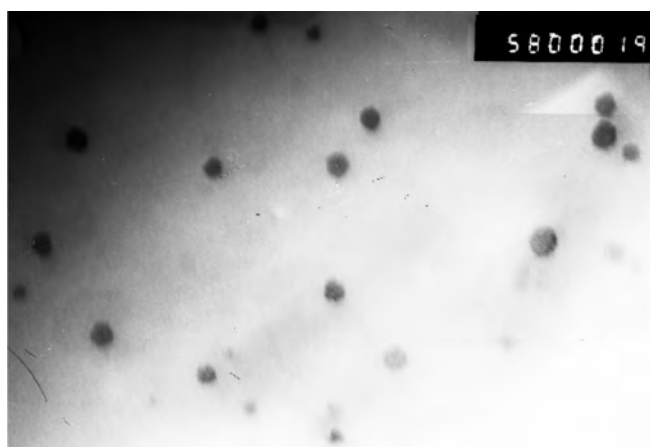


Рис. 1. ПЭМ изображение липосом из смеси DSPC:CH, конъюгированных через карбоксилированный декстран с фибрин-специфичными моноклональными антителами Fnl-3C (класса IgG2), $\times 72\ 000$

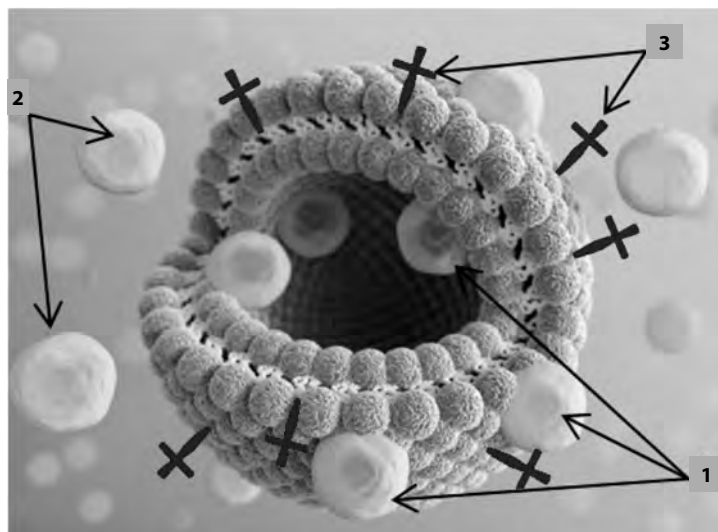


Рис. 2. Схематическое представление комплексного препарата стрептокиназы: 1 – «связанная» с липосомами стрептокиназа; 2 – «свободная», находящаяся в растворе нативная стрептокиназа; 3 – моноклональные антитела Fnl-3С (класс IgG2) к фибрину

Растворение препаратов в изотоническом растворе натрия хлорида при температуре +20 °С сопровождалось максимальной степенью диспергирования частиц (69%).

Схематично строение СК_{кп} (рис. 2) представлено нативной СК, свободно плавающей в растворе, «связанной» СК, фиксированной на внутренней и внешней поверхности липосомы и моноклональными антителами к фибрину снаружи.

Изучение эффективности и безопасности фибринолиза при использовании комплексного препарата стрептокиназы *in vivo*

По данным экспериментов, моделирование тромбоза бедренной артерии собак приводило к образованию суб- и окклюзирующих тромбов во всех 100% случаев. Визуально отмечали значимое локальное расширение диаметра сосуда более 20% по сравнению с близлежащей интактной артерией ($p > 0,05$) и отсутствие кровотока в периферических отделах после снятия лигатур. Результаты УЗ-исследования показали заполнение просвета сосудов изоэхогенными тромботическими массами, стенки артерий были утолщены, комплекс интима-медиа утолщен или разрушен, процент резидуального (остаточного) стеноза через 2 часа после формирования тромба составил более 90%. Морфологически микропрепараты тромбированной артерии исходно и к 3 часам наблюдения были представлены смешанными (фибриново-эритроцитарными) тромбами, плотно спаянными с интимой, с включениями молодого и зрелого фибрина. ССПС к 180-й минуте, по данным морфометрического анализа, снизилась до 13% от исходного уровня ($p > 0,05$).

В группе интактной артерии просвет сосуда визуально был полым. По данным УЗИ, просвет сосуда был анэхогенным, одинаковым в диаметре на всем его протяжении, выбуханий вдоль стенок сосуда не отмечено. Морфологически выявлено уплотнение комплекса интима-медиа в большинстве случаев, единичные форменные элементы крови в просвете артерии. Морфометрически ССПС достоверно превышала значения тромбированного сосуда к 3 часам наблюдения (98% против 13%, $p < 0,05$).

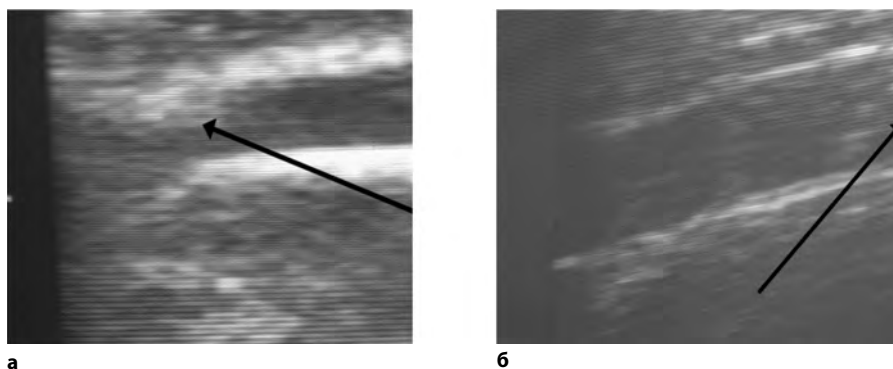


Рис. 3. Ультразвуковое сканирование в В-режиме бедренной артерии в продольной проекции. Представлены изображения окклюзирующего тромба через 180 минут наблюдения после внутриаартериального введения нативной стрептокиназы (а) и комплексного препарата (б)

Оценка эффективности тромболизиса по данным УЗ-исследования *in vivo*

Динамика освобождения просвета сосуда от тромботических масс при использовании СК_{кп} и нативной СК различалась в зависимости от формы препарата и способа введения (рис. 3).

Согласно проведенным экспериментам, использование СК_{кп} на фоне поддерживающей антикоагулянтной терапии гепарином сопровождалось снижением CC_d в течение 180 мин. во всех группах сравнения. Установлено, что уменьшение уровня CC_d по отношению к тромбированной артерии для СК_{кп} носило двухфазный характер: его быстрое снижение ~ в 1,7 раза к 30-й мин. и ~ в 3,4 раза к 120-й мин., затем достигнутые значения показателя сохранялись до окончания эксперимента. При проведении сравнительного анализа степени освобождения просвета сосуда от тромботических масс в группах СК_{кп} CC_d во всех случаях значимо снижалась по отношению к первоначальным значениям, начиная с 30-й минуты. Локальное введение СК_{кп} приводило к значимому снижению CC_d по сравнению с системным использованием после 2-го часа наблюдения (1–19% против 20–49% соответственно, $p < 0,05$). УЗ-оценка диаметра сосуда в области тромба показала его нормализацию до размера близлежащей интактной артерии через 30 мин. после введения СК_{кп}. В процессе наблюдения в просвете сосуда наблюдали равномерное распределение тромботических масс, случаев избыточного скопления фрагментов тромба не отмечено (рис. 3б).

При использовании СК в составе СК_{лип} в сочетании с антикоагулянтной терапией освобождение просвета сосуда в области тромба было выявлено после 45 мин. наблюдения. При использовании СК_{лип}-1 нормализация диаметра сосуда до уровня близлежащей интактной артерии отмечена через 90 мин. наблюдения, что было достоверно позже, чем в группе СК_{лип}-2 (60 мин., $p < 0,05$). В процессе эксперимента в большинстве наблюдений тромботические массы были равномерно распределены в просвете сосуда, в единичных случаях избыточное скопление фрагментов тромба визуализировали в центральной его части.

Достоверно меньшие значения CC_d через 30 мин. наблюдения (50–74% против 95–100% соответственно, $p < 0,05$), а также значимое превышение показателя к окончанию эксперимента (1–19% против 20–49% соответственно, $p < 0,05$), позволили нам сделать вывод о превышении эффективности тромболизиса при использовании СК_{кп} перед нативной СК в течение 3 часов наблюдения.

Изменения CC_d при системном внутривенном и локальном введении в зону тромба «свободной» (нативной) СК носили несколько иной характер в сравнении с инкапсулированными в липосомы препаратами.

При введении СК-1 CC_d в течение первых 45 минут эксперимента достоверно не изменялась по сравнению с первоначальным уровнем, затем значительно уменьшалась ~ в 1,2 раза ($p < 0,05$) и сохранялась на достигнутом уровне до 90-й минуты наблюдения. Повторное снижение остаточного стеноза до 50–74%, достигнутое на 90-й минуте наблюдения, в оставшееся время достоверно не изменялось. Динамика изменений CC_d при использовании СК-2 не имела достоверных отличий от $СК_{Лип-2}$. В то же время данные УЗ-исследования при использовании СК свидетельствовали о неравномерности распределения тромботических масс в просвете сосуда с увеличением времени эксперимента. В большинстве наблюдений отчетливо визуализировали фрагменты избыточного скопления тромботических масс на периферии сосуда (рис. 3а).

Сравнительный анализ CC_d выявил преимущества $СК_{КП}$ перед аналогичным препаратом на основе $СК_{Лип}$ и обычной формой СК в виде достоверно меньших ($p < 0,05$) значений показателя в течение первого часа наблюдения. В то же время уровень остаточного стеноза после 90-й минуты наблюдения для всех групп с локальным введением препаратов не имел достоверных различий ($p > 0,05$).

При системном внутривенном введении липосом без включенных препаратов и изотонического раствора натрия хлорида значимых отличий по отношению к группе тромбированной артерии за весь период наблюдения не отмечали ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты данных УЗ-исследования свидетельствуют о том, что при использовании $СК_{КП}$ в сочетании с антикоагулянтной терапией степень остаточного стеноза снижается до гемодинамически незначимой, а скопление тромботических масс в просвете сосуда в процессе тромболитической терапии более равномерно, чем при введении нативной СК. На основании вышеизложенного можно предположить, что применение $СК_{КП}$ повышает равномерность распределения тромботических масс в просвете сосуда и, как следствие, приводит к более полному его освобождению.

Оценка эффективности фибринолиза по данным морфологического и морфометрического анализа ССПС *in vivo*

По данным морфологического анализа, при введении $СК_{КП}$ в большинстве срезов наблюдали полный лизис тромба. При этом центральная часть просвета сосуда была свободна, фибрин отсутствовал, по периферии просвета располагались отдельно лежащие эритроциты или их мелкие агрегаты. В группе $СК_{Лип}$ в большинстве наблюдений также отмечен полный лизис тромба, центральная часть просвета артерии была свободна от тромба, по периферии просвета сосуда определяли мелкие агрегаты эритроцитов. Небольшие локусы молодого и зрелого фибрина располагались субинтимально или в отдельных фрагментах тромба. Использование нативной СК в большинстве случаев показало частичный фибринолиз с периферическим расположением остаточного тромба, занимающего просвет сосуда, эритроциты единичные или крупными локусами располагались вокруг тромба. Фибрин молодой и зрелый визуализировали по периферии тромба или в виде локусов в центральной его части, в интима артерии.

Апостериорный анализ по критерию Манна – Уитни выявил достоверное ($p < 0,05$) увеличение ССПС по отношению к тромбированной артерии во всех группах сравнения. Установлена прямолинейная зависимость показателя от способа введения и наличия фибрин-специфичности (рис. 4, 5).

Так, при локальном введении препаратов в зону тромба ССПС к окончанию эксперимента во всех группах сравнения была значимо ($p < 0,05$) выше, чем при системном внутривенном введении. Наибольший процент восстановления

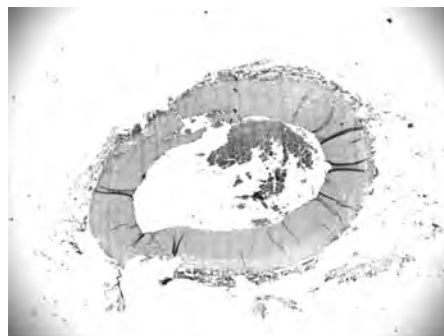


Рис. 4. Поперечный срез бедренной артерии через 180 минут наблюдения после внутриа­ртиального введения комплексного препарата стрептокиназы. В центральной и периферической части тромба визуализируются хаотично расположенные клеточные элементы (эритроциты) и единичные локусы фибрина. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

свободного просвета сосуда отмечен в группе СК_{КП} (рис. 4) как при локальном, так и при системном пути введения (74% и 65% соответственно), что свидетельствует о значимом вкладе фибрин-специфичности в лизис тромба.

Введение нативной формы СК животным показало наименьший прирост ССПС по отношению к другим группам сравнения (53% и 69%) к 3 часам наблюдения (рис. 5). Сравнительная оценка ССПС при использовании СК_{лип} и СК выявила значимое превышение показателя в группе СК_{лип} перед СК при системном и локальном введении ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о повышении эффективности СК при ее инкапсуляции. Проведенные эксперименты позволили нам сделать вывод, что КП_{СК} может выступать в качестве «наноконтейнера», обеспечивающего ускорение и удлинение фибринолиза по сравнению с нативной СК в течение 3 часов после введения.

Сравнительный анализ данных УЗ-сканирования, морфологического и морфометрического анализа показал двухфазный характер высвобождения СК в группе СК_{КП}. Отмечено первоначальное действие нативной СК в системном кровотоке, что сопровождалось лизисом центральной части тромба. Высвобождение «связанной» СК и доставка ее с помощью антител к фибрину вызывали лизис периферической части тромба. В то же время для нативной СК выявлен только лизис центральной части тромба с сохранением участков тромба с включениями фибрина на периферии сосуда.

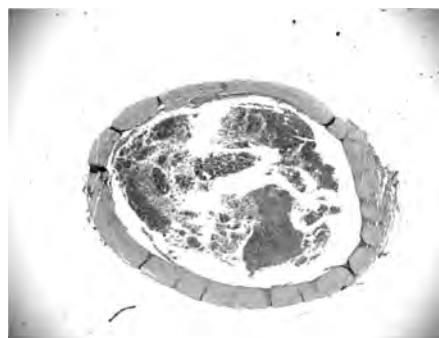


Рис. 5. Поперечный срез бедренной артерии через 180 минут наблюдения после системного введения нативной стрептокиназы. Визуализируется смешанный тромб. Нити фибрина связаны между собой, форменные элементы (эритроциты) расположены в центральной и периферической части тромба. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Таким образом, результаты экспериментов свидетельствуют о том, что разработанный нами СК_{кп} в остром эксперименте на животных имеет преимущества перед системным введением нативной СК в виде превышения эффективности фибринолиза в процессе двухфазного высвобождения препарата из ФСЛ к 3 часам наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Конъюгация фибрин-специфичных липосом с соотношением «свободной» нативной СК и «связанной» с липосомами в соотношении 60% и 40% соответственно с фибрин-специфичными моноклональными антителами FnI-3C (класса IgG2) обеспечивает двухфазность высвобождения тромболитического препарата в кровеносное русло (быстрое – за счет «свободной» СК, замедленное – за счет «связанной»).
2. Использование комплексного препарата стрептокиназы в сочетании с антикоагулянтной терапией приводит к более значимому ($p < 0,05$) снижению диаметра стенозированного сосуда, равномерному лизису тромботических масс в центральной и периферической части сосуда в процессе тромболиза и достоверному приросту степени свободного просвета сосуда ($p < 0,05$) в сравнении с нативной СК в течение 3 часов наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roth G.A. (2015) Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *The New England Journal of Medicine*, vol. 372, Issue 14, pp. 1333–1341.
2. Siddiqi T.J. (2017) The 100 most influential papers in the field of thrombolytic therapy: a bibliometric analysis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, vol. 17, Issue 4, pp. 319–333.
3. Vandelli L. (2015) Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, vol. 24, Issue 2, pp. 394–400.
4. Beatrice R. (2018) STEMI: Management. *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*, pp. 474–488.
5. Bunkera A. (2016) Rational design of liposomal drug delivery systems, a review: Combined experimental and computational studies of lipid membranes, liposomes and their PEGylation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, vol. 1858, Issue 10, pp. 2334–2352.
6. Neri M. (2017) Ischemia / reperfusion injury following acute myocardial infarction: a critical issue for clinicians and forensic pathologists. *Mediators of Inflammation*, vol. 14, Issue 4, pp. 170–175.
7. Singh D. (2017) The significance of nanomedicine in brain-targeted drug delivery: crossing blood-brain barriers. *Journal of Nanomedicine Research*, vol. 5, Issue 5, pp. 00132.
8. Rajdoula Md.R. (2017) Liposomal drug delivery systems have opened a new window in pharmaceutical sciences: a literature-based review. *Asian Journal of Pharmaceutics*, vol. 11, Issue 4, pp. 250–254.
9. Dubatovka E. (2017) Poluchenie kompleksnih preparatov na osnove liposomal'noi formi streptokinazi i ih farmakokineticheskie karakteristiki [Obtaining complex preparations based on liposomal form of streptokinase and their pharmacokinetic characteristics]. *Dokladi Natsional'noi akademii nauk.*, vol. 61, no 6, pp. 50–57.
10. Dubatovka E. Vliyanie liposomal'noi formi streptokinazi na obrazovanie D-dimerov [Effect of liposomal form of streptokinase on the formation of D-dimers]. *Dokladi Natsional'noi akademii nauk.*, vol. 60, no 6, pp. 54–58.
11. Orlov A. (2015) Sovremennoe sostoyanie neparametricheskoi statistiki [The current state of nonparametric statistics]. *Politematicheskii setevoi elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, no 106, pp. 239–269.

Поступила/Received: 12.11.2018
 Контакты/Contacts: lutik-irinka@yandex.by



УДК 616.21/22-089-089.5

Гудный Г.В.¹, Илюкевич Г.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Hudny H.¹, Ilukevich G.²

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Новые технологии в анестезиологическом обеспечении оперативных вмешательств на ринофарингеальном уровне дыхательных путей

New technologies for anesthetic management surgical interventions at the rhinopharyngeal level of respiratory tract

Резюме

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств (ОВ) на ринофарингеальном уровне (РФУ) дыхательных путей (ДП) путем разработки и использования модифицированной методики ларингеальномасочной анестезии и новых способов контроля за дыхательными путями. Применены на практике модифицированная ларингеальная маска, ларингоскоп для сложных интубаций, а также способ обеспечения дыхания после ринологических операций. Установлено, что использование модифицированной ларингеальной маски и ларингоскопа для сложных интубаций при проведении анестезии является более выгодной альтернативой среди существующих аналогов.

Ключевые слова: мониторинг, анестезия, модифицированная ларингеальная маска, ларингоскоп для сложных интубаций, внутриманжеточное давление, трудные дыхательные пути, ринофарингеальный уровень.

Abstract

The article presents the results of a study of the effectiveness and safety of anesthetic management of surgical procedures at the rhinopharyngeal level (RFL) of the respiratory tract (RT) by developing and using a modified laryngeal-anesthesia technique and new ways to control the airway. A modified laryngeal mask, a laryngoscope for complicated intubations, as well as a way to ensure breathing after rhinological operations have been put into practice.

It has been established that the use of a modified laryngeal mask and a laryngoscope for complex intubations is a more advantageous alternative among existing analogues.

Keywords: monitoring, anesthesia, modified laryngeal mask, laryngoscope for complicated intubations, intracuff pressure, difficult airway, rhinopharyngeal level.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мировой практике увеличилось количество хирургических вмешательств при лечении оториноларингологической патологии. Эта тенденция отмечается и в Республике Беларусь, где число подобных операций превысило 72 000 в год. Около 70% их выполняются под общей эндотрахеальной анестезией, хотя последняя не является наиболее безопасной и имеет ряд осложнений [1, 2]. Одним из наиболее серьезных и жизнеугрожающих осложнений при выполнении общей анестезии и в ближайшем посленаркозном периоде является развитие сценария «трудные дыхательные пути», риск возникновения которого в лор-практике крайне высок в связи с наличием у пациентов измененной анатомии дыхательных путей, конкуренции между анестезиологом и хирургом за область операции (дыхательные пути), а также высокой распространенностью среди пациентов синдрома обструктивного апноэ во сне [3–5]. В последние годы при анестезии некоторых хирургических вмешательств подтверждена высокая эффективность использования ларингеальной маски как альтернативы эндотрахеальной интубации [6, 7], в то время как применение ее в оториноларингологической анестезиологической практике описано в единичных работах с рекомендацией использования при небольших операциях с сохраняющимся при этом риском смещения ларингеальной маски и утраты контроля за дыхательными путями [8].

Учитывая вышеизложенное, выбор метода анестезиологического обеспечения операций на ринофарингеальном уровне дыхательных путей, разработка устройств для улучшения визуализации гортани и обеспечения проходимости дыхательных путей с учетом их технической простоты, финансовой доступности и эргономичности при использовании в повседневной анестезиологической практике является весьма актуальной задачей, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств на ринофарингеальном уровне дыхательных путей с помощью разработки и клинического использования модифицированной ларингеальной маски, ларингоскопа для сложных интубаций и способа обеспечения эффективного дыхания у пациентов после оториноларингологических операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 148 пациентов, которым в ГУ «РНПЦ оториноларингологии» были выполнены следующие плановые хирургические вмешательства: двусторонняя подслизистая вазотомия с резекцией гипертрофированных участков нижних носовых раковин (n=64), операции на придаточных пазухах носа (n=31), эндоскопические операции на околоносовых синусах 3-го уровня сложности – двусторонняя сфеноидальная, фронтальная, верхнечелюстная синусотомия, полипозитомидотомия (n=8), операции на носо- и ротоглотке (n=28), комбинированная хирургия носо- и ротоглотки с операцией в полости носа (n=17) под многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной или ларингеально-масочной анестезией. Критерии включения в исследование: лица обоего пола в возрасте от 18 до 69 лет, которым выполнялись плановые операции на ринофарингеальном уровне по поводу заболевания дыхательных путей под общей анестезией, оценка пациентов по шкале физического статуса ASA I–III и анестезиологического риска по AAA I–III. Критерии исключения из исследования:

возраст пациентов менее 18 и более 69 лет, наличие у пациентов декомпенсации по общесоматическим заболеваниям, индекс массы тела $>45 \text{ кг/м}^2$, наличие у пациентов психических заболеваний или зависимостей от психоактивных веществ, наличие аллергии на используемые лекарственные средства.

План и дизайн исследования был одобрен этическим комитетом РНПЦ оториноларингологии, у пациентов накануне было получено письменное информированное согласие на метод анестезии и на участие в исследовании.

Пациенты госпитализировались в стационар накануне операции со стандартным объемом обследования согласно протоколам диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Приказ МЗ РБ от 08.06.2011 г. № 615 «Об утверждении клинического протокола анестезиологического обеспечения»).

Всем пациентам с заболеваниями дыхательных путей на ринофарингеальном уровне была выполнена по разработанной нами схеме предоперационная подготовка с комплексом исследований на предмет диагностики синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), изложенная в инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 153-1214 от 18.06.2015 г.).

Все пациенты в зависимости от вида проводимого анестезиологического пособия и наличия у них СОАС были разделены на четыре клинические группы: 1-я группа – 37 пациентов, которым выполнялась многокомпонентная сбалансированная эндотрахеальная анестезия (ЭА) и у которых не был диагностирован СОАС; 2-я группа – 38 пациентов, которым выполнялась ЭА и был выставлен СОАС; 3-я группа – 36 пациентов, которые оперированы под многокомпонентной сбалансированной ларингеально-масочной анестезией (ЛМА) и у которых не был диагностирован СОАС, и 4-я группа – 37 пациентов, которым выполнялись ЛМА и у которых был СОАС.

Пациенты изучаемых групп (1-й и 3-й, 2-й и 4-й) были сопоставимы между собой по возрасту, полу, массе тела и физическому статусу по ASA, видам и продолжительности хирургических операций и анестезиологическому риску ($p > 0,05$, тест χ^2). Оценка риска прогнозируемой трудной интубации проводилась по шкале ИТИ (МОСКВА-TD) и находилась в интервале 0–5 баллов [9].

Выполнялся клинический мониторинг: оценка цвета кожных покровов, экскурсия грудной клетки, пальпация пульса на периферических артериях, аускультация легких и сердечных тонов. В периоперационном периоде с помощью монитора Infinity Delta (Германия) проводился мониторинг состояния пациентов, включающий определение частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ, измерение неинвазивного артериального давления (АДсист., АДдиаст.), пульсоксиметрию (SpO_2), капнографию (EtCO_2), минутный дыхательный объем, пиковое давление на вдохе и на выдохе, давление плато, оценку концентрации кислорода, углекислого газа, закиси азота и ингаляционного анестетика, расчет МАК, показатель биспектрального индекса (BIS). Измерение внутриманжеточного давления (ВМД) в эндотрахеальной трубке (ЭТ) и ларингеальной маске (ЛМ) выполнялось с помощью манометра Portex (Smiths Medical, Германия) в режиме реального времени с регистрацией и анализом показателей каждые 5 минут, с последующей коррекцией при необходимости до целевых значений от 30 до 40 см вод. ст.

С целью оценки предложенных методов обеспечения проходимости дыхательных путей у пациентов, оперированных под ЭТ и ЛМ анестезиями, выполнен анализ их эффективности по результатам интубаций и постановок ларингеальной маски. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

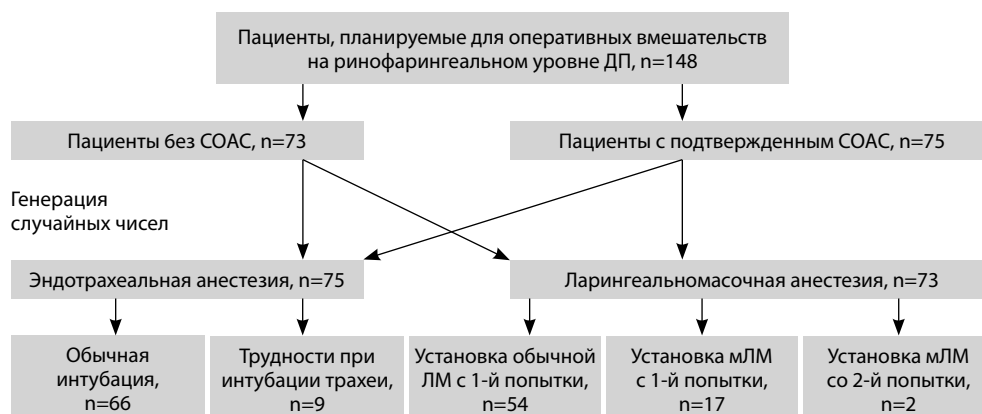


Рис. 1. Дизайн исследования по оценке эффективности методов обеспечения проходимости дыхательных путей

При развитии клинической ситуации непрогнозируемые «трудные дыхательные пути» (ТДП) нами использовался ларингоскоп для сложных интубаций (ЛСИ), при высоком риске смещения ЛМ использовалась модифицированная (мЛМ), описание и техника постановки которых приведены ниже.

Статистическую обработку полученных в ходе выполнения исследования данных проводили с использованием прикладных программ Microsoft Excel, StatSoft Statistica Trial 10.0 (США). Применялись непараметрические методы статистики для биомедицинских исследований: U-тест Манна – Уитни при сравнении данных, полученных в двух независимых группах. Для категориальных данных применяли критерий χ^2 (хи-квадрат). Статистическая значимость признавалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов 4 клинических групп оперативные вмешательства на ринофарингеальном уровне дыхательных путей выполнялись под многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной (1-я и 2-я группы) и ларингеальномасочной анестезией (3-я и 4-я группы). Выполнение эндотрахеальной анестезии осуществлялось по стандартной методике, ларингеальномасочной – по модифицированному, предложенному авторами способу (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение ВУ а20170446).

Премедикация у пациентов во всех группах проводилась по следующей схеме: внутримышечно за 30 минут до операции вводился атропин 0,1% в дозе 0,01 мг/кг (максимально 1 мл), димедрол 1% – 1 мл, анальгин 50% – 2 мл. Преоксигенация плотно прижатой лицевой маской в течение 3–7 минут до достижения etO_2 более 90%.

Индукция анестезии в 1-й и 2-й группах – внутривенно фентанил в дозе 1–2 мкг/кг, пропофол в дозе 2,0–3,0 мг/кг и для выполнения интубации трахеи дитилин в дозе 2–2,7 мг/кг, затем выполнялась интубация трахеи. В 3-й и 4-й группах индукция анестезии – внутривенно фентанил в дозе 1–2 мкг/кг за 5 минут до установки ЛМ, а внутривенный болюс пропофола за 3 минуты в дозе 1,5–2,5 мг/кг массы тела, через 1 минуту после этого вводился атракурия безилат в дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела, далее следовал второй болюс пропофола в дозе 0,25–1,0 мг/кг массы тела и устанавливалась ЛМ.

Поддержание анестезии во всех группах проводилось смесью закиси азота с кислородом (60%/40%) в сочетании с севофлюраном (1–3 об %) на уровне показателей МАК от 0,8 до 2,2. Глубину анестезии контролировали по общеклиническим критериям, данным BIS-мониторинга и по дополнительно разработанным критериям для модифицированной ЛМА. Сравнительный анализ изменения основных показателей гемодинамики, клинико-лабораторных данных стресс-ответа, количества неблагоприятных ситуаций при проведении двух видов анестезии показал преимущества использования ларингеальномасочной анестезии при оперативных вмешательствах на ринофарингеальном уровне, что явилось предметом ранее опубликованных нами сообщений.

Проводился мониторинг пикового давления на вдохе, а при появлении фонации при аускультации в области гортани, эпизодов спонтанного дыхания на дыхательном мониторе, эпизодов глотания или активности мышц глотки по данным измерения ВМД, при повышении более чем на 20% пикового давления на вдохе увеличивали концентрацию анестетика на испарителе и (или) дополнительно вводили фентанил в дозе 1 мкг/кг массы тела.

В связи с высоким риском развития осложнений при отсутствии постоянного контроля за ВМД как в ЛМ, так и в ЭТ при оперативных вмешательствах на дыхательных путях – его уровню уделялось особое внимание [10]. Каждые 5 минут, а также при смене положения головы пациента нами проводилось измерение и коррекция ВМД в используемых воздуховодах. При сравнении ВМД в группах по виду анестезии, 1 и 2 (ЭА), 3 и 4 (ЛМА), выявлена следующая закономерность: при ЭА после интубации трахеи и установки ЛМ ВМД всегда превышало рекомендуемые производителями значения (20–30 см водн. ст. и до 60 см водн. ст. соответственно), несмотря на коррекцию ВМД имело тенденцию к нарастанию по ходу операции. Во 2-й группе ВМД оказалось еще выше, чем в 1-й группе, что может быть связано с наличием СОАС у пациентов данной группы (избыточная масса тела, функциональные и анатомические особенности ВДП). При сравнении групп 3 и 4 (ЛМА) выявлена следующая закономерность: ВМД на последующих этапах анестезии на фоне коррекции постоянно увеличивалось, за исключением периода выведения из анестезии (денитрогенизация), когда ВМД закономерно снижалось. Однако на протяжении ЛМА корригируемые показатели ВМД были значительно ниже уровня рекомендуемого производителями устройств. При этом мы не наблюдали нарушения герметичности контура пациента, утечки газонаркотической смеси и попадания крови, слизи и раневого детрита в просвет воздуховода, аспирации последних в просвет гортани и трахеи. Все это позволило нам рекомендовать и внедрить в клиническую практику уровень ВМД для ларингеальной маски 30–40 см водн. ст., что изложено в инструкции к методу анестезии при хирургических операциях на околоносовых пазухах носа, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 005-0217 от 17.02.2017). Таким образом, нами выявлено еще одно преимущество ЛМА, выражающееся в менее травматичном воздействии на ДП пациента и отсутствии возможных осложнений. С помощью фиброскопа Carl Storz проводился контроль проходимости ЭТ и ЛМ.

Для поддержания миорелаксации дитилин в расчетной дозе 0,5–1,0 мг/кг или тракриум 0,1–0,2 мг/кг.

Обезболивание в послеоперационном периоде: димедрол 1% – 1 мл с анальгином 50% – 2 мл через 6–8 часов или кеторолак по 30 мг внутримышечно через 6–8 часов при появлении жалоб на болевой синдром. Ввиду умеренной выраженности болевого синдрома наркотические анальгетики не использовались.

Учитывая высокую вероятность возникновения сценария ТДП у пациентов изучаемых групп и особенно с СОАС, с целью прогнозирования трудной интубации

Таблица 1
Характеристика дыхательных путей у пациентов изучаемых групп (Me [LQ; HQ])

Показатель	1-я группа, n=37	2-я группа, n=38	3-я группа, n=36	4-я группа, n=37
Тест Малампати, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	2,5 [2,0; 3,0] [∞]	1,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [2,0; 3,0]*, ∞
ИТИ МОСКВА ТД, баллы	0,0 [0,0; 1,0]	2,0 [2,0; 4,0] [∞]	0,0 [0,0; 1,0]*	3,0 [2,0; 4,5]*, ∞
Шкала Лихена – Кормака, баллы	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0] ∞	–	–
Эндоскопическая оценка	N	–	2,0 [1,0; 3,0]	3,0 [1,0; 3,0]*
	O	–	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]*
	H	–	2,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]*
	L	–	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]*

Примечания: Me – медиана, LQ; HQ – интерквартильный размах, «–» – показатель не оценивался, сравнение групп 1 с 3, 2 с 4: * p>0,05; сравнение групп 1 с 2, 3 с 4: ∞ p<0,05 (U-тест Манна – Уитни).

нами проводилась оценка состояния дыхательных путей по тесту Малампати и индексу трудной интубации (ИТИ МОСКВА ТД), степени визуализации структур гортани при прямой ларингоскопии по шкале Лихена – Кормака, уровня и степени обструкции по шкале NOHL. Полученные результаты отражены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов 2-й и 4-й групп (с СОАС) прогнозировалось большая вероятность возникновения сценариев ТДП, что нашло отражение в более высоких показателях теста Малампати, ИТИ МОСКВА и оценки по шкале Лихена – Кормака при прямой ларингоскопии.

Учитывая полученные нами данные о высокой вероятности возникновения неблагоприятных событий со стороны дыхательных путей («трудные дыхательные пути»), особенно у пациентов с СОАС, нами разработана полезная модель «Ларингоскоп для сложных интубаций» (BY 10873, опубл. 30.12.2015). Вид ларингоскопа для сложных интубаций (ЛСИ) схематично представлен на рис. 2.

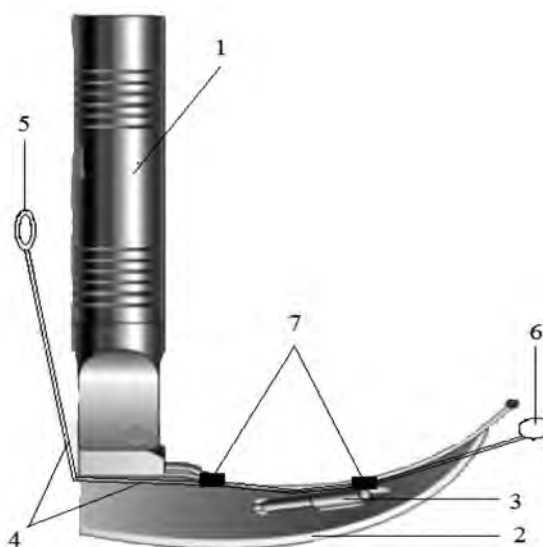


Рис. 2. Ларингоскоп для сложных интубаций

Ларингоскоп для сложных интубаций содержит рукоятку (1) и соединенный с ней изогнутый клинок (2), на котором закреплен источник света (3). Держатель (4) выполнен из тонкого стального провода, имеет удлиненную и изогнутую форму с наличием кольца (5) на проксимальном конце для манипуляций большим пальцем руки и гортанного зеркала (6) на дистальном конце, который крепится к клинку (2) с помощью двух фиксирующих шарнирных зажимов (7), расположение зеркала обеспечивает отражение входа в гортань. При невозможности визуализации входа в гортань при прямой ларингоскопии зеркало ЛСИ имеет возможность вращения вокруг своей продольной оси держателя (4), а для движения вдоль продольной оси последний смещается в отверстиях зажима (7) по усмотрению пользователя, в зависимости от размера ларингоскопа и анатомических особенностей пациента.

При проведении прямой ларингоскопии в случае невозможной визуализации гортани полезная модель используется следующим образом: в случае возникновения трудной интубации трахеи на традиционный изогнутый клинок (тип Макинтоша) ларингоскопа при помощи фиксирующих шарнирных зажимов (7) крепится держатель (4) с гортанным зеркалом (6).

Клинок ЛСИ заводится в гортаноглотку аналогично стандартной методике прямой ларингоскопии с клинком Макинтоша соответствующего размера. Далее за дистальный конец клинка ларингоскопа выдвигается по мере необходимости гортанное зеркало, которое отображает гортанную поверхность слизистой глотки за окончанием клинка ларингоскопа. Для осмотра боковых стенок во фронтальной плоскости анестезиолог выполняет повороты зеркала вокруг своей оси. Манипуляции зеркалом позволяют осмотреть ориентиры входа в гортань и увидеть голосовую щель, даже если при прямой ларингоскопии это было невозможно. Изображение в зеркале ЛСИ при осмотре входа в гортань ЛСИ перевернутое, что следует учитывать при заведении эндотрахеальной трубки (рис. 3).

На рис. 3 отражен эпизод заведения ЛСИ в ротоглотку при неудавшейся попытке интубации трахеи при прямой ларингоскопии (рис. 3а), эпизод успешной визуализации входа в гортань в зеркале ЛСИ (рис 3б).

При заведении эндотрахеальной трубки на начальных этапах освоения возможно нарушение правильной ориентировки в связи с перевернутым изображением

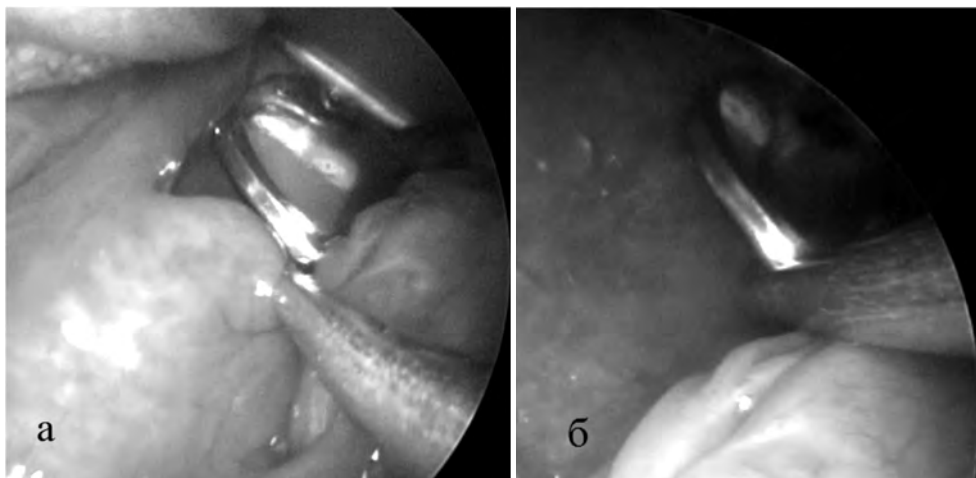


Рис. 3. Использование ларингоскопа для сложных интубаций на этапе визуализации структур глотки (а) и гортани (б)



Рис. 4. Модифицированная ларингеальная маска

в зеркале. Иногда возникают затруднения из-за зеркала ЛСИ, в таком случае используется проводник для реинтубации, который заводится в просвет гортани, после чего по нему заводится интубационная трубка.

При проведении анестезиологического обеспечения в оториноларингологии с целью максимальной фиксации и профилактики смещения при выполнении манипуляций на верхних дыхательных путях нами разработана модель модифицированной ларингеальной маски (патент на полезную модель «Модифицированная ларингеальная маска» (ВУ 11610, опубл. 28.02.2018), представленная на рис. 4.

Разработанная нами модифицированная ларингеальная маска (МЛМ) отличается от обычной армированной ЛМ тем, что воздухопровод выполнен из двух частей: ригидной, протяженностью 3–5 см, установленной неподвижно (без возможности сгибания относительно манжеты ЛМ), и более узкой армированной гибкой части, установленной с возможностью сгибания и разгибания в ротовой полости. Подробная схема МЛМ отражена на рис. 5.

Модифицированная ларингеальная маска состоит из манжеты (1) и соединенной с ней манжетки (2) для регулировки внутриманжеточного давления. Манжета ларингеальной маски соединяется с ригидной частью воздухопровода (3), которая

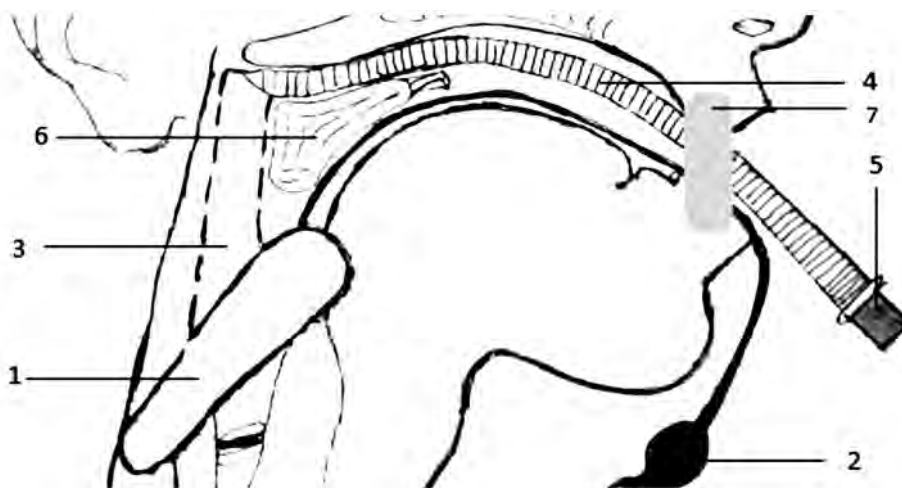


Рис. 5. Схема модифицированной ларингеальной маски

переходит в армированную гибкую часть (4) и заканчивается переходником (5), который служит для подключения к контуру наркозно-дыхательного аппарата. При операциях в носоглотке марлевый тампон (6) дополнительно фиксирует ригидную часть воздуховода (3). При операциях на ротоглотке тампон (6) может удаляться, а положение ригидной части воздуховода хирург может контролировать по мере необходимости.

При операциях на верхних дыхательных путях после введения пациента в анестезию мЛМ заводится указательным пальцем в гортаноглотку классическим способом (по Брэйну), далее ригидная часть воздуховода (3) прижимается указательным пальцем врача (марлевым тампоном) к задней стенке глотки пациента. Установка мЛМ, как и обычной маски с армированным воздуховодом, требует соблюдения ряда общих правил: адекватный уровень анестезии, правильный выбор размера и модели ЛМ, смазывание глоточной поверхности ЛМ, соблюдение «манжеточного режима». Армированную часть воздуховода на выходе изо рта надежно фиксируют повязкой. При установке мЛМ необходимо помнить и о некоторых особенностях: армированная часть воздуховода более податливая на изгиб, что не позволяет продвигать мЛМ при установке, прилагая усилие на эту часть воздуховода, для облегчения установки может быть использован проводник, ригидную часть воздуховода следует продвигать до появления сопротивления и последующего прижатия ее к задней стенке глотки, тампонаду ротоглотки проводят, если хирургический доступ позволяет это сделать.

Неблагоприятные события и осложнения при обеспечении проходимости дыхательных путей у пациентов 4 клинических групп, а также результаты использования разработанных нами устройств отражены в табл. 2.

При анализе неблагоприятных событий и осложнений было установлено, что проблемы герметичности дыхательного контура пациента чаще встречались в группах 4, 2 и 3 по 3, 2 и 1 случаю соответственно, а в группе 1 их не было. Герметичность контура в группе 4 нарушалась в 3 случаях: в 1-м случае с утечкой в контуре, в 2 случаях – без нее, но с появлением запаха севофлурана (без регистрируемой наркозно-дыхательным аппаратом утечки). Во 2-й группе

Таблица 2
Неблагоприятные события и осложнения при обеспечении проходимости дыхательных путей у пациентов 4 клинических групп (n (%))

Неблагоприятные события и осложнения при обеспечении проходимости дыхательных путей	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Трудности при визуализации гортани	4 (10,8%)	5 (13,1%)	–	–
Трудная масочная вентиляция	0	1 (2,6%)	0	1 (2,7%)
Трудности при установке воздуховода (интубации трахеи)	4 (10,8%)	5 (13,1%)	0	2 (5,4%)*
Применение ларингоскопа для сложной интубации	3 (8,1%)	4 (10,5%)	–	–
Применение модифицированной ларингеальной маски	–	–	1 (2,8%)	14 (37,8%)**
Утечка из места прилегания манжеты ЛМ (ЭТ) / Запах севофлурана	0/0	2/1 (5,3%)	1/0 (2,8%)	3/2 (8,1%)*
Обструкция воздуховода	1 (2,7%)	1 (2,6%)	0	1 (2,7%)*
Интраоперационный кашель	2 (5,4%)	2 (5,3%)	0	0

Примечания: * статистически незначимые отличия, ** $p > 0,05$ – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ (тест χ^2).

герметичность контура нарушалась в 2 случаях, в 1 случае с утечкой и 1 – без нее. В этом случае герметичность достигалась временным повышением ВМД и повышением глубины седации и миорелаксации в случае нарастания пикового давления на вдохе. При ЭА в группе 2 утечка в 1 случае регистрировалась газовым монитором НДА, в другом случае это был запах севофлурана в зоне ОВ, которые устранялись повышением давления в манжете эндотрахеальной трубки выше рекомендуемых цифр. При использовании ларингеальной маски в группе 3 имел место 1 случай утечки в контуре на этапе пробуждения пациента, который был устранен временным повышением ВМД выше рекомендуемого уровня.

В то же время трудности при установке воздуховода встречались в группах 1, 2 и 4 по 4, 5 и 2 случая, а в группе 3 установка ЛМ проходила без замечаний. Причиной трудной интубации в группах 1, 2 была затрудненная визуализация гортани (по Лихену – Кормаку 3–4 балла), часть которых устранена использованием ЛСИ для визуализации и успешной интубации, а в группе 4 – это трудности при заведении ЛМ и ее корректной установке: первый случай – невозможность завести ЛМ через резцы, второй случай – трудности при проведении ЛМ в гортаноглотку. Выходом в обеих ситуациях была замена ларингеальной маски на 1 размер меньше.

После неудавшихся попыток визуализации входа в гортань в группах 1 и 2 с помощью клинка Макинтоша нами исключались травматичные манипуляции ларингоскопом во избежание развития отека или кровотечения со слизистой рото- и гортаноглотки, повторно выполнялись масочная вентиляция 100% кислородом и переход к альтернативному пути визуализации входа в гортань для выполнения интубации трахеи. Вторую попытку выполняли с помощью ЛСИ. Все попытки визуализации гортани с применением ЛСИ были успешными.

Эпизоды обструкции воздуховода встречались в 1-й, 2-й и 4-й группе по 1 случаю, были лишь отличия в причинах обструкции: в группе 1 обструкция была обусловлена «заламыванием» ЭТ, во 2-й группе было отмечено сдавливание ЭТ роторасширителем, а в 4-й группе имело место перекрытие просвета воздуховода ларингеальной маски гипертрофированным надгортанником при снижении давления в манжете ниже 30 см водн. ст. В первом случае обструкция устранялась изменением положения ЭТ, во втором случае – изменением положения роторасширителя, при котором не происходило сдавливания воздуховода, в третьем случае – поддержанием давления в манжете воздуховода выше 30 см водн. ст.

Интраоперационная реакция на интубационную трубку была отмечена в 2 случаях в группах 1 и 2, которая была устранена введением миорелаксантов и углублением седации.

Нами особо выделялась реакция пациентов на установку и извлечение воздуховода. Все случаи извлечения воздуховодов выполнялись при полном пробуждении пациента и сопровождалась разной степенью активации, кашлем и возбуждением пациента. Гипертензивная реакция во время интубации/экстубации трахеи или установки/извлечения ЛМ статистически значимо отличалась в сравниваемых группах и составила 29 и 2 случая в 1-й и 3-й группах, 30 и 6 случаев во 2-й и 4-й группах соответственно $p < 0,05$ (тест χ^2). Последние выводы позиционируют ЛМА как выгодную альтернативу ЭА, которая снижает риски послеоперационных гипертензии, кровотечения и дыхательных осложнений.

В 17 случаях, когда требовалась интраоперационная смена положения тела пациента и имел место повышенный риск смещения воздуховода, использовалась мЛМ. Все случаи ее применения были успешными, осложнений не зарегистрировано.

При необходимости проведения СРАР-терапии (Continuous Positive Airways Pressure) в послеоперационном периоде у пациентов с тампонадой носа нами разработан и



Рис. 6. Способ обеспечения дыхания после ринологических операций у пациентов с СОАС

запатентован «Способ обеспечения дыхания пациента с синдромом обструктивного апноэ после ринологических операций» (пат. ВУ 21603, опубл. 28.02.2018.), суть которого заключается в использовании модифицированных назальных воздухопроводов, изображенных на рис. 6.

Назальные воздухопроводы представляют собой силиконовые трубки с просветом для прохождения дыхательной смеси, причем размер подбирается в соответствии с размерами нижнего носового хода пациента. Проксимальная часть воздуховода открывается на выходе из наружного носа, дистальная – в носоглотке, последняя имеет скошенный срез, направленный в просвет ротоглотки. После установки назальных воздухопроводов выполняется резиново-марлевая тампонада полости носа. В результате использования предложенного способа обеспечения дыхания у пациентов в послеоперационном периоде сохранялась возможность носового дыхания, а также по мере необходимости через переходник и назальные тампоны налаживалась СРАР-терапия в послеоперационном периоде, несмотря на резиново-марлевую тампонаду полости носа.

Приведенные выше новые технологии в анестезии оперативных вмешательств в оториноларингологии и обеспечении проходимости дыхательных путей внедряются в клиническую практику учреждений здравоохранения Республики Беларусь, а также в учебный процесс подготовки курсантов и клинических ординаторов.

ВЫВОДЫ

1. Ларингеально-масочная анестезия по разработанной авторами методике с использованием разработанной модифицированной ларингеальной маски с контролем внутриманжеточного давления на уровне 30–40 см водн. ст. является оптимальным вариантом анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств на ринофарингеальном уровне, позволяющим достичь адекватной механической вентиляции легких с минимальным риском смещения воздуховода и с сохранением герметичности контура пациента.
2. Использование модифицированного ларингоскопа для сложных интубаций позволяет выполнить интубацию трахеи при невозможности визуализации гортани как одного из наиболее частых сценариев непрогнозируемой трудной интубации трахеи, особенно у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

3. Применение способа обеспечения дыхания после ринологических операций у пациентов с СОАС обеспечивает не только носовое дыхание, но и возможность СРАР-терапии в послеоперационном периоде при выполнении тампонады носа.
4. Использование описанных выше технологий позволило повысить эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств на ринофарингеальном уровне верхних дыхательных путей, о чем свидетельствует снижение количества неблагоприятных ситуаций и осложнений по сравнению с традиционной эндотрахеальной анестезией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lis N. (2000) Опыт анестезиологического обеспечения эндоскопических операций при распространенном полипозном риносинусите [Experience of anesthetic management of endoscopic surgery in advanced polypous rhinosinusitis]. *Ros. Rinologiya*, no 1, pp. 13–15.
2. Atef A., Fawaz A. (2008) Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery. *Am. J. of Rhinol*, vol. 22, no 6, pp. 653–657.
3. Apfelbaum J.L. (2012) Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on management of the difficult airway. *Anesthesiology*, vol. 118, no 2, pp. 251–270.
4. Molchanov I., Zabolotskih I., Magomedov M. (2006) *Trudniy dyihatelnyy putc s poziciei anesteziologa-reanimatologa* [Difficult airway from the anesthesiologist position]. Petrozavodsk: IntelTek, p. 128. (in Russian)
5. Vasu T., Grewal R., Doghramji K., (2012) Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J. of Clin. Sleep Med.*, vol. 8, no 2, pp. 199–207.
6. Kalaev N., Bekuzarova O. (2009) Endoskopicheskaya diagnostika postintubatsionnykh izmeneniy gortani i trahei [Endoscopic diagnosis of postintubation larynx and trachea changes]. *Vestn. novykh med. Tehnologiy*, vol. 16, no 2, pp. 63–64.
7. Zhdanov O., Pasko V., Shestopalov A. (2004) Primenenie laringealnoy maski v anesteziologicheskom obespechenii gaymorotomii [Application of a laryngeal mask in the anesthetic management of sinusotomy]. *Vestn. intensiv. Terapii*, no 4, pp. 47–50.
8. Kurek V., Kulagin A., Furmanchuk D. (2009) *Anesteziologiya i intensivnaya terapiya detskogo vozrasta* [Anesthesiology and Intensive Therapy of Children]. M.: Med. inf. ag., p. 989. (in Russian)
9. Kanus I., Dzyadzko A., Yankovich G., Bolonkin L. (2003) Prognozirovaniye trudnoy intubatsii trakhei [Predicting difficult tracheal intubation]. *Meditinskaya panorama*, no 7, pp. 41–42.
10. Hudny H. (2017) Monitoring vnutrimanzhetchnogo davleniya v laringealnoy maske pri operatsiyah na verkhniy dyhatelnyy putyah [Monitoring intracuff pressure in the laryngeal mask during operations on the upper respiratory tract]. *Medicine*, no 2, pp. 30–34.

Поступила/Received: 07.11.2018

Контакты/Contacts: hudny.tut.by, georgi_ilukevich@mail.ru



Конончук С.Н.¹, Илюкевич Г.В.², Абрамович М.С.³

¹ Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Kananchuk S.¹, Ilukevich G.², Abramovich M.³

¹ Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Belarusian State University, Minsk, Belarus

Интраоперационный прогноз необходимости дополнительного обезболивания в раннем послеоперационном периоде после радикальной цистэктомии

Intraoperative forecast the need for additional analgesia in the early postoperative period after radical cystectomy

Резюме

Цель исследования – провести анализ эффективности послеоперационного обезболивания, применяя различные регионарные методы анальгезии, и на основании полученных данных для предупреждения развития болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде разработать модель интраоперационного прогноза необходимости в дополнительном обезболивании.

В исследование включено 107 пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, которые в плановом порядке подверглись оперативному вмешательству – радикальной цистэктомии. При выполнении операции применяли анестезиологическое обеспечение в виде сбалансированной эндотрахеальной анестезии в сочетании с продленными двусторонней паравerteбральной или центральными нейроаксиальными блокадами. В ходе исследования при использовании статистических методов классификации (дерева решений и логистическая регрессия) разработана для практического применения математически-статистическая модель прогноза развития в раннем послеоперационном периоде болевого синдрома, требующего дополнительного назначения наркотических обезболивающих лекарственных средств.

Ключевые слова: вербальная аналоговая шкала боли, двусторонняя паравerteбральная блокада, эпидуральная анестезия, спинально-эпидуральная анестезия, рак мочевого пузыря, математически-статистическая модель.

Abstract

The purpose of the study is to analyze the effectiveness of postoperative anesthesia, using various regional methods of analgesia, and on the basis of the data obtained to prevent the development of pain in the early postoperative period to develop a model of intraoperative prognosis of the need for additional anesthesia.

The study included 107 patients suffering from bladder cancer, who underwent surgery on a planned basis-radical cystectomy. When performing applied anesthetic management in a balanced endotracheal anaesthesia combined with bilateral paravertebral extended or Central neuroaxial blockade. In the course of the study, using statistical methods of classification: decision trees and logistic regression, a mathematical and statistical model of prognosis of the development of pain syndrome in the early postoperative period, which requires additional use of narcotic analgesics, was developed for practical application.

Keywords: verbal analog pain scale, bilateral paravertebral blockade, epidural anesthesia, spinal and epidural anesthesia, bladder cancer, mathematical-statistical model.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным Белорусского канцер-регистра в последние 10 лет сохраняется прирост злокачественных новообразований, составляющий 26,6% [9]. Расширение современных инновационных технологий при проведении скрининговых и диагностических мероприятий по выявлению рака мочевого пузыря позволило диагностировать в Республике Беларусь в 2016 г. от 6,7 до 7,3 случая на 100 тыс. населения в зависимости от региона, основным методом лечения которого явилась радикальная цистэктомия (РЦЭ) [1, 7–9, 18].

Выполнение РЦЭ характеризуется выраженной травматичностью и агрессивностью, сопровождается развитием в организме пациента хирургического стресс-ответа, проявляющегося в послеоперационном периоде острой болью, наиболее выраженной в первые 48–72 часа [8, 13, 17]. В связи с этим анестезиологическое обеспечение направлено на эффективное предотвращение и подавление боли с минимальным количеством побочных эффектов и осложнений, вызванных как хирургическим вмешательством, так и примененной анестезией [3, 6]. Профилактика и купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде позволяет избежать развития у пациента индуцированных болью кардиореспираторных и тромбоэмболических осложнений при условии его подавления еще на стадии зарождения, обеспечив эффективную периоперационную аналгезию, блокируя все механизмы его формирования.

В настоящее время при выполнении РЦЭ сочетанная сбалансированная анестезия, включающая общие и регионарные методы, признана оптимальным вариантом интраоперационной аналгезии, а в раннем послеоперационном периоде (в ближайшие 3 суток после операции) это использование продленных регионарных блокад, что позволяет значительно уменьшить дозу нестероидных противовоспалительных и наркотических лекарственных средств и достигнуть более высоких показателей удовлетворенности пациента анестезией [7, 12, 15, 16, 18, 19].

Безусловным признается тот факт, что послеоперационное обезболивание необходимо начинать еще до возникновения у пациента ощущения боли, но при этом следует помнить о соотношении «польза-вред», ибо излишнее назначение лекарственных средств тоже не всегда «благо» и может сопровождаться их передозировкой, а также

побочными и токсическими реакциями. С учетом вышеизложенного остаются актуальными вопросы обоснованности назначения лекарственных средств и прогноза нуждаемости пациента в дополнительном назначении обезболивающих препаратов на фоне используемого метода анальгезии. Попытка решения данных вопросов и обусловила необходимость проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности послеоперационной анальгезии при применении продленных двусторонней паравerteбральной или центральных нейроаксиальных блокад и разработка модели прогноза нуждаемости в дополнительном обезболивании после радикальной цистэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова и одобренное Комитетом по этике, было включено 107 пациентов – 88 мужчин (82,2%) и 19 женщин (17,8%), оперированных в плановом порядке по поводу злокачественного новообразования мочевого пузыря. Возраст пациентов – от 34 до 74 лет, медиана составила 61,0 года (56,0; 67,0). Всем пациентам выполняли тазовую лимфодиссекцию и пластику мочевыделительной системы. В зависимости от реконструктивно-пластического способа формирования отведения мочи были осуществлены следующие виды операций: операция Бриккера (n=47); илеоцистопластика по Хаутманну (n=48); двусторонняя уретерокутанеостомия (n=12).

Критерии включения в исследование: возраст пациента от 30 до 80 лет, наличие показаний к РЦЭ, информированное согласие пациента на проведение конкретного вида анестезии, наличие вербального контакта с пациентом.

Критерии исключения: категорический отказ пациента от участия в исследовании, наличие грубой неврологической симптоматики, аллергические реакции на местные анестетики в анамнезе, септическое состояние у пациента и наличие воспалительных изменений кожного покрова в области пункции при проведении регионарной блокады.

РЦЭ выполнялась под сбалансированной эндотрахеальной анестезией с ИВЛ в сочетании с регионарными блокадами. В зависимости от вида регионарной анестезии определены три клинические группы (рандомизацию пациентов по группам осуществляли методом случайных чисел программой Microsoft Excel for Windows 8).

Первая группа (n=36, 33,6% от общего числа пациентов) – использовалась продленная двусторонняя паравerteбральная блокада (ЭТА + ПДПВБ). Данный метод интраоперационной анестезии запатентован авторами (патент ВУ 20908 от 30.04.2017 г.) [10]. Пункцию-катетеризацию паравerteбрального пространства выполняли по обе стороны от позвоночного столба с отступом от соответствующего остистого отростка на 2–2,5 см на ниже-грудном отделе позвоночника – на уровне Th₈-Th₉ или Th₉-Th₁₀ с установкой паравerteбральных катетеров, заведением их в краниальном направлении на 3–4 см и использованием 0,5% р-ра ропивакаина гидрохлорида.

Вторая группа (n=35, 32,8%) – продленная эпидуральная блокада (ЭТА + ПЭБ) с катетеризацией эпидурального пространства по стандартной методике срединным доступом на уровне Th₈-Th₉ или T₉-T₁₀ с введением 0,5% р-ра ропивакаина гидрохлорида.

Третья группа (n=36, 33,6%) – комбинированная спинально-эпидуральная блокада (ЭТА + КСЭБ) на двух уровнях (эпидуральная блокада – 0,5% р-ром ропивакаина

гидрохлорида на уровне Th₈-Th₉ или Th₉-Th₁₀; спинальная – по стандартной методике 0,5% р-ром бупивакаина гидрохлорида на уровне L₁-L₂ или L₂-L₃).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, риску анестезии по шкале AAA, физическому состоянию согласно шкале ASA, объему и продолжительности оперативного вмешательства, виду хирургической пластики мочевыводящей системы.

Всем пациентам за 15–20 мин. до поступления в операционную внутривенно вводили нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) – парацетамол 1,0. Периоперационно осуществляли мониторинг основных клинико-лабораторных показателей.

По окончании операции у всех пациентов удлинения периода пробуждения не отмечалось и через 5–10 мин. на фоне восстановленных защитных рефлексов, достаточного мышечного тонуса и адекватного самостоятельного дыхания выполняли экстубацию трахеи. В послеоперационном периоде для проведения продленной анальгезии паравертебральный или эпидуральный катетер оставляли до 3–4-х суток и осуществляли по ним с помощью одноразовой помпы или инфузомата непрерывную инфузию местного анестетика в соответствующее пространство. Метод анальгезии путем инфузии местного анестетика в паравертебральное пространство запатентован авторами (патент ВУ 20909 от 30.04.2017 г.) [11]. В течение первых суток пациенты находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации, в дальнейшем их переводили в профильное онкоурологическое отделение, где продолжалось дальнейшее послеоперационное обезболивание 0,2% р-ром ропивакаина гидрохлорида или 0,125% р-ром бупивакаина гидрохлорида и наблюдение до 72 часов. На фоне регионарных блокад во всех группах в течение 3 дней в схему профилактики и лечения послеоперационной боли обязательно добавляли средства патогенетической терапии – внутримышечно НПВС (кеторолак 30 мг) 3 раза в сутки.

Эффективность послеоперационной анальгезии анализировали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на следующих этапах: 1-й этап – через 20 мин. после окончания операции, 2-й этап – через 4 часа, 3-й этап – через 24 часа и 4-й этап – через 48 часов после окончания операции в состоянии покоя/кашля. При уровне боли по шкале ВАШ, равном 4 балла и более, пациенту дополнительно назначали наркотические обезболивающие лекарственные средства.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica StatSoft.inc, 2007 и Microsoft Excel for Windows 8. Для описания переменных при нормальном распределении значений использовали методы параметрической статистики. Для описания переменных, отличающихся от нормального распределения, применяли методы непараметрической статистики, рассчитывали величины верхнего (p75) и нижнего (p25) квартилей и медианы (Me) в виде Me (p25; p75). Для сравнения двух независимых групп по качественным показателям применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Для определения наличия взаимосвязи между качественными переменными строились таблицы сопряженности и вычислялись критерии χ^2 и χ^2 -максимального правдоподобия, а для величины взаимосвязи использовались меры связи, основанные на статистике критерия χ^2 : коэффициент сопряженности и V-коэффициент Крамера [2, 14].

Для решения задачи прогнозирования дополнительного обезболивания в послеоперационном периоде применяли методы классификации: деревья решений и логистическую регрессию. Выбор этих методов обусловлен следующими особенностями данных: недостаточно большим количеством наблюдений по

сравнению с числом анализируемых признаков; наличием среди признаков как дискретных, так и непрерывных переменных. Логистическая регрессия позволила проанализировать связь между несколькими независимыми переменными (называемыми также предикторами) и зависимой переменной (событием) – бинарного признака (т.е. принимающего только два значения). Логистическую регрессию применяли для решения вопроса отнесения исследуемого пациента к одной из двух групп пациентов – «которым требуется дополнительное обезболивание» или «которым не требуется дополнительное обезболивание». Для отбора информативных признаков, оказывающих наиболее существенное влияние на зависимую переменную, применяли пошаговый метод. Проверку значимости уравнения логистической регрессии проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). По построенной модели логистической регрессии вычисляли вероятность принадлежности пациента к определенному классу.

В качестве метода оценки диагностической способности логистической регрессии дополнительно использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) как завершающую стадию оценки адекватности разработанной модели [5].

Одновременно с методом логистической регрессии для разработки модели отнесения пациентов к одной из вышеназванных групп использовались решающие правила, построенные с помощью деревьев решений. Для построения деревьев решений использовали алгоритм Classification and Regression Tree – классификационные и регрессионные деревья (C&RT) [14, 20]. В алгоритме C&RT каждая вершина дерева представляет собой правило классификации, связанное с одним признаком, который наилучшим образом разделяет обучающую выборку на два класса. Для выбора наилучшего из всех возможных вариантов ветвления (т.е. выбора признаков, по которым строилось дерево классификации) использовался критерий Джини [14, 20]. По критерию Джини в качестве признака ветвления выбирался такой признак, который минимизировал значение критерия в данной вершине. После построения деревьев определялась значимость (информативность) каждого признака для классификации наблюдений. Прекращение работы алгоритма осуществлялось по доле неклассифицированных наблюдений в терминальных вершинах.

Выбор оптимального размера дерева классификации определялся с помощью метода кросс-проверки [6, 14, 20]. Этот вид проверки рекомендуется использовать в том случае, когда нет отдельной экзаменационной выборки, а обучающая выборка является недостаточно большой, чтобы из нее можно было выделить экзаменационную [4]. В нашем исследовании применяли 3-кратную кросс-проверку. При такой процедуре из обучающей выборки случайным образом формировали 3 подвыборки такого же объема, что и обучающая выборка (использовали подход построения выборки с возвращением). Дерево классификации нужного размера строили 3 раза, причем каждый раз поочередно одну из подвыборок не использовали при его построении, а рассматривали как экзаменационную и для нее вычисляли долю ошибочной классификации. Доли ошибочной классификации по трем экзаменационным выборкам усредняли и таким образом определяли долю ошибочной классификации 3-кратной кросс-проверки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования нами были получены данные по оценке боли пациентами согласно ВАШ на отдельных этапах, которые представлены в табл. 1.

На любом из этапов послеоперационного наблюдения при интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ, равного 4 балла и более, пациентам, несмотря на постоянную инфузию местного анестетика в паравертебральное или эпидуральное

Таблица 1
Балльная оценка интенсивности боли по шкале ВАШ в группах на этапах исследования,
Me (p25; p75)

Этап (послеоперационный период)		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Через 20 мин.	покой	1 (0; 2)	2 (0; 2)	3 (2; 4)*, #	
	кашель	3 (2; 3)	3 (2; 4)	4 (3; 5)*, #	
Через 4 часа	покой	0 (0; 2)	3 (2; 3)	4 (3; 4)*, #	
	кашель	3 (2; 3)	4 (3; 4)	5 (4; 5)*, #	
Через 24 часа	покой	1 (0; 2)	2 (2; 3)*	2 (2; 3)*	
	кашель	2 (2; 3)	3 (3; 4)*	3 (3; 4)*	
Через 48 часов	покой	0 (0; 1)	2 (0; 2)*	2 (0; 2)*	
	кашель	2 (1; 2)	3 (2; 3)*	3 (2; 3)*	
Требование дополнительного обезболивания, количество пациентов (% в группе)		1-е сут.	13 (36,1%)	16 (45,7%)	25 (69,4%)*
		2–3-и сут.	2 (5,5%)	8 (22,9%)*	6 (16,7%)

Примечания:

* статистически значимые различия по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$);

статистически значимые различия между 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$).

пространство (в зависимости от группы), дополнительно вводились наркотические анальгетики.

Как видно из табл. 1, в послеоперационном периоде выявлен достоверно значимый и более выраженный болевой синдром у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами на 1-м этапе (через 20 мин.) и 2-м этапе (через 4 часа после окончания операции). Статистически значимые отличия у пациентов 3-й клинической группы сохранялись по сравнению с 1-й группой и через 24–48 часов. Достоверно значимые отличия в необходимости дополнительного обезболивания между 1-й и 2-й группами были выявлены на 2–3-и сутки. В 3-й клинической группе потребность во введении вышеуказанных препаратов для купирования болевого синдрома по сравнению с другими группами пациентов была значимо выше в 1-е сутки, через 24 часа значимых отличий в 3-й группе, по сравнению со 2-й, не было отмечено.

Основываясь на анализе полученных результатов, для разработки статистической модели нам необходимо было оценить значимость взаимосвязи между признаками «вид анестезии» и «дополнительное обезболивание в послеоперационном периоде». Для этого нами была сформирована таблица сопряженности размерности 3×2 , так как признак «вид анестезии» имеет 3 градации, а признак «дополнительное обезболивание в послеоперационном периоде» – 2 градации: «требуется» и «не требуется дополнительное обезболивание» (табл. 2).

Полученные значения статистических критериев χ^2 (16,36034) и χ^2 -максимального правдоподобия (17,03253), числа степеней свободы (соответственно 2 и 2) и

Таблица 2
Таблица сопряженности признаков «вид анестезии» и «дополнительное обезболивание в послеоперационном периоде»

Клинические группы (по видам анестезии)	Дополнительное обезболивание в п/о периоде		Всего
	Требуется	Не требуется	
1-я группа	10	26	36
2-я группа	16	19	35
3-я группа	27	9	36
Всего	53	54	107

вычисленные р-значения для χ^2 (0,0028) и χ^2 -максимального правдоподобия (0,0002) свидетельствуют о том, что по обоим критериям между рассматриваемыми признаками имеет место значимая статистическая взаимосвязь, у которой можно найти ее величину, используя меры связи [2, 14]. Вычисленные значения мер связи: коэффициента сопряженности (0,364) и V Крамера (0,391) – показывают, что между признаками «вид анестезии» и «требуется дополнительное обезболивание в послеоперационном периоде» существует средняя взаимосвязь, так как вычисленные коэффициенты находятся в пределах от 0,2 до 0,4 [4].

Для построения модели прогноза пациентов, которым требуется дополнительное обезболивание, первоначально для отбора информативных признаков была применена пошаговая логистическая регрессия. Отобраны следующие информативные признаки: вид анестезии (ВА), вид пластики (ВП), исходный уровень гемоглобина (Hb исх.), исходный уровень плазменного калия (K⁺ исх.), частота сердечных сокращений в наиболее травматичный момент (ЧСС н/тр), уровень в крови лактата в наиболее травматичный момент (Лакт. н/тр). В связи с наличием в ряду данных вышеперечисленных показателей выпадающих значений при разработке статистической модели логистической регрессии из 107 пациентов в конечный анализ были включены 89 человек.

Получены следующие значения свободного члена (5,821) и коэффициентов регрессионной функции прогноза для ВА (-1,237), для ВП (0,572), для К исх. (0,07), для Hb исх. (-0,012), для ЧСС н/тр. (-0,025) и для Лакт. н/тр. (-1,213). Отметим, что уравнение регрессии значимо по критерию χ^2 (р-значение меньше 0,0001). На основании полученных данных регрессионная функция прогноза запишется в виде следующей формулы:

$$y = 5,821 - 1,237 \times \text{ВА} + 0,572 \times \text{ВП} + 0,07 \times \text{К исх.} - 0,012 \times \text{Hb исх.} - 0,025 \times \text{ЧСС н/тр} - 1,213 \times \text{Лакт. н/тр}, \quad (1)$$

где y – регрессионная функция.

Вероятность дополнительного обезболивания в послеоперационном периоде для пациента можно получить с помощью формулы 2:

$$P = 1 / 1 + \exp(-y), \quad (2)$$

где P – вероятность того, что произойдет интересующее событие;

exp – основание натуральных логарифмов 2,71...;

y – стандартное уравнение регрессии.

При значении вероятности $P \leq 0,5$ (порог классификации равен 0,5) пациент относится к группе пациентов, требующих дополнительного обезболивания, а при значениях вероятности $P > 0,5$ – к группе пациентов, не требующих дополнительного обезболивания.

Пример вычисления вероятности дополнительного обезболивания P для пациента, у которого наблюдались следующие признаки: ВА=1, ВП=1, ЧСС н/тр. 78 уд/мин, Hb исх. 123 г/л, Лакт. н/тр.=1,0, K⁺ исх. 4,1 ммоль/л. Значение регрессионной функции (1) для этих признаков равно 0,1815, значение вероятности P, вычисленное по формуле 2,

равно, соответственно, 0,544. Таким образом, данному пациенту не требуется дополнительное обезболивание в послеоперационном периоде.

Классификационная способность модели на основании логистической регрессии определялась по данным обучающей выборки при значении порога классификации, равном 0,5. В этом случае из группы пациентов, которым требуется дополнительное обезболивание, правильно классифицировано 38 пациентов из 46 (точность классификации 82,6%), а из группы не требующих дополнительного обезболивания, соответственно, 33 пациента из 43 (точность классификации 76,7%). Отметим, что из всей выборки правильно классифицирован 71 человек из 89 (79,8%).

Для увеличения точности классификации пациентов, которым требуется дополнительное обезболивание, а именно – для повышения чувствительности нашей модели, была выбрана точка отсечения, равная 0,437. Для этого случая получены следующие результаты классификации групп пациентов, требующих дополнительного обезболивания: правильно классифицированы 39 пациентов из 46 (точность классификации 83,02%).

В завершение для проверки правильности нашей статистической модели построен график ROC-кривой, отражающий зависимость количества верно классифицированных пациентов, которым требуется дополнительное обезболивание (чувствительность) от количества неверно классифицированных пациентов, которым оно не требуется (1-специфичность) (рис. 1).

Использование точки отсечения (cut of value) при построении ROC-кривой позволило оптимально построить решающее правило с наилучшей прогностической силой. Кроме ROC-кривой для оценки качества модели использовали характеристику площади под кривой AUC, так как чем ближе показатель AUC к 1,0, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Значение площади по кривой (AUC) равно 0,881, что свидетельствует об очень хорошем качестве построенной модели.

При построении дерева решений доля неклассифицированных наблюдений в терминальных вершинах полагалась равной 0,2. При меньшей доле неклассифицированных наблюдений для анализируемой выборки число терминальных вершин дерева классификации и, соответственно, точность классификации обучающей выборки возрастали, но точность классификации экзаменационной выборки при этом уменьшалась.

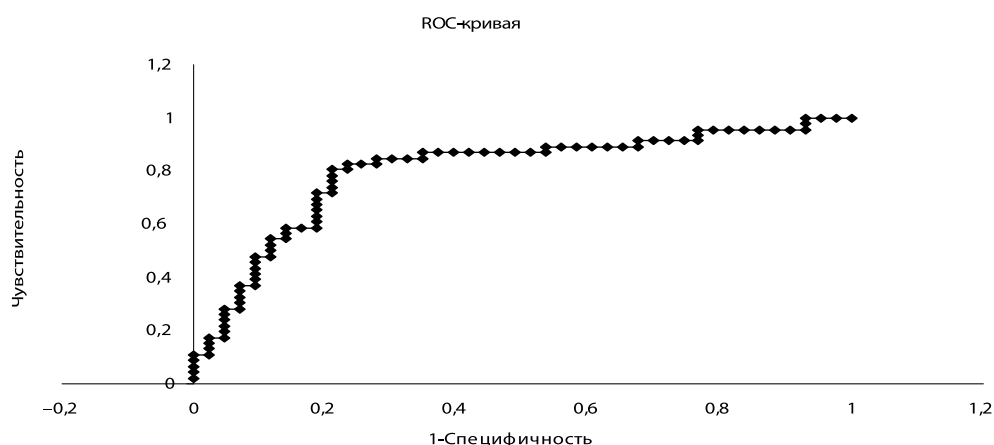


Рис. 1. Кривая ROC-анализа

Таблица 3
Значимость признаков-предикторов при прогнозировании необходимости дополнительного обезбоживания в раннем послеоперационном периоде

№	Признак-предиктор	Ранг признака
1.	Систолическое артериальное давление (САД) (наиболее травматичный этап операции)	84*
2.	Среднее артериальное давление (Ср.АД) (наиболее травматичный этап операции)	67
3.	Частота сердечных сокращений (ЧСС) (наиболее травматичный этап операции)	86*
4.	pH (наиболее травматичный этап операции)	70
5.	Буфер оснований (BE) (наиболее травматичный этап операции)	100*
6.	Гликемия (наиболее травматичный этап операции)	83
7.	Лактат (наиболее травматичный этап операции)	85*
8.	C-реактивный белок (СРБ) (наиболее травматичный этап операции)	78
9.	Кортизол (наиболее травматичный этап операции)	56
10.	Вид анестезии	89*

Примечание:

* наибольшая значимость признака для построения деревьев классификации.

В табл. 3 приведена значимость (важность) признаков по 100-балльной шкале, полученная нами для построения дерева решений прогнозирования события – необходимости дополнительного обезбоживания в раннем послеоперационном периоде. В основу положен алгоритм C&RT (в таблице отражены 10 признаков-предикторов развития события, значимость которых превышает 55 баллов).

Как следует из табл. 3, наиболее значимыми признаками являются: вид анестезии и показатели во время наиболее травматичного этапа операции (САД, ЧСС, BE, лактат).

На рис. 2 представлено дерево решений для классификации групп пациентов, «требующих (1) и не требующих дополнительного обезбоживания (2), состоящее

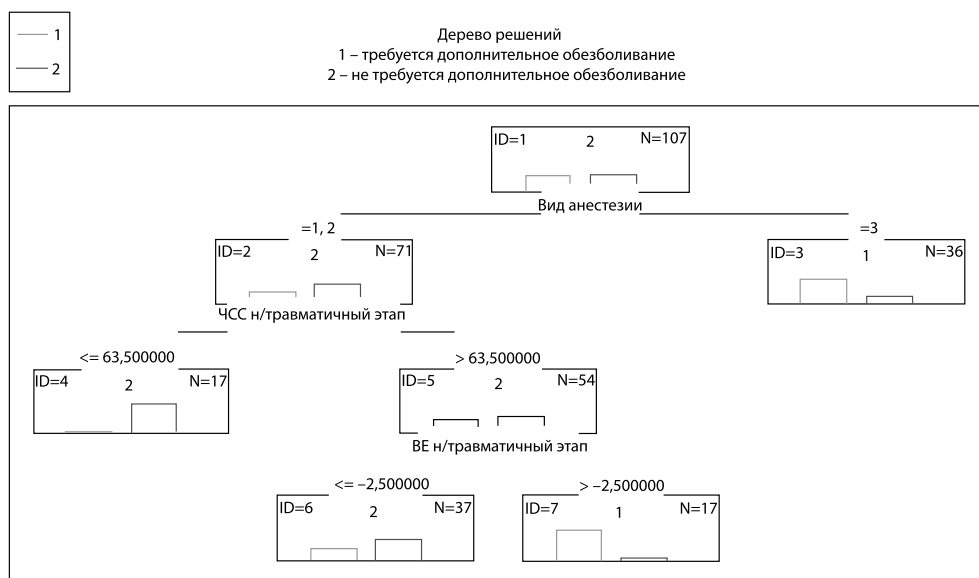


Рис. 2. Дерево решений для классификации пациентов

из четырех терминальных вершин: 3, 4, 6 и 7. При построении дерева решений алгоритм не включил в число признаков, по которым происходит ветвление, признаки наиболее травматичного этапа операции – САД и лактат.

С применением построенного дерева решений были получены следующие результаты точности классификации: из группы пациентов, которым требуется дополнительное обезбоживание, правильно классифицировано 43 пациента из 53 (точность классификации 81,13%), а из группы не требующих дополнительного обезбоживания 44 пациента из 54 (точность классификации 81,48%).

Доля ошибочной классификации обучающей выборки составила 0,187, а доля ошибочной классификации кросс-проверки – 0,215. При сравнении этих долей с использованием двухстороннего t-критерия при числе наблюдений $n=107$ р-значение равно 0,6098. Таким образом, статистически значимого различия между рассматриваемыми долями нет, что свидетельствует об оптимальном подборе дерева решений.

Основываясь на дереве решений, сформулированы правила отнесения пациентов к одной из анализируемых групп – 1 или 2:

1. Если при проведении оперативного вмешательства у пациента применялся метод регионарной анестезии в виде комбинированной спинально-эпидуральной блокады, то пациент относится к группе «1» и ему в раннем послеоперационном периоде потребуются дополнительно назначение наркотических анальгетиков.
2. Если применялись методы продленной двусторонней паравerteбральной или продленной эпидуральной блокад, то пациент относится к группе 2 и ему достаточно продолжить пролонгированное введение в соответствующее пространство местного анестетика методом титрования, и данные пациенты в назначении дополнительного обезбоживания не нуждаются.
3. В случае если у пациента отмечалось интраоперационно во время наиболее травматичного этапа операции повышение ЧСС выше 63 ударов в минуту и имелось снижение значения избытка оснований «-2,5» и более, то, несмотря на то что во время оперативного вмешательства применялись продленная двусторонняя паравerteбральная или продленная эпидуральная блокады, пациента следует отнести к группе 1 и в послеоперационном периоде ему необходимо назначение дополнительного обезбоживания.

ВЫВОДЫ

1. Современный уровень инновационного развития и доступности пакетов прикладных программ по математико-статистической обработке данных позволяет разработать практическую модель прогноза необходимости в дополнительной послеоперационной анальгезии, основываясь на использовании логистической регрессии и деревьев решений.
2. Точность прогноза необходимости дополнительного обезбоживания у пациентов после радикальной цистэктомии, основанного как на логистической регрессии, так и на деревьях решений, составляет более 80%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Algoritmi diagnostiki i lecheniya zlokachestvennih novoobrazovaniy: klinicheskie protokoli [Elektronii resurs]: prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus', 11 marta 2012 g., № 258 [Malignant neoplasms algorithms of diagnostics and treatment: clinical practice guidelines [electronic source]: the Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 258, 11th of March 2012]. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/2012-god.php> (accessed 18.04.2018).*

2. Afifi A., Eizen S. (1982) *Statisticheskii analiz. Podhod s ispol'zovaniem EVM* [Statistical analysis. Computer-based approach.]. M.: Mir, 488 p.
3. Gorobets E. (2009) Printsipi anestezii pri abdominal'nykh onkologicheskikh operatsiyah [Principles of anesthesia in abdominal oncological operations]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli*, vol. 3, no 2, pp. 32–42.
4. Zaitsev V., Lifyandskii V., Marinkin V. (2003) *Prikladnaya meditsinskaya statistika* [Supplementary Medical Statistics]. SPb.: Foliant, 428 p.
5. Grigor'ev S., Lobzin Yu., Skripchenko N. (2016) Rol' i mesto logisticheskoi regressii i ROC-analiza v reshenii meditsinskih diagnosticheskikh zadach [The role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems]. *Zhurnal infektologii*, vol. 8, no 4, pp. 36–45.
6. Kononchuk S., Ilyukevich G., Abramovich M. (2018) Vibor metoda anesteziologicheskogo obespecheniya v zavisimosti ot rezul'tatov prognoza razvitiya intraoperatsionnoi gipotenzii [The choice of anesthetic management method depending on the results of the prediction of the development of intraoperative hypotension]. *Ekstrennaya meditsina*, vol. 7, no 1, pp. 68–77.
7. Kononchuk S., Ilyukevich G. (2016) Kliniko-laboratornii monitoring adekvatnosti i effektivnosti regionarnikh blokad v mul'timodal'nom obezbolevanii radikal'noi tsistektomii [Clinical and laboratory monitoring of the adequacy and effectiveness of regional blockades in multimodal analgesia for radical cystectomy]. *Ekstrennaya meditsina*, vol. 5, no 2, pp. 243–251.
8. Krasnii S. (2009) Radikal'naya tsistektomiya v lechenii zlokachestvennykh opuholei mochevogo puzirya [Radical cystectomy in the treatment of malignant tumors of the bladder]. *Onkologicheskii zhurnal*, 3, 4 (12), pp. 7–15.
9. Okeanov A., Moiseev P., Levin L., Evmenenko A. (2017) *Statistika onkologicheskikh zabolevanii v Respublike Belarus' (2007–2016)* [Cancer statistics in the Republic of Belarus (2007–2016)]. Minsk: RNPTs OMG im. N.N. Aleksandrova, 286 p.
10. Kononchuk S., Ilyukevich G., Krasnii S., Smirnov V. (2017) Patent Respubliki Belarus' na izobretenie «Sposob anesteziologicheskogo obespecheniya radikal'nogo operativnogo vmeshatel'stva pri rake mochevogo puzirya» № 20908 S2 ot 30.04.2017 g., vidano Natsional'nim tsentrom intellektual'noi sobstvennosti [Patent of the Republic of Belarus for the invention "Method of anesthesiology support of radical surgical intervention in bladder cancer" № 20908 S2, 30th of April, 2017, issued by the National Center of Intellectual Property]. *Ofitsial'nii byulleten'*, 2, pp. 63–64.
11. Kononchuk S., Ilyukevich G., Krasnii S., Smirnov V. (2017) Patent Respubliki Belarus' na izobretenie «Sposob analgezii posle radikal'nogo operativnogo vmeshatel'stva pri rake mochevogo puzirya» № 20909 S2 ot 30.04.2017 g., vidano Natsional'nim tsentrom intellektual'noi sobstvennosti [Patent of the Republic of Belarus for the invention "Method of analgesia after radical surgery for bladder cancer" № 20909 S2 30th of April, 2017, issued by the National Center of Intellectual Property]. *Ofitsial'nii byulleten'*, 2, p. 64.
12. Copik M., Bialka S., Daszkiewicz A., Misiolek H. (2017) Thoracic paravertebral block for postoperative pain management after renal surgery: A randomised controlled trial. *E. J. A.*, vol. 34, no 9, pp. 596–601.
13. Elbealy E., Rashwan D., Kassim S.A., Abbas S. (2008) A comparison of the effects of epidural anesthesia, lumbar paravertebral block and general anesthesia in percutaneous nephrolithotomy. *J. Med. Sci.*, vol. 8 (2), pp. 170–176.
14. Harrington P. (2012) *Machine Learning in Action*. New York: Manning, 384 p.
15. Kehlet H., Dahl J.B. (1993) The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth. Analg.*, vol. 77, pp. 1048–1056.
16. Misiolek H. (2014) The 2014 guidelines for postoperative pain management. *Anaesthesiol. Intensive Ther.*, vol. 46, pp. 221–244.
17. Pang K.H., Groves R., Venugopal S., Noon A.P., Catto J.W.F. (2018) Prospective Implementation of Enhanced Recovery After Surgery Protocols to Radical Cystectomy. *Eur. Urol.*, vol. 73, no 3, pp. 363–371.
18. Stenzl A. (2009) The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.*, vol. 55, pp. 815–825.
19. Van de Ven, Thomas J., John H., Hung-Lun (2012) Causes and prevention of chronic postsurgical pain. *Current Opinion in Critical Care*, vol. 18, no 4, pp. 366–372.
20. Witten Ian H., Frank E. (2005) *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques. 2nd ed*, 525 p.

Поступила/Received: 27.07.2018
Контакты/Contacts: georgi_ilukevich@mail.ru



УДК 616.329-006.6:616-089.844(476)

Ильин И.А.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Ilyin I.

Aleksandrov Republican and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Belarus

Пластика пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом В ОНКОЛОГИИ

Esophagoplasty by the vascularized colonic transplant
in oncology

Резюме

Цель. Оценить результаты длинноsegmentной заградной пластики пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом у онкологических пациентов с карциномами пищевода и пищеводно-желудочного перехода.

Материалы и методы. Пластика пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом применена у 30 онкологических пациентов, страдающих карциномами пищевода – 60% (18/30) и пищеводно-желудочного перехода – 40% (12/30). Первичная пластика пищевода выполнена у 27% (8/30) пациентов, повторная (после ранее перенесенных разобщающих операций по поводу осложнений первичной пластики желудка) – у 53% (16/30), отсроченная пластика – у 20% (6/30). Для заградной пластики пищевода левый фланг в антиперистальтической позиции использован у 7% (2/30) пациентов, правый фланг в изоперистальтической позиции – у 93% (28/30). Васкуляризацию трансплантата осуществляли путем межартериального анастомозирования ободочно-кишечных сосудов трансплантата с внутренними грудными сосудами – 80% (24/30), межартериального и межвенозного анастомозирования – 20% (6/30).

Результаты. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 29,00 (22,75; 38,75) дней, длительность операций – 382,50 (327,50; 435,00) минут. Общая частота послеоперационных осложнений составила 46,7% (14/30), объем кровопотери – 375,00 (300,00; 500,00) мл. Некроз анастомотического сегмента трансплантата развился у 6,7% (2/30) пациентов. 60-дневная послеоперационная летальность составила 10% (3/30) наблюдений, 90-дневная – 13,3% (4/30). Причинами летальности были некроз трансплантата в 3,3% (1/30) случаев, двусторонняя полисегментарная пневмония – в 10% (3/30). Поздняя рубцовая стриктура пищеводно-толстокишечного анастомоза развилась в 10% (3/30) случаев. Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 65,6, 35,0 и 17,5% соответственно.

Заключение. В нестандартных анатомических условиях пластика пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом у онкологических пациентов позволяет восстановить непрерывность пищеварительного тракта и добиться удовлетворительных отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: карцинома пищевода, карцинома пищеводно-желудочного перехода, васкуляризация толстокишечного трансплантата, загрудинная пластика пищевода, внутренние грудные сосуды, ободочно-кишечные сосуды.

Abstract

Aim. To evaluate the results of long segmented retrosternal esophagoplasty by the vascularized colonic transplant in oncological patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinomas.

Material and methods. Esophagoplasty by the vascularized colonic transplant in oncological patients was used in 30 patients with esophageal carcinomas – 60% (18/30) and gastroesophageal junction carcinomas – 40% (12/30). Primary esophagoplasty was performed at 27% (8/30) patients, repeated (after previous discontinuity procedures on for complications of primary gastric pull up) – at 53% (16/30), delayed esophagoplasty – at 20% (6/30). Esophagoplasty with left colon flank in antiperistaltic retrosternal position was used at 7% (2/30) patients, with right colon flank in isoperistaltic position – 93% (28/30). Colonic graft vascular reinforcement was carried out by interarterial anastomosing of graft colonic artery with internal thoracic artery – 80% (24/30), interarterial and intervenous anastomosing – 20% (6/30).

Results. The median in hospital stay was 29.00 (22.75, 38.75) days, time of procedures – 382.50 (327.50, 435.00) minutes. The overall postoperative morbidity was 46.7% (14/30), volume of blood loss – 375.00 (300.00; 500.00) ml. Necrosis of graft anastomotic segment developed at 6.7% (2/30) patients. 60-day postoperative mortality was 10% (3/30) observations, 90-day – 13.3% (4/30). The causes of death were graft necrosis at 3.3% (1/30) cases, bilateral polysegmental pneumonia – at 10% (3/30). Late cicatricial stricture of the esophagocolonic anastomosis developed at 10% (3/30) of cases. Overall 1-, 3- and 5-year survival was 65.6%, 35.0% and 17.5%, respectively.

Conclusion. In non-standard anatomical conditions esophagoplasty by the vascularized colonic transplant in oncological patients allows to restore the digestive tract continuity and achieve satisfactory long-term treatment results.

Keywords: esophageal carcinoma, gastroesophageal junction carcinoma, retrosternal esophageal replacement, colonic graft vascular reinforcement, internal thoracic vessels, colonic vessels.

ВВЕДЕНИЕ

Пластика пищевода в онкологической практике как тип оперативного вмешательства кардинально отличается от других реконструктивных операций, выполняемых на других отделах пищеварительного тракта. Так, в абдоминальной онкологии восстановление непрерывности пищеварительного тракта достигается либо путем формирования прямого анастомоза между оставшимися после резекции (удаления) органа участками кишечных сегментов, либо путем вставки (интерпозиции) другого висцерального трансплантата. Напротив, при эзофагопластике восстановление естественного пищеварительного пассажа достигается за счет перемещения того или иного кишечного сегмента из брюшной полости в несвойственную для него среду. При этом в зависимости от уровня поражения пищевода сформированный графт должен быть достаточной длины для достижения им купола правого гемиторакса или

шеи без натяжения и иметь адекватное кровоснабжение, позволяющее обеспечить эффективный кровоток в оральном и аборальном его сегментах.

Наиболее оптимальным вариантом реконструкции пищевода является формирование трансплантата, сформированного из собственного желудка или тонкой кишки. Однако в ряде случаев желудок или тонкая кишка оказываются непригодными для эзофагопластики. Чаще это происходит из-за предшествующих вмешательств (гастрэктомия, резекция желудка и др.) или некоторых патологических состояний (постожоговая рубцовая деформация желудка, рецидив рака в зоне пищеводно-органного анастомоза, некроз графта после эзофагопластики и др.). Подобные клинические ситуации при восстановлении непрерывности пищеварительного тракта требуют применения нежелудочных трансплантатов, позволяющих выкроить сегмент необходимой длины. Как правило, тонкая кишка является непригодной для перемещения на шею, так как при этом требуется пересечение до четырех тонкокишечных артерий, а наличие коротких мезентериальных аркад препятствует выпрямлению тонкокишечного графта, ограничивая его по длине [1]. Кроме того, зачастую тонкая кишка уже использована для первичной пластики после гастрэктомии или для формирования еюностомы. По этим причинам единственно возможным пластическим материалом для эзофагопластики остается собственная толстая кишка. Формирование длинносегментных толстокишечных трансплантатов в условиях измененной сосудистой анатомии несет в себе определенный риск развития послеоперационных специфических осложнений ишемического генеза – несостоятельность анастомоза и/или некроз трансплантата. В этой связи остается открытым вопрос целесообразности дополнительного сосудистого усиления для сформированного кишечного сегмента. Существует ряд работ, демонстрирующих эффективность методик сосудистого усиления, которые в ряде случаев позволяют улучшить кровоснабжение трансплантата, обеспечивая профилактику развития ишемических осложнений [2–10]. При измененной сосудистой анатомии технологии сосудистого усиления способны обеспечить эффективный кровоток в сформированном кишечном сегменте, что позволяет повысить частоту выполнения завершенных реконструкций пищевода, при которых формирование трансплантата и пищеводно-желудочного анастомоза осуществляется в один этап.

Таким образом, совершенствование технологий сосудистого усиления при первичной, повторной и отсроченной толстокишечных эзофагопластике потенциально способно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, а также улучшить качество жизни пациентов за счет восстановления естественного пищеварительного пассажа при дефиците пластического материала и измененной сосудистой анатомии, что и определяет актуальность рассматриваемой проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты длинносегментной загрудинной пластики пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом у онкологических пациентов с карциномами пищевода и пищеводно-желудочного перехода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пластика пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом применена у 30 онкологических пациентов, страдающих карциномами пищевода – 60% (18/30) и пищеводно-желудочного перехода – 40% (12/30). Из этого числа

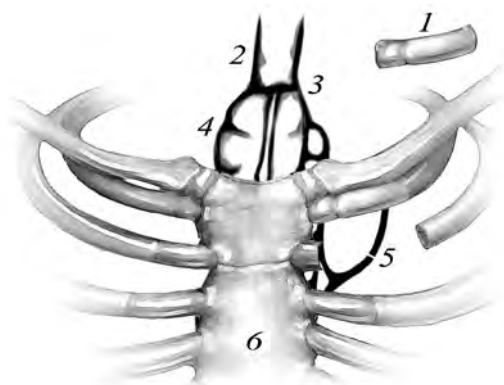


Рис. 1. Схема заградной пластики пищевода васкуляризированным толстокишечным трансплантатом: 1 – резецированный передний отрезок II ребра слева; 2 – анастомотический сегмент пищевода; 3 – пищеводно-толстокишечный анастомоз; 4 – анастомотический сегмент толстокишечного трансплантата; 5 – сосудистый анастомоз между артерией трансплантата и внутренней грудной артерией; 6 – грудина

Причинами использования толстой кишки в качестве пластического материала для создания искусственного пищевода были следующие: рак верхней трети грудного отдела пищевода – 16,7% (5/30), наличие в анамнезе предшествующих вмешательств на желудке – 6,7% (2/30), рецидив рака в области пищеводно-тонкокишечного анастомоза после гастрэктомии – 3,3% (1/30), повторные и отсроченные эзофагоколопластики – 73,3% (22/30), которые преобладали над первичными реконструкциями ($p < 0,001$).

Толстокишечные трансплантаты формировались преимущественно по физиологическому направлению перистальтики в изоперистальтической позиции – 93,3% (28/30) и значительно реже в антиперистальтической позиции – 6,7% (2/30) ($p < 0,001$).

При выкраивании толстокишечного трансплантата в изоперистальтической позиции в качестве основной сосудистой ножки, питающей сформированный кишечный сегмент, чаще использовалась левая ободочная артерия – 70% (21/30), левая ободочная артерия и левая ветвь средней ободочной артерии – 16,7% (5/30). Двойное кровоснабжение за счет левой и средней ободочных артерий удалось обеспечить только у 6,7% (2/30) пациентов. При формировании антиперистальтического трансплантата из левого фланга в роли основной питающей ножки выступала средняя ободочная артерия – 6,7% (2/30).

СТАТИСТИКА

Нормальность распределения признаков оценивали с применением теста Колмогорова – Смирнова. Распределение признака считали отличающимся от нормального при $p < 0,05$. Изучаемые количественные признаки не подчинялись нормальному распределению, и по этой причине количественные параметры в работе были представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q) – Me (Q_{25} ; Q_{75}). Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана – Мейера с отображением функции выживаемости в виде ступенчатого графика и указанием на кривой цензурированных наблюдений, к которым относили выживших пациентов. Точкой отсчета являлось время начала хирургического лечения

карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода. С использованием таблиц дожития рассчитывались показатели средней продолжительности жизни и медианы выживаемости с указанием стандартной ошибки. Факторы прогноза, оказывающие влияние на относительный риск (ОР) смерти от различных причин, определялись с помощью регрессионного анализа по Коксу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 29,00 (22,75; 38,75) дней. Длительность оперативных вмешательств и объем интраоперационной кровопотери составили 382,50 (327,50; 435,00) минут и 375,00 (300,00; 500,00) мл соответственно. Средний индекс массы тела у оперированных пациентов равнялся 21,0 (19,0; 23,8) ед.

Общая частота послеоперационных осложнений составила 46,7% (14/30) наблюдений. Специфические для данного раздела онкохирургии осложнения ишемического генеза были диагностированы в 13,3% (4/30) случаев. Из этого числа некроз анастомотического сегмента толстокишечного трансплантата со вторичной несостоятельностью пищеводного анастомоза развился у 6,7% (2/30) пациентов, изолированная (без некроза) несостоятельность пищеводно-толстокишечного анастомоза – у 6,7% (2/30) пациентов.

Среди неспецифических осложнений наблюдались: инфекция послеоперационной раны – у 13,3% (4/30) пациентов, пневмония – у 6,7% (2/30), перитонит – у 6,7% (2/30), легочно-сердечная недостаточность – у 3,3% (1/30), тромбоэмболия ветвей легочной артерии – у 3,3% (1/30).

Послеоперационная 30-, 60- и 90-дневная летальность составила 6,7% (2/30), 10,0% (3/30) и 13,3% (4/30) наблюдений соответственно. Причинами, вызвавшими летальные исходы, были: двухсторонняя полисегментарная пневмония – у 6,7% (2/30), некроз проксимальных отделов трансплантата с медиастинитом – у 6,7% (1/30) пациентов, тромбоэмболия ветвей легочной артерии – у 3,3% (1/30).

Поздняя рубцовая стриктура шейного пищеводно-толстокишечного анастомоза развилась в 13,3% (4/30) случаев.

1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 60,0, 26,7 и 20,0% соответственно (рис. 2). Медиана выживаемости равнялась $15,0 \pm 2,6$ (95% ДИ 9,9–20,1) мес., средняя продолжительность жизни – $23,8 \pm 4,3$ (95% ДИ 15,4–32,2) мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для доступа к внутренним грудным сосудам выполнялась резекция хрящевого сегмента II ребра у 23% (7/30) пациентов, III – у 53% (16/30), IV – у 17% (5/30), V – у 7% (2/30). При первичных реконструкциях доступ был торако-абдомино-цервикальным – 27% (8/30), так как требовался торакальный доступ для мобилизации внутригрудного отдела пищевода и последующей эзофагэктомии. При повторных и отсроченных пластиках у 73% (22/30) пациентов выполнялся абдомино-цервикальный доступ. Причинами использования толстой кишки в качестве пластического материала были следующие: рак верхней трети грудного отдела пищевода у 17% (5/30), метакронный рак пищевода и оперированный желудок у 7% (2/30), рецидив рака в анастомозе после ранее проведенного хирургического лечения у 2% (1/30), повторные и отсроченные реконструкции – у 53% (16/30) и 20% (6/30) пациентов соответственно.

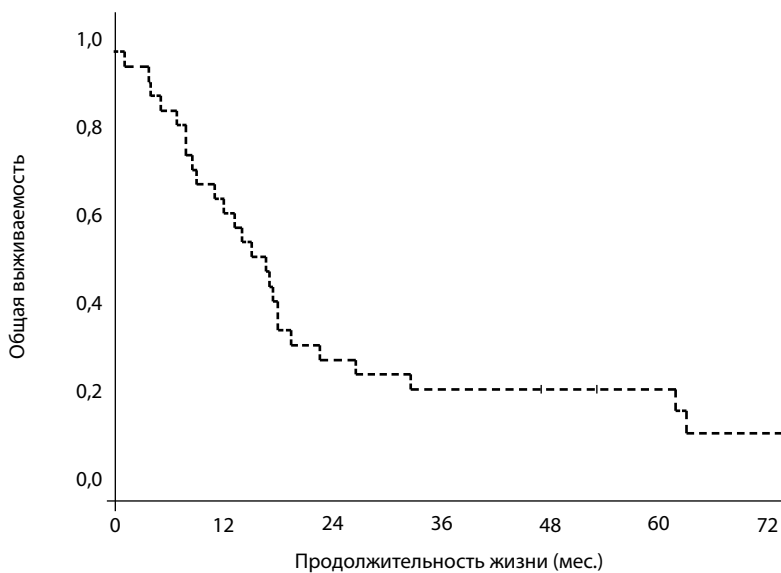


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов

Любой висцеральный трансплантат, используемый для эзофагопластики после эзофагэктомии, должен быть достаточным для перемещения на шею без натяжения, что является не всегда выполнимым. Наиболее опасным осложнением пластики пищевода при использовании любого висцерального трансплантата является несостоятельность пищевода и/или некроз трансплантата, что нередко происходит при нарушении кровоснабжения трансплантата. Одной из причин может быть недостаточность длины сформированного кишечного трансплантата с возникновением натяжения в области анастомоза трансплантата с пищеводом, что, в свою очередь, ведет к расстройству микроциркуляции и развитию фокального некроза в анастомотической зоне (вторичная несостоятельность).

Первым этапом вмешательства является выбор наиболее подходящего толстокишечного сегмента для реконструкции с возможностью расположения последнего в изоперистальтической позиции. Этой цели удастся достичь путем выкраивания комбинированного трансплантата, включающего восходящую и поперечную или поперечную и нисходящую ободочные кишки с питанием за счет левых или средних ободочно-кишечных сосудов. Использование комбинированных трансплантатов позволяет выкраивать кишечный сегмент необходимой длины для отдаленного перемещения на шею как в загрудинном канале, так и в заднем средостении. При этом загрудинное положение имеет ряд преимуществ: трансплантат не вовлекается в опухолевый процесс в случае прогрессирования злокачественной опухоли пищевода в заднем средостении, а также имеется возможность использовать внутренние грудные сосуды для васкуляризации загрудинно расположенного толстокишечного трансплантата.

При использовании правого фланга толстая кишка мобилизуется до селезеночного изгиба. С помощью трансллюминации определяется уровень пересечения питающих толстую кишку сосудов. С использованием атравматичных сосудистых зажимов осуществляется пробное пережатие питающих сосудов (правых, средних и коллатеральных ветвей ободочно-кишечных сосудов). После пережатия оценивается пульсация питающих сосудов, определяются признаки венозного стаза, изменение цвета трансплантата, усиление перистальтических волн,

а также оценивается адекватность выбранного для пластики кишечного сегмента. В отношении возможного некроза эзофагоколотрансплантата опасность представляют не только артериальная недостаточность, но и нарушение венозного оттока с развитием венозной гипертензии. В ряде случаев диагностируется перерыв краевого (маргинального, пристеночного) сосуда. При этом после пробного пережатия питающих сосудов может развиваться состояние, при котором интрамуральный кровоток оказывается недостаточным для питания проксимального (орального) сегмента трансплантата. Данное состояние может быть диагностировано путем визуальной оценки – отсутствие пульсации, изменение цвета в сторону цианоза, выраженный отек стенки (более чем в 2 раза) из-за несоответствия между притоком и оттоком. Кроме того, состояние аркадного кровотока может быть оценено методом интраоперационной ультразвуковой доплерографии с определением скоростей кровотока, индексов пульсативности и резистивности. Важным диагностическим ориентиром на дооперационном этапе в отношении оценки индивидуальных особенностей ангиоархитектоники толстой кишки является выполнение селективной ангиографии (верхней и нижней мезентерикографии). Данный метод интервенционной радиологии позволяет визуализировать анатомические особенности строения сосудистого русла толстой кишки и использовать полученные данные для предоперационного планирования уровня пересечения питающих сосудов при формировании толстокишечного трансплантата.

При определении показаний к дополнительной васкуляризации трансплантата проводили оценку особенностей кровоснабжения толстой кишки на основании данных селективной ангиографии (рис. 3) и по интраоперационным данным. Клинико-анатомические исследования позволили выявить на собственном материале факт того, что перерыв связи между левой ветвью средней ободочной артерии и восходящей ветвью левой ободочной артерии встречается в 8% наблюдений; перерыв связи между восходящей ветвью правой ободочной артерии и правой ветвью средней ободочной артерии – 25%; перерыв связи между восходящей ветвью первой сигмовидной артерии и нисходящей ветвью левой ободочной артерии – 12% [9, 11].

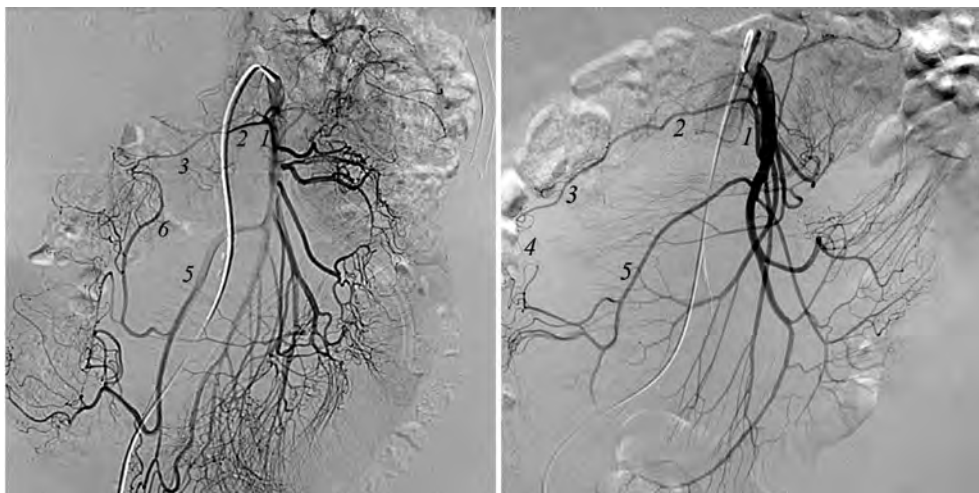


Рис. 3. Верхняя мезентерикография: 1 – средняя ободочная артерия; 2 – правая ветвь средней ободочной артерии; 3 – краевой сосуд по правому флангу толстой кишки; 4 – перерыв краевого сосуда по правому флангу; 5 – подвздошно-ободочная артерия; 6 – непрерывный краевой сосуд по правому флангу

При формировании трансплантата из правого фланга (без включения илеоцекального соединения) для отдаленного перемещения на шею пересечение средних ободочных сосудов является необходимой мерой для распрямления трансплантата с целью профилактики развития его избыточности и нависания, которые нередко могут приводить к перекруту трансплантата и питающих его сосудов по оси с нарушением кровоснабжения (риск некроза и рубцевания на протяжении). В редких случаях средние ободочные сосуды удается сохранить или пересечь только левую ветвь [12]. В большинстве случаев для выпрямления трансплантата необходимо пересечь общий ствол средних ободочно-кишечных сосудов у места их отхождения от верхней брыжеечной артерии.

Следует подчеркнуть, что в целом эзофагопластика толстой кишкой применяется в случаях непригодности вариантов создания искусственного пищевода из собственного желудка или тонкой кишки, которые в силу различных причин (некроз желудка или тонкой кишки после первичной эзофагопластики и др.) оказываются нетрансплантатбельными.

При первичных, повторных и отсроченных эзофагоколопластиках стремились к формированию трансплантата из правого фланга в изоперистальтической позиции. При этом преследовали следующие цели: сократить время мобилизации и ее травматичность (субтотальный объем до селезеночного изгиба); избежать мобилизации селезеночного изгиба (риск повреждения дуги Риолана) и нисходящей ободочной кишки (мобилизация затруднена из-за ранее сформированной гастро-или еюнотомы).

В свою очередь, субтотальная мобилизация толстой кишки способствует уменьшению травматичности вмешательства за счет снижения объема интраоперационной кровопотери. Относительно невысокий средний объем кровопотери, составивший 375,0 (300,0; 500,0) мл, объясняется более частой субтотальной мобилизацией толстой кишки по сравнению с тотальной мобилизацией – 70% (21/30) против 30% (9/30) случаев соответственно ($p=0,004$). При этом потребность в интраоперационном переливании компонентов крови составила только 10% (3/30) наблюдений. Из этого числа эритроцитарная масса и свежезамороженная плазма (СЗП) перелиты 6,7% (2/30) пациентам, только СЗП – 3,3% (1/30). Гемостатическая терапия интраоперационно потребовалась 16,7% (5/30) пациентов при повышенной кровоточивости по правому боковому каналу в ходе мобилизации правого фланга. Средний объем перелитых глюкозо-солевых растворов и кровезаменителей составил 3800,0 (3000,0; 5175,0) мл и 400,0 (0,0; 500,0) мл соответственно. Общий средний объем трансфузии составил 3950,0 (3500,0; 6062,5) мл, а интраоперационный диурез – 675,0 (500,0; 1000,0) мл. Также интраоперационно проводилась антибиотикопрофилактика и противоязвенная профилактика у 96,7% (29/30) и 80% (24/30) пациентов соответственно. Антиферментная терапия применялась в случаях травматичных манипуляций при выделении ободочно-кишечных ветвей верхней брыжеечной артерии – 43,3% (13/30).

По литературным данным частота некроза толстокишечного трансплантата после эзофагоколопластики достигает, по данным Klink C.D. et al., – 9,3% (4/43) [13], Reslinger V. et al. – 14,3% (4/28) [1], в данной работе – у 6,7% (2/30) пациентов.

Частота несостоятельности пищеводно-толстокишечного анастомоза на шее может достигать 50% от общего числа оперированных пациентов [8]. Например, Awsakulsutthi S. и соавт. приводят показатель, равный 35,7% [2]. По данным Klink C.D. et al. – 30,2% [13], Reslinger V. et al. – 32% [1], Brown J. et al. для левого и правого флангов – 13 и 15,2% соответственно [14]. Частота зависит от многих факторов

(опыта клиники и количества выполняемых вмешательств). В данной работе искомый показатель равнялся 13,3% (4/30) наблюдений.

Послеоперационная летальность после эзофагоколопластики варьирует в широких пределах и может достигать 7–16,7% [8]. При этом зачастую авторами приводится тот или иной показатель без указания сроков его регистрации от момента выполнения операции, что делает невозможным сопоставление опыта различных хирургических школ и их результатов. При анализе собственного материала установлено, что показатели 30-, 60- и 90-дневной послеоперационной летальности составили 6,7% (2/30), 10% (3/30) и 13,3% (4/30) случаев соответственно.

В данной работе прибегали к загрудинному пути проведения трансплантата на шею как при первичных, так при повторных и отсроченных пластиках. Реконструктивное вмешательство осуществлялось отдельным хирургическим этапом. Выбор данного пути проведения на шею был обусловлен рядом причин. При первичных и отсроченных операциях пластика выполнялась преимущественно пациентам с III и IV стадиями злокачественной опухоли пищевода или пищеводно-желудочного перехода, при которых был высокий риск локального рецидива в заднем средостении. Локорегионарный рецидив подразумевает необходимость проведения химиолучевой терапии с прицельным облучением опухолевого очага в заднем средостении (в ложе удаленного пищевода) при условии удовлетворительного нутритивного статуса пациента. Именно по этой причине прибегали к вынесению трансплантата за пределы ложа первичной опухоли, чтобы избежать потенциально возможного его вовлечения в рецидивный опухолевый очаг или в поле облучения в случае необходимости проведения химиолучевой терапии. При этом локорегионарный рецидив не вовлекал в процесс трансплантат, а удовлетворительный нутритивный статус пациента не препятствовал проведению дополнительного специального противоопухолевого лечения (химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация).

При повторных реконструкциях пищевода после разобщающих операций, выполненных по поводу ишемических осложнений первичной эзофагопластики собственным желудком или тонкой кишкой, заднее средостение само по себе оказывается непригодным для транслокации трансплантата из-за спаечного процесса после медиастинита, а также из-за расположения там резецированного желудочного стебля или мышечно-адвентициального слоя пищевода после его демукозаций. Кроме того, загрудинный путь проведения трансплантата позволял использовать внутренние грудные сосуды в качестве источника дополнительного кровоснабжения для улучшения кровотока в оральном конце трансплантата.

Выполнение пластики пищевода, когда требуется сформировать трансплантат, достаточный по длине для перемещения на шею, при скомпрометированном желудке или тонкой кишке после предшествующих операций требует учета индивидуальных особенностей кровоснабжения оставшегося в резерве пластического материала в виде ободочной кишки.

Показаниями для артериальной и венозной васкуляризации явились перерыв дуги Риолана – 2 (33,3%), сужение краевого сосуда по правому флангу – 3 (50%), сужение краевого сосуда по левому флангу – 1 (16,7%). В остальных случаях применялась только артериальная васкуляризация, когда после пробного пережатия питающих сосудов диагностировались признаки ишемии кишечного сегмента (цианоз, отсутствие визуально определяемой пульсации, усиленная перистальтика, сниженный объемный кровоток или его отсутствие по данным ультразвуковой доплерографии). При этом всем пациентам выполнялось предоперационное планирование варианта реконструкции на основе анализа данных, полученных при селективной ангиографии (верхней и нижней мезентерикографии).

Одним из нередких жизнеугрожающих нехирургических осложнений после эзофагопластики является развитие в послеоперационном периоде респираторных осложнений, в частности аспирационных пневмоний, которые встречаются до 32% случаев [8]. В данной работе пневмония, которая имела аспирационный генез, диагностирована у 6,7% (2/30) пациентов, у которых она явилась одной из причин послеоперационной летальности в сроки до 90 дней после вмешательства. Рефлюкс желчи как причина развития аспирационной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), эзофагита оказывает значимое влияние на относительный риск (ОР) смерти пациентов. Так, анализ, проведенный на общей когорте пациентов, показал, что развитие некроза толстокишечного трансплантата в послеоперационном периоде значительно повышает риск смерти от аспирационной пневмонии (ОР 38,89 [95% ДИ 2,63–574,45], $p_{\text{cox}}=0,008$), не оказывая значимого влияния на риск смерти от других причин (ОР 4,62 [95% ДИ 0,08–276,66], $p_{\text{cox}}=0,463$).

В свою очередь, наличие спаечного процесса в брюшной полости при формировании трансплантата повышает риск смерти от осложнений рефлюкса желчи (ОР 4,64 [95% ДИ 0,24–17,40], $p_{\text{cox}}=0,023$) и не влияет на риск смерти от других причин (ОР 1,485 [95% ДИ 0,49–4,51], $p_{\text{cox}}=0,486$). Это происходит из-за травматичности мобилизации ободочной кишки, денервации кишки, затруднений при визуализации питающих и коммуникантных сосудов трансплантата, риска травматизации анастомотической связи между бассейнами брыжеечных артерий.

Вскрытие плевральных полостей при формировании ретростерального тоннеля также является прогностически неблагоприятным фактором, повышающим риск смерти как от осложнений рефлюкса желчи (ОР 3,45 [95% ДИ 1,23–9,70], $p_{\text{cox}}=0,019$), так и от других причин (ОР 2,67 [95% ДИ 1,02–6,99], $p_{\text{cox}}=0,046$). Наличие дефекта в плевральных мешках способствует западению участка толстокишечного трансплантата в плевральную полость, что может привести к его перегибу или перекруту по оси с нарушением кровоснабжения и возможностью развития ишемических осложнений (некроз и/или несостоятельность). Именно по этой причине формирование предфасциального тоннеля должно осуществляться с особенной осторожностью и начинаться с резекции мечевидного отростка грудины. Это, с одной стороны, дает возможность избежать костного фактора компрессии на трансплантат, а с другой – упростить входение в необходимый клетчаточный слой, при котором облегчается отслойка внутригрудной фасции с минимизацией риска повреждения плевральных мешков.

При загрудинном проведении трансплантата на шею существует вероятность сдавления в канале верхней апертуры грудной клетки в области выхода на шею. Некоторыми авторами предлагается методика, при которой резецируется слева грудино-ключично-реберное сочленение (рукоятка грудины, ключица и первое ребро) для профилактики сдавления орального конца трансплантата и обеспечения зоны доступа к внутренним грудным сосудам у места их отхождения от подключичных сосудов [7]. В данной работе профилактика мышечной компрессии на трансплантат в области верхней апертуры грудной клетки достигалась путем широкого рассечения группы передних прямых мышц шеи слева (грудиноподъязычной, грудинощитовидной и лопаточно-подъязычной). Указанный технический прием приводит к смещению срединного комплекса органов шеи вправо, что позволяет высвободить пространство для размещения орального конца толстокишечного трансплантата на шее. При первичных пластиках данная техника облегчала манипуляции на органах верхнего средостения со стороны шейной раны при мобилизации шейно-грудного сегмента пищевода. Доступ к внутренним грудным сосудам в свою очередь осуществлялся путем резекции переднего отрезка соответствующего ребра слева, куда проецировалась сосудистая ножка из ободочно-кишечных сосудов.

Субтотальная мобилизация толстой кишки до селезеночного изгиба, особенно после ранее перенесенных операций на органах брюшной полости, при формировании изоперистальтического толстокишечного трансплантата несет в себе потенциал снижения риска смерти от осложнений рефлюкса желчи (ОР 0,066 [95% ДИ 0,01–0,32], $p_{\text{cox}}=0,001$) и риска смерти от других причин (ОР 0,167 [95% ДИ 0,04–0,64], $p_{\text{cox}}=0,009$). Это достигается снижением травматизма и риска повредить анастомотический сосуд, который залегает именно в области селезеночного изгиба. Селезеночный изгиб представляет собой технически сложный в отношении его мобилизации при повторных и отсроченных эзофагоколопластиках из-за предшествующих операций. Кроме того, в левом мезогастринии нередко находится ранее сформированная гастро-или еюностома, осложняющая процесс выделения селезеночного изгиба.

Изоперистальтическая позиция трансплантата является более физиологичной по причине сохранения своей активности в отдаленные сроки. Расположение трансплантата по физиологическому направлению перистальтики является протективным фактором в отношении риска смерти из-за осложнений рефлюкса желчи и от других причин (ОР 0,057 [95% ДИ 0,01–0,46], $p_{\text{cox}}=0,007$ и ОР 0,128 [95% ДИ 0,02–0,88], $p_{\text{cox}}=0,037$ соответственно). За счет расположения толстокишечного трансплантата в изопозиции обеспечивается профилактика рефлюкса желчи, рефлюкс-эзофагита, респираторных осложнений (аспирационных пневмоний, РДСВ). Подобная тенденция прослеживается и при формировании пищеводно-толстокишечного анастомоза конец в конец с изоперистальтически расположенным васкуляризированным толстокишечным трансплантатом, сформированным путем субтотальной мобилизации ободочной кишки. Такой подход также снижает риск смерти от осложнений рефлюкса желчи (ОР 0,008 [95% ДИ 0,00–0,16], $p_{\text{cox}}=0,002$), не оказывая влияния на риск смерти по другим причинам (ОР 0,250 [95% ДИ 0,01–11,27], $p_{\text{cox}}=0,476$).

Постановка трансназального зонда для декомпрессии в условиях, когда имела место травматичная мобилизация ободочной кишки из массивного спаечного процесса при формировании толстокишечного трансплантата, дает возможность добиться снижения риска смерти от осложнений рефлюкса желчи (ОР 0,010 [95% ДИ 0,00–0,57], $p_{\text{cox}}=0,026$). При этом постановка зонда не оказала статистически значимого влияния на риск смерти от других причин в случаях, когда формирование трансплантата не сопровождалось техническими сложностями (ОР 0,311 [95% ДИ 0,00–22,75], $p_{\text{cox}}=0,594$).

В целом восстановление перорального приема пищи было достигнуто в 93,3% (28/30) случаев, что соответствует литературным данным, в которых анализируемый показатель варьирует от 75 до 100% случаев [8].

Таким образом, хирургическое лечение пациентов, страдающих карциномами пищевода и пищеводно-желудочного перехода, нередко требует индивидуализированного подхода. И это касается случаев, когда вследствие различных причин имеется дефицит пластического материала для создания искусственного пищевода. При этом адекватный выбор варианта эзофагопластики в сложившихся условиях несет в себе потенциал снижения частоты развития послеоперационных осложнений и летальности, что улучшает качество жизни и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По показаниям первичная, повторная и отсроченная толстокишечные пластики пищевода могут дополняться васкуляризацией трансплантата путем анастомозирования ободочно-кишечных сосудов толстокишечного трансплантата с внутренними грудными сосудами.

Вопрос о необходимости васкуляризации толстокишечного трансплантата должен решаться индивидуально в зависимости от особенностей ангиоархитектоники толстой кишки. При этом путь проведения трансплантата на шею в за грудином канале позволяет использовать сосуды грудной стенки (внутренние грудные сосуды) для обеспечения искусственного пищевода источником дополнительного кровоснабжения.

Загрудинная пластика пищевода васкуляризованным толстокишечным трансплантатом, выполняемая одновременно с удалением пораженного злокачественной опухолью пищевода или отдельным хирургическим этапом, является сложным оперативным пособием, позволяющим выполнить отдаленное перемещение искусственного пищевода на шею в за грудином канале в условиях дефицита пластического материала (при нетрансплантальном желудке или тонкой кишке) и добиться удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов лечения у пациентов, страдающих карциномами пищевода и пищеводно-желудочного перехода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reslinger V., Tranchart H., D'Annunzio E., Poghosyan T., Quero L., Munoz-Bongrand N., et al. (2016) Esophageal reconstruction by colon interposition after esophagectomy for cancer analysis of current indications, operative outcomes, and long-term survival. *J Surg Oncol*, vol. 113, no 2, pp. 159–164. doi: 10.1002/jso.24118.
2. Awsakulsutthi S., Havanond C.A. (2015) Retrospective study of anastomotic leakage between patients with and without vascular enhancement of esophageal reconstructions with colon interposition: Thammasat University Hospital experience. *Asian J Surg*, vol. 38, no 3, pp. 145–149. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.01.005.
3. Chakiev A.M. (2008) Vozmozhnost' primeneniya mikrohirurgicheskikh sosudistyh anastomozov pri ehzofagoplastike [Possibility of using microsurgical vascular anastomosis in esophagoplasty]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossijskogo Slavyanskogo Universiteta*, vol. 8, no 5, pp. 23–25.
4. Vorobej A.V., Chepik D.A., Vizhinis E.I., Lur'e V.N. (2009) Klinicheskoe obosnovanie odnoetapnoy zagrudinnoj ezofagokoloplastiki v lechenii bol'nyh s posleozhegovoju rubcovoju strikturoju pishchevoda [Clinical substantiation of one-stage retrosternal esophagoplasty in the treatment of patients with post-burn scar structure of the esophagus]. *Medicina*, vol. 67, no 4, pp. 52–56.
5. Uchiyama H., Shirabe K., Morita M., Kakeji Y., Taketomi A., Soejima Y., et al. (2012) Expanding the applications of microvascular surgical techniques to digestive surgeries: a technical review. *Surg Today*, vol. 42, no 2, pp. 111–120. doi: 10.1007/s00595-011-0032-5.
6. Averin V.I., Podgajskij V.N., Nesteruk L.N., Grinevich Yu.M., Rylyuk A.F. (2012) Pervyj opyt revaskulyarizacii transplantata pri plastike pishchevoda u detej v nestandardnyh situacijah [First experience of graft revascularization at esophagoplasty in children in non-standard cases]. *Novosti Khirurgii*, vol. 20, no 1, pp. 80–84.
7. Kesler K.A., Pillai S.T., Birdas T.J., Rieger K.M., Okereke I.C., Ceppa D., et al. (2013) "Supercharged" isoperistaltic colon interposition for long-segment esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg*, vol. 95, no 4, pp. 1162–1168. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.01.006.
8. Bakshi A., Sugarbaker D.J., Burt B.M. (2017) Alternative conduits for esophageal replacement. *Ann Cardiothorac Surg*, vol. 6, no 2, pp. 137–143. doi: 10.21037/acs.2017.03.07.
9. Plyn I.A. (2018) Results of three-stage esophagectomy with one-phase esophagocolonoplasty in esophageal and gastroesophageal junction carcinomas treatment. *Novosti Khirurgii*, vol. 26, no 3, pp. 340–347. doi: <https://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2018.3.340>.
10. Blackmon S.H., Correa A.M., Skoracki R., Chevray P.M., Kim M.P., Mehran R.J., et al. (2012) Supercharged pedicled jejunal interposition for esophageal replacement: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg*, vol. 94, no 4, pp. 1104–1111. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.123.
11. Plyn I.A., Malkevich V.T. (2018) Substantiation of colon interposition for esophageal replacement with vascular augmentation for oncological patients. *Oncology News (electronic journal)*, vol. 13,

- no 3, pp. 5–9. Available at: https://docs.wixstatic.com/ugd/17dcca_1e6ac15987624d369ac3e781b94491b9.pdf (accessed 22 August 2018).
12. Malkevich V.T. (2010-2011) Redkie varianty tolstokishechnoj ezofagoplastiki v rekonstruktivnoj hirurgii pishchevoda [Rare variants of esophagoplasty in esophageal reconstructive surgery]. *Onkologicheskij zhurnal*, vol. 4-5, no 4–1, pp. 115–128.
 13. Klink C.D., Binnebösel M., Schneider M., Ophoff K., Schumpelick V., Jansen M. (2010) Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. *Surgery*, vol. 147, no 4, pp. 491–496. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.045.
 14. Brown J., Lewis W.G., Foliaki A., Clark G.W.B., Blackshaw G.R.J.C., Chan D.S.Y. (2018) Colonic interposition after adult esophagectomy: systematic review and meta-analysis of conduit choice and outcome. *J Gastrointest Surg*, vol. 22, no 6, pp. 1104–1111. doi: 10.1007/s11605-018-3735-8.

Поступила/Received: 27.08.2018
Контакты/Contacts: ileus@tut.by



Ученые вырастили функциональную нейронную сеть человека из стволовых клеток

Рабочая трехмерная модель ткани мозга человека, выращенная из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, дала больше возможностей для исследования взаимодействий между здоровыми и аномальными клетками мозга.

В ходе исследования под руководством нейробиологов из Университета Тафтса в Массачусетсе ученые вырастили маленькие мозги вне человеческого тела на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК). Статья о работе опубликована в журнале ACS Biomaterials Science & Engineering.

«Мы нашли подходящие условия для того, чтобы ИПСК дифференцировались в разные нейронные подтипы, а также астроциты, поддерживающие рост нейронных сетей», – рассказывает инженер-биомедик Дэвид Каплан.

Применение стволовых клеток для выращивания органоидов нервной ткани само по себе не ново. Уже какое-то время эта технология использовалась для создания моделей человеческого мозга, что позволило изучать его не только в стеклянном сосуде, но и в животных моделях.

Тем не менее с этим процессом связано немало сложностей в развитии таких сгустков ткани. Часто они вырастают в плотные кластеры, не позволяя кислороду циркулировать и не давая выбрать отдельные клетки, при этом сохраняя аутентичную, трехмерную структуру.

Выращивание нервных тканей в точное подобие сети из клеток мозга, которую можно изучить, требует идеального «рифа», на котором будут крепиться клетки, а также правильного окружения, которое бы способствовало их дифференцированию в правильные типы клеток.

Некоторые ученые используют для этого тканеподобные гидрогели, тогда как другие прибегают к пористым полистирольным каркасам. У каждого из подходов есть свои преимущества, но оба довольно дорогостоящие. Новый метод смешивает все подходы, создавая паутинообразную матрицу из фиброина для распределения клеток, а затем погружает ее в коллагеновый гидрогель для достижения аутентичной несущей конструкции.

«Шелково-коллагеновые каркасы представляют собой правильную среду для производства клеток с генетическими сигнатурами и электрическими сигналами, присутствующими в естественных нейронных тканях», – объясняет Каплан.

Такая сбалансированная архитектурная конструкция – отличное жилище для стволовых клеток, где они могут обосноваться и развиваться в разнообразные клетки, присутствующие в мозге взрослого человека.

За счет придания формы «пончика» структуре матрицы исследователи использовали центральное окно для наблюдения за ростом тканей в реальном времени. В будущем разные структуры могут помочь наблюдать за ростом и другими способами.

Учитывая сложности и этические проблемы в изучении роста и развития как здоровых, так и больных человеческих нейронных сетей, для исследования крайне важны способы анализа роста клеток мозга в естественной среде. Эти органоиды стали многообещающим шагом в нужном направлении.

«Рост нейронных сетей поддерживается и очень последователен в трехмерных моделях тканей, вне зависимости от того, используем мы клетки здоровых людей

либо клетки больных Альцгеймером или Паркинсоном, – объясняет исследователь из Университета Тафтса Уильям Кэнтли. – Это предоставляет нам надежную платформу для изучения разных болезней и способность дольше наблюдать за тем, что происходит с клетками».

Источник: <https://vrachirf.ru/concilium/51811.html>

Ученые успешно испытали «прививку» от курения

Эксперименты с приученными к никотину грызунами показали, что искусственный белок NicA2-J1 позволяет держать под контролем его содержание в крови – и победить вредную привычку.

Команде профессора Научно-исследовательского института Скриппса Оливье Георга (Olivier George) удалось получить искусственный фермент, способный быстро разлагать поступающий в организм никотин.

Белок NicA2-J1 уже прошел успешные испытания на приученных к никотину лабораторных крысах, позволил контролировать его содержание в крови и снизил тягу к нему. Об этом ученые сообщают в статье, опубликованной в журнале Science Advances.

За основу для создания NicA2-J1 взяли белок, который синтезируют распространенные почвенные бактерии, палочки *Pseudomonas putida* – их легко встретить и в генетических лабораториях, и в промышленных биореакторах. Гидролизующий никотин фермент оптимизировали, чтобы повысить время его сохранения в организме животного и добиться большей эффективности работы.

Для испытаний препарата крыс 12 дней подряд на 21 час в сутки помещали в камеру, где они могли получить дозу никотина внутривенно, просто нажав на педаль. Это быстро привело к развитию у них зависимости, после чего никотин им «выдавали» только раз в два дня, заставив переживать все неприятные симптомы отмены наркотика и повышать дозу во время редких приемов. В итоге она достигла количества, которое авторы сравнивают с выкуриванием сразу 20 сигарет, но только раз в 48 часов. Наконец, животные после каждой дозы никотина стали получать и препарат синтетического белка NicA2-J1.

Содержание никотина в их крови даже после приема оставалось низким, а симптомы отмены – включая беспокойство и агрессивность – ослабли в сравнении с крысами из контрольной группы.

Снижалось и их стремление получить новую дозу. Более того, если нажатие на педаль с вероятностью 1/3 приводило не к получению никотина, а к неприятному удару током, то контрольная группа, сохранившая аддикцию, продолжала жать, а получившие NicA2-J1 крысы легко отказывались от этого – и от самой привычки.

«Такой подход чрезвычайно интересен, поскольку может снизить зависимость от никотина без тяжелых симптомов отмены, – говорит Оливье Георг. – Кроме того, он работает в крови, а не в мозге, так что побочные эффекты должны быть минимальными».

Источник: <https://naked-science.ru/article/sci/uchenye-uspeshno-ispytali-privivku-ot>

В России начинается производство уникального для отечественного рынка препарата для лечения пищевой аллергии

При пищевой аллергии любые вещества, чаще всего белковой природы, могут стимулировать выработку IgE или клеточный иммунный ответ. При этом пациенты могут испытывать различные клинические проявления от легких до тяжелых и жизнеугрожающих: крапивница/ангиоотек, тошнота, рвота, боли в животе и диарея, анафилаксия и другие. Одним из ключевых элементов развития аллергической реакции при пищевой аллергии является дегрануляция тучных клеток.

Кромоглициевая кислота обладает стабилизирующим действием в отношении мембран тучных клеток, тем самым препятствуя выделению из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Препарат обладает хорошим профилем переносимости, минимально всасывается из ЖКТ (<1%) и выводится в неизменном виде. Данное средство хорошо подходит для длительного применения. Кромоглициевая кислота хорошо знакома российским врачам и широко применяется в лечении различных аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит и др.), однако ее пероральная форма до недавнего времени не была доступна в нашей стране.

Министерством здравоохранения Российской Федерации было принято решение о регистрации препарата в соответствии с рассмотренным регистрационным досье. В настоящее время препарат уже доступен для приобретения в розничной сети.

Со стороны врачебного сообщества главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Минздрава Московской области, главный специалист по педиатрии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского», зав. кафедрой иммунологии, аллергологии и иммунотерапии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», д.м.н., профессор Продеус Андрей Петрович поделился своим мнением: «Пероральная форма кромоглициевой кислоты – важный элемент терапии пищевой аллергии и других atopических состояний, особенно учитывая высокую их распространенность у детей и крайне ограниченное количество фармакологических препаратов в арсенале врача. Мы уверены, что этот препарат принесет пользу пациентам и будет востребован в медицинском сообществе».

О пищевой аллергии. Распространенность доказанной пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, а в подростковом возрасте и у взрослых – 2–4%. При этом в анамнезе симптомы пищевой аллергии отмечаются у 17,3% детей, а среди детей, страдающих atopическим дерматитом, частота пищевой аллергии превышает 30%. В так называемую большую восьмерку продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят: коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. Важное практическое значение имеют перекрестные аллергические реакции на различные пищевые продукты, а также иные аллергены (в основном – пыльцевые и эпидермальные), которые обусловлены наличием сходных по структуре белков в их составе.

Источник: <https://vrachirf.ru/concilium/52506.html>

Наноматериал томских ученых, способный бороться с атеросклерозом, получил международный патент

Ученые Томского НИМЦ НИИ кардиологии получили патент США и Евросоюза на наноматериал, способный при контакте с атеросклеротической бляшкой «узнавать» ее, вступать с ней во взаимодействие и изменять ее структуру. Это свойство может иметь прикладное значение при изготовлении нового поколения коронарного стента.

«Удалить бляшку хирургическим путем практически можно, но технически невозможно, если она располагается в анатомически труднодоступном месте. Прием снижающих холестерин лекарственных препаратов также является малоэффективным. Поэтому и возникла идея использовать наночастицы, которые способны подойти к этой бляшке, изменить ее структуру и создать условия для прекращения ее дальнейшего роста и, возможно, даже растворить ее», – рассказал заместитель директора НИИ кардиологии по инновациям, профессор Шамиль Ахмедов.

Теоретически наноматериал – это наночастицы, которые могут бороться с атеросклерозом. Это совместная разработка ученых НИИ кардиологии и Томского политехнического университета (кафедра органической химии). Была поставлена задача «обучить» углеродные наночастицы распознавать холестериновые бляшки. После этого был предложен и запатентован химический способ, который приводит к появлению активных радикалов на углеродной поверхности каждой наночастицы. Полученное новое вещество обладает свойством снижать уровень холестерина в крови.

«Вводить это вещество в кровь и лечить организм в целом мы пока не имеем права, предстоит выполнить еще много работы, – объясняет Шамиль Ахмедов. – Но одно из ближайших рассматриваемых использований патента – изготовить новое поколение коронарного стента для лечения больных ИБС. Мы планируем покрывать наноматериалом поверхность стента, который будет воздействовать на бляшку после установки в коронарную артерию».

Сейчас активно идут переговоры с учеными из центра биоматериалов Дрезденского технического университета с целью тестирования полученного наноматериала на безопасность и продолжения работ на новом исследовательском витке.

Источник: <https://vrachirf.ru/company-announce-single/52489>

Разработан датчик для диагностики ВИЧ с помощью смартфона

Современная медицина превратила ВИЧ в поддающееся контролю хроническое заболевание. Однако в регионах с ограниченными ресурсами, например, в Африке, ранняя диагностика болезни остается непростой задачей. Американские исследователи предложили использовать для ее решения смартфоны.

Традиционные методики диагностики ВИЧ требуют применения полимеразной цепной реакции и стоят дорого, отмечает Science Daily. Исследователи из Женской больницы Бригхэма (Бостон, США) разработали альтернативное решение –

доступный и простой инструмент диагностики, основанный на смартфоне.

Используя нанотехнологии и приложение для 3D-печати, ученые создали датчик, способный выявлять ВИЧ по одной капле крови. Соединив его со смартфоном, можно получить устройство, определяющее наличие вирусной РНК.

Стоимость платформы составила всего \$5 за тест. Эксперименты подтвердили, что она диагностирует заболевание с точностью от 94,6% при выявлении носителей вируса до 99,1% – при отсутствии заражения.

Раннее выявление ВИЧ позволит предотвратить развитие заболевания и остановить его дальнейшее распространение. При этом пациентам из бедных стран не придется проделывать долгий путь до больницы, чтобы получить диагноз.

Ученые надеются модифицировать технологию, чтобы получить столь же удобный диагностический инструмент и для других вирусных и бактериальных заболеваний. Сходную технологию недавно представили исследователи из Нидерландов и Японии. Они создали «лакмусовую бумажку» для инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ и гриппа. Для проведения анализа достаточно капли крови, тестовой полоски и камеры смартфона.

Источник: <https://vrachirf.ru/concilium/52520.html>



Для авторов

Требования к оформлению научных статей, предоставляемых авторами для публикации

Редакция рассматривает статьи, нигде ранее не публиковавшиеся и не предоставленные для публикации в другие редакции.

Авторские материалы принимаются редакцией на условиях: однократной публикации в одном журнале; переработки или иной переработки, а также подбора и расположения авторских материалов в журнале; безвозмездной уступки авторских прав на данный материал в порядке неисключительной лицензии, размещаемый по усмотрению редакции в электронных библиотеках. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикации устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением.

Упомянутые в статье лекарственные средства или изделия медицинского назначения должны иметь действующую регистрацию в стране проведения исследования, а способы их применения – соответствовать утвержденной инструкции либо иметь разрешение на проведение клинического исследования. В статье должны использоваться только международные наименования лекарственных средств (за исключением статей, публикующихся с пометкой «На правах рекламы»).

Статья должна содержать: код УДК; название; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием места работы; контактную информацию для публикации в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); резюме (аннотацию) объемом 100-250 слов (не более 3000 знаков); ключевые слова на русском языке.

На английском языке необходимо предоставить название статьи, резюме, ключевые слова, указать фамилию, имя, отчество автора и место работы.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии.

Ориентация – книжная.

Шрифт – Times New Roman.

Кегель – 12 пунктов.

Междустрочный интервал – полуторный.

Расстановка переносов – переносов нет.

Форматирование – в параметре «по ширине».

Цвет шрифта – черный.

Отступ (красная строка) – 1,5 см.

При наборе основного текста не допускается установление двух и более символов «пробел» подряд, абзацных и других отступов с помощью клавиши «Табуляция», отступа (пробела) между словом и символами «точка», «запятая», «кавычка», «скобка».

Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования (выделения курсивом, подчеркиванием) в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

Нумерованный и маркированный списки формируются только автоматически.

Названия схем и рисунков помещают под ними, выравнивают слева, в две строки номер и собственно название рисунка или схемы.

Таблицы должны иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, иметь ссылки в тексте. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Таблица должна быть создана в текстовом редакторе Microsoft Word любой версии. Название таблицы помещают над таблицей слева, без абзацных отступов: ее номер и собственно название. В конце заголовков и подзаголовков таблиц точки не ставятся. После таблицы текст размещается с одним абзацным отступом.

Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

Аббревиатуры, приводимые в статье, должны быть расшифрованы при первом упоминании.

В порядковых числительных необходимо делать наращения – 5-я группа (здесь использовать только арабские цифры), диабет 2-го типа, 20%-й раствор, 2-й или 3-й день, но 2, 3, 5-й дни.

Библиография должна быть приведена в конце статьи. В самом тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Список литературы ограничен 30 источниками для оригинального исследования и 50 – для обзора.

С методическими рекомендациями по оформлению транслитерированного (и переведенного) пристатейного списка литературы и образцами оформления основных видов литературных источников можно ознакомиться на сайте издательства www.recipe.by.

При условии соблюдения всех указанных выше требований статья должна быть отправлена на электронный адрес редакции интересующего вас журнала, который указан на странице каждого из изданий.

Предоставление статьи для публикации в журналах УП «Профессиональные издания» подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.