

вие низкоинтенсивным лазерным излучением с помощью аппарата «Матрикс» мощностью 5 Вт, длиной волны 0,89 мкм, частотой следования импульсов 80 Гц, перемещая лазерную излучающую головку ЛО1 на расстоянии 0,5 см от поверхности кожи на области проекции вилочковой железы, надпочечников, главных бронхов на уровне Th3-Th6 и локтевого сосудистого пучка по 1 минуте на каждое поле. Курс лечения составлял 8-10 дней.

Эффективность лечения оценивали по критериям: по динамике основных симптомов БОС; по анализу катамнеза; по иммуномодулирующему эффекту проводимой терапии.

Клиническое наблюдение за детьми обеих групп показало, что у детей группы Л₂ основные клинические симптомы БОС при ОРЗ купировались по сравнению с контрольной группой достоверно раньше ($p < 0,05$): явления дыхательной недостаточности – на 1,3 суток, кашель – на 7,5 суток, свистящие хрипы не прослушивались с 3,8 суток. Среднее пребывание детей группы Л₂ в стационаре сократилось на 3,2 койко-дня. По катамнестическим данным установлено, что у детей основной группы в течение года после лечения частота рецидивов БОС при респираторных заболеваниях уменьшалась на 52%. Течение инфекции было более легким и в 66% случаев не было бронхиальной обструкции.

Таблица

Сравнительный анализ показателей иммунного статуса в результате лечения

Показатели иммунограммы	Группы больных			
	Группа Л ₁ (n = 25)		Группа Л ₂ (n = 25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3 ⁺ %	62,4 ± 2,9	62,8 ± 1,4	64,2 ± 2,8	69,8 ± 1,4 *
CD4 ⁺ %	16,2 ± 0,8	18,1 ± 0,7	18,1 ± 0,7	19,1 ± 0,8
CD8 ⁺ %	13,7 ± 0,7	14,1 ± 0,7	14,2 ± 0,08	16,9 ± 0,6 *
3F3 %	27,2 ± 0,3	28,1 ± 0,4	31,2 ± 0,3	23,2 ± 0,3 *
IgA мг/л	0,65 ± 0,03	0,66 ± 0,01	0,71 ± 0,02	1,71 ± 0,01 *
IgM мг/л	2,35 ± 0,5	2,28 ± 0,01	2,25 ± 0,03	2,26 ± 0,03
IgG мг/л	11,8 ± 0,24	11,7 ± 0,3	12,01 ± 0,24	11,8 ± 0,23
ЦИК ед.оп.	0,14 ± 0,03	0,09 ± 0,4 *	0,15 ± 0,02	0,075 ± 0,01 *
ФЧ %	31,4 ± 1,5	30,2 ± 0,7	31,2 ± 1,9	36,4 ± 0,4 *
ФИ отн. ед.	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,75 ± 0,1
ИЗФ	0,8 ± 0,03	0,75 ± 0,02	0,8 ± 0,02	0,85 ± 0,01

* $P < 0,05$ – при сравнении с результатами до лечения

Результаты иммунологических исследований (табл.) выявили в группе Л₂ статистически значимое повышение после лечения процента Т- и В-лимфоцитов, концентрации сывороточного IgA, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), активацию поглотительной способности нейтрофилов. В контрольной группе было обнаружено только снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Применение лазерного излучения в сочетании с рефлексотерапией и бактериальными иммуномодуляторами вакцинного действия в лечении бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями является патогенетически обоснованным и высоко эффективным методом лечения. Это позволяет рекомендовать его к широкому использованию в педиатрической практике.

Литература

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. М.: ГОЭТАР, 1998. 700 с.
2. Таточенко В.К. Иммуноотерапия // В кн.: Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. С.63.
3. Катлуков В.К., Бычков В.А., Кузьменко Л.Г. и др. // Педиатрия. 2006. №5. С.42-47.
4. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб: Медицинское информационное агенство, 1995. 336С.
5. Патент № 2322964 /Гамиева Е.В. и др. Способ лечения бронхообструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями // Бюл. № 12 от 27.04.2008. 2008.

УДК 618.3-071.6-073.96:681.31

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Г.В. ГУДКОВ, М.А. ПЕНЖОЯН*

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма плода, масштабный анализ энтропии, аппроксимированная энтропия.

Для измерения сложности физиологических процессов, представимых в виде временных рядов (вариабельность сердечного ритма, электроэнцефалограмма и пр.), широко используются алгоритмы, основанные на вычислении их энтропии [1, 2]. На информативность данного показателя для установления различий между состояниями здоровья и болезни указывают [3, 4, 5]. Однако в традиционном применении, непосредственное использование энтропии часто ведет к ошибочным заключениям потому, что понятие классической энтропии и концепция физиологической сложности процесса не имеют прямого соответствия [1].

Общепринятое определение сложности отсутствует. Интуитивно, сложность ассоциируется со значимым структурным богатством, связанным с присутствием отдаленной корреляции на протяжении многочисленных пространственно-временных масштабах (фрактальностью). Ни полностью регулярные сигналы (например, периодические), для которых значение энтропии минимально, ни полностью непредсказуемые (например, белый шум), для которых энтропия максимально высокая не являются сложными процессами, т.к. они имеют простое описание.

Например, значение энтропии временного ряда междурядных интервалов при фибрилляции предсердий намного выше, чем для синусового ритма здорового человека, поскольку первый в большей степени непредсказуем. С другой стороны, в норме, сердечный ритм имеет намного более сложную корреляционную структуру, чем в условиях данной патологии. В такой ситуации использование показателя классической энтропии для характеристики физиологической сложности процесса неприемлемо и ведет к ошибочным заключениям. Эта несогласованность может быть связана с тем фактом, что широко используемые традиционные методы определения энтропии основаны на анализе временного ряда с позиции единственного масштаба, без учета мультимасштабных, фрактальных свойств, характерных для физиологических систем управления [6, 7].

Цель исследования – разработка метода мультимасштабного анализа энтропии (MSE-анализ – multiscale entropy analysis) применительно к анализу вариабельности сердечного ритма плода для прогнозирования перинатальных исходов.

Методы исследования. Для достижения цели исследования с применением новых методов анализа кардиоритмограмм нами было обследовано 520 беременных с различным функциональным состоянием плода, начиная со сроков гестации 30-32 недели, среди которых 120 – составили группу контроля, а остальные 400 пациенток – основную (ретроспективную) группу.

Контрольная группа была сформирована из здоровых беременных среднего возраста 25,7±3,18 лет, проходящих антенатальный скрининг в 3-м триместре. У этих беременных перед родами состояние доношенного плода (39,8±1,03 недель) расценивалось как нормоксическое, дети родились с оценкой по шкале Апгар ≥8 баллов и массой тела 3242,5±196,2 г., также отмечалось благоприятное течение раннего неонатального периода.

Беременные основной группы поступали на госпитализацию в отделение патологии беременности в сроках гестации 30-32 недели. Возраст беременных варьировался в пределах 19-34 лет (26,1±5,34 лет). У всех пациенток по результатам комплексного обследования была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия плода разной степени выраженности, в зависимости от тяжести которой, а также исхода беременности (при ретроспективном анализе) они были подразделены на три подгруппы: 1-я подгруппа основной группы включала 200 беременных с субкомпенсированным состоянием плода, позволяющим пролонгировать беременность до доношенного срока и родивших детей с признаками легкой дизадаптации в виде тремора конечностей, замедленной прибавки массы тела, акроцианоза и др.; 2-я подгруппа основной группы включала 150 беременных также с субкомпенсированным состоянием плода на момент госпитализации, которое по мере прогрессирования беременности (более 2-х недель) осложнилось декомпенсацией адаптационных резервов по типу угрожающего или критического состояний, что требовало экстренного родоразрешения с рождением детей в состоянии средней тяжести; 3-я подгруппа основной группы состояла из 50 беременных, исходно поступивших с декомпенсированным функциональным состоянием плода по типу угрожающего, либо критического, что требовало экстренного решения вопроса о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности и

* Краевой Перинатальный центр МУЗ ГБ № 2 «КМЛДО» г.Краснодар

родивших детей в тяжелом состоянии, либо они погибли антенатально или в первые 7 суток жизни.

Из исследования были исключены беременные с тяжелой декомпенсированной экстрагенитальной патологией, прерыванием беременности у которых была угроза жизни или здоровью матери, пациентки с маркерами наследственной или хромосомной патологией у плода, беременные с патологией плаценты (отслойка) и/или пуповины (обвитие, узел) и те, у которых дезадаптация плода была связана с патологическим течением родового акта. Среди осложнений в течении настоящей беременности в основной группе наиболее часто встречался гестоз разной степени тяжести, причем его манифестация до средне-тяжелых форм отмечалась у 98 (24,5%) беременных. Другие осложнения были представлены, угрозой прерывания беременности (19,5%), АБО или Rh сенсибилизацией (11,5%), анемией беременных (12,3%), урогенитальной инфекцией (6,8%), пиелонефритом (7,0%).

В основной группе у 220 (55,0%) женщин роды произошли в срок, у 161 (40,3%) – в 33-36 недель, и у 19 (4,8%) – в 32-33 недели. Самостоятельно родили 158 (39,4%) женщин, с помощью кесарева сечения – 242 (60,5%). Среди показаний к оперативному родоразрешению в 220 (55,0%) случаях они были связаны с состояниями плода (прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода), в 137 (34,3%) – с состояниями матери (с нарастанием тяжести гестоза при неподготовленных родовых путях) и в 146 (36,5%) – с сочетанными показаниями как со стороны матери, так и плода. Оценка состояния новорожденных основной группы в первые минуты жизни по шкале Апгар у 51 (12,8%) женщин составила 8-10 баллов, у 260 (65,0%) – 7 баллов, у 80 (20,0%) – 5-6 баллов и у 9 (2,3%) – 4 балла и менее. Два плода погибли антенатально, 1 – интранатально, 1 – на 5-е сутки после рождения. У 42 (10,5%) новорожденных установлена гипотрофия, причем у 22 (5,5%) II-III степени, у 39 (9,8%) – внутриутробная пневмония, из них у пяти – в сочетании с омфалитом и гнойным трахеобронхитом. Масса детей при рождении колебалась от 953 до 4060 г. и составила в среднем по основной группе 2486 ± 719 г.

Антенатальная кардиотокография (КТГ) плода осуществлялась при помощи фетального монитора «Corometrics-120», подключенного к центральной станции в условиях нестрессового теста с продолжительностью записи не менее 60 минут. Анализу подвергались только те участки записи, в которых доля артефактов была менее 5%. Регистрацию КТГ производили в положении женщины на спине или на боку. Для расчета сложности временного ряда кардиоинтервалов использовался алгоритм расчета аппроксимированной ($ApEn$) энтропии [5, 8, 9], реализованный на базе программного пакета «Matlab 6.5». Входными аргументами для вычисления $ApEn$ являлись цифровые отсчеты исходного временного ряда междурядных интервалов (HR), а также два параметра – m и r . Параметр m характеризует размерность вложения восстановленного аттрактора [2], а r – является пороговым критерием позволяющим рассматривать два произвольных вектора точек аттрактора одинаковыми (фильтрующий фактор). При расчете $ApEn$ использовалось значение $m = 2$, что позволяло интерпретировать $ApEn$ как различие вероятностей обнаружить сходные векторы точек аттрактора при размерностях вложения $m = 2$ и $m = 3$ соответственно с толерантностью, задаваемой параметром r , равным 20% от величины стандартного отклонения ряда [3, 5]. Высокая степень регулярности временного ряда дает низкие значения $ApEn$, так как естественно ожидать, что вероятность встретить сходные векторы при размерности равной 2 почти равна таковой при размерности, равной 3.

Как и энтропия Колмогорова – Синая оценки энтропии, предложенные S.M. Pincus [2] ($ApEn$) функционально зависят от одного шага дифференцирования, т.е. отражают меру неопределенности нового очередного отсчета, который мы прогнозируем по предшествующей истории процесса. Иначе говоря, это вид энтропии описывает меру потери информации на каждом последующем шаге относительно предыдущего. По этой причине такие параметры не могут быть адекватно применимы к анализу явлений, имеющих в своей структуре долговременную корреляцию.

Для преодоления этих трудностей был предложен прием, составляющий суть метода масштабного анализа энтропии (Multiscale Entropy Analysis – MSE) [6, 7], где в качестве меры энтропии на разных масштабах представления исходного временного ряда кардиоинтервалов использовался параметр $ApEn$. Метод MSE включал две последовательно выполняемые процедуры: процесс дробления (грануляции) исходного временного ряда –

усреднения данных на непересекающихся сегментах, размер которых (окно усреднения) увеличивался на единицу при переходе на следующий по крупности масштаб; вычисление на каждом из масштабов показателя $ApEn$ с построением графика. Схематическая иллюстрация процесса дробления (грануляции) исходного временного ряда для масштабов 2 и 3 показана на рис. 1.

Процесс дробления (грануляции) заключался в усреднении последовательных отсчетов ряда в пределах не перекрывающихся окон, размер которых – τ увеличивается при переходе от масштаба к масштабу. Каждый элемент гранулированного временного ряда $y_j^{(\tau)}$ определялся в соответствии с выражением:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \cdot \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq N/\tau,$$

где τ характеризует масштабный фактор. Длина каждого гранулированного ряда зависит от размера окна и равна N/τ . Для масштаба, равного 1, гранулированный ряд просто тождествен оригинальной последовательности кардиоинтервалов. Для каждого из гранулированных временных рядов кардиоинтервалов вычислялась величина $ApEn$, а полученные значения затем графически отображались как функция масштаба грануляции.

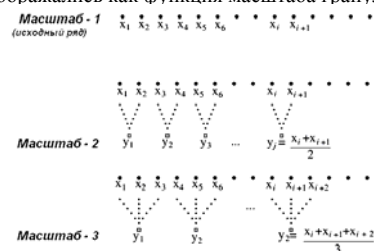


Рис. 1. Схематическая иллюстрация процесса дробления (грануляции) исходного временного ряда для масштабов 2 и 3.

Результаты MSE-анализа кардиоритмограмм здоровых плодов контрольной группы в сравнении с динамикой $ApEn$ для некоррелированного белого шума демонстрирует рис. 2. Как можно видеть, на масштабе 1 наиболее высокое значение $ApEn$ было получено для белого шума, чем для сердечного ритма плода, представляющего собой сильно коррелированный 1/f-шум (1,93 против $0,58 \pm 0,18$ соответственно). Значения энтропии для серии гранулированных рядов, получаемых из исходных временных рядов сердечного ритма плода после небольшого роста (до 6-го масштаба), далее почти не изменялись. В противоположность этому, энтропия гранулированных вариантов белого шума монотонно снижалась, причем на масштабах >8 становилась меньше соответствующих значений для сердечного ритма. В отличие от заключения о величине энтропии при одномасштабном анализе результат поведения энтропии при MSE-анализе согласуется с тем фактом, что сердечный ритм плода в норме сохраняет корреляционные свойства на многих масштабах и поэтому имеет более высокую внутреннюю сложность, чем белый шум.

В контроле в процессе последовательного укрупнения масштаба энтропия возрастала, а затем по мере роста масштаба она стабилизировалась, колеблясь на одном уровне $ApEn \approx 1$. Используя эту выборку здоровых плодов в качестве обучающей, мы определили и обозначили диапазон физиологических значений энтропии для разных масштабов. Верхняя и нижняя границы этого диапазона определяли как отклонения от среднего на величину двух стандартных отклонений ($\pm 2SD$). Индивидуальные кривые значений энтропии с видом зависимости от масштаба как на рис. 2, которые попадали в пределы физиологического диапазона считались принадлежащими временным рядам с физиологической вариабельностью сердечного ритма плода.

При прогностическом благоприятном исходе внутриутробной гипоксии плода (1-я подгруппа) значение $ApEn$ на первом масштабе (т.е. для исходного временного ряда сердечного ритма) было достоверно выше ($p < 0,05$) относительно контроля – $0,897 \pm 0,22$ против $0,58 \pm 0,18$ соответственно (рис. 3).

При увеличении масштабного фактора динамика энтропии стабилизировалась примерно на одних и тех же значениях, причем если в контрольной группе величина $ApEn$ колебалась на уровне $1,08 \pm 0,15$, то в 1-й подгруппе – на достоверно более высоких цифрах $-1,55 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). Таким образом, в данных наблюдениях (контроль и 1-я подгруппа), сохранялась однотип-

ная динамика величины $ApEn$ – характерное насыщение после небольшого роста, но отмечалась достоверное количественное различие величины энтропии после её стабилизации на больших масштабах. Принципиально другими были результаты MSA-анализа во 2-й и 3-й подгруппах основной группы.

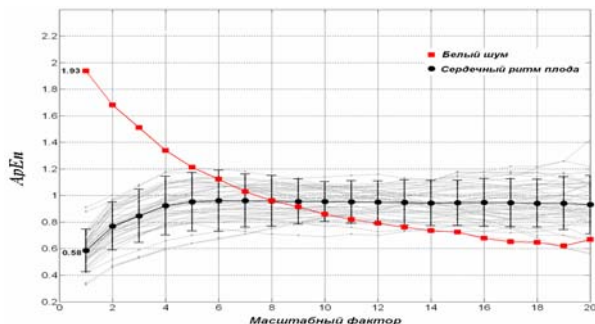


Рис. 2. Результаты MSE-анализа в виде зависимости средних значений $ApEn$ от масштаба для сердечного ритма здоровых плодов контрольной группы (круглые маркеры) и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде двух стандартных отклонений. Тонкими линиями показаны индивидуальные зависимости $ApEn$ от масштабного фактора для каждого наблюдения в контрольной группе.

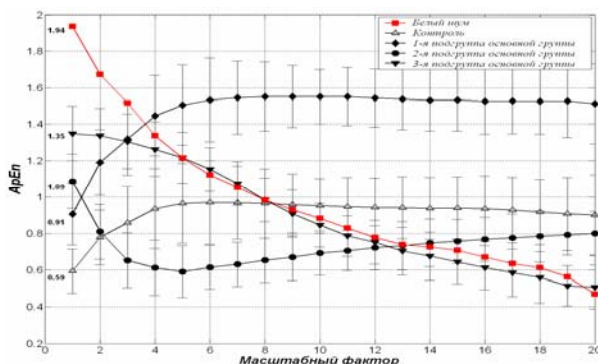


Рис. 3. Результаты MSE-анализа в контроле и основной группе в виде динамики средних значений $ApEn$ для сердечного ритма плода с различным прогнозом исхода беременности и некоррелированного белого шума (квадратные маркеры) с указанием погрешности в виде двух стандартных отклонений

Общим для них было то, что при масштабном факторе, равном 1, величина $ApEn$ принимала максимально высокие значения ($1,09 \pm 0,18$ и $1,35 \pm 0,18$ соответственно) но далее, с ростом масштаба, поведение энтропии имело противоположную тенденцию. Во 2-й подгруппе на мелких масштабах (до 5-го) энтропия резко снижалась (с 1,09 до 0,6), а затем монотонно увеличивалась (с 0,6 до 0,8), однако находясь при этом на всем протяжении ниже соответствующих значений энтропии у здоровых плодов контрольной группы. В 3-й подгруппе исходно высокое значение энтропии ($1,35 \pm 0,17$) прогрессивно снижалось, причем начиная с 4-го масштаба динамика снижения была неотличима от соответствующего поведения энтропии для белого шума. Этот результат позволял предполагать, что у плодов 3-й подгруппы в основе временной динамики сердечного ритма доминирует случайная структура. При масштабе=1 имело место самое плохое разделение между подгруппами основной группы, а именно этот масштаб используется традиционно при анализе значений энтропии.

Основой для применения MSA-анализа является тот факт, что сложные физиологические системы управления обычно демонстрируют поведение не имеющее тривиального описания в виде крайних вариантов динамики по типу строго регулярного процесса, либо по типу полной случайности. Напротив, в понятие физиологической сложности процесса вкладывается смысл такой его динамической организации, при которой имеет место пространственная и временная мультимасштабность, т.е. фрактальность, обусловленная присутствием отдаленной корреляции. Данные свойства колебательных процессов игнорируются при обычных способах вычисления энтропии, что делает MSA-анализ более адекватным методом для изучения физиологической сложности фрактальных процессов. Полученные результаты MSE-анализа согласуются с концепцией, о том, что наибольшая слож-

ность сердечного ритма характерна для здоровых плодов и плодов с относительно благоприятным прогнозом жизнеспособности (1-я подгруппа). Результат MSE-анализа сердечного ритма здоровых плодов показал рост энтропии на мелких масштабах со стабилизацией на постоянном уровне при укрупнении масштаба.

Для всех случаев патологической динамики сердечного ритма плода значения энтропии выходили за границы физиологического диапазона как в сторону больших, так и меньших значений, однако на 1-м масштабе они достоверно превышали соответствующую величину в контрольной группе. В динамике патологического поведения энтропии по мере роста масштабного фактора была установлена одна из трех возможных ситуаций: а) исходно высокая энтропия на мелких масштабах монотонно увеличивалась, выходя по мере роста масштаба на постоянный уровень, достоверно превышающий физиологический (1-я подгруппа); б) исходно повышенная энтропия на мелких масштабах несколько снижалась, а затем монотонно увеличивалась, но, находясь на всем протяжении ниже нижней границы физиологического диапазона (2-я подгруппа); в) максимально высокая энтропия на мелких масштабах прогрессивно снижалась подобно поведению, свойственному для белого шума (3-я подгруппа).

При анализе рис. 3 можно заключить, что наибольшая степень различий в значениях энтропии между подгруппами и контролем отмечается при масштабе крупности равном 5. На более крупных масштабах энтропия сердечного ритма у здоровых плодов была существенно выше, чем у плодов 2-й и 3-й подгруппы. Кроме того, как видно из полученных данных, дискриминация подгрупп и контроля по величине энтропии на экстремальных масштабах становилась крайне затруднительной, несмотря на то, что их сердечные ритмы сильно отличались по структуре своей вариабельности. Физиологическая сложность динамической организации сердечного ритма плода фундаментально связана с мощностью его адаптационных возможностей и является следствием мультимасштабной организации нормально функционирующих регуляторных систем. Напротив, в состоянии внутриутробного страдания деятельность регуляторно-адаптационных систем демонстрирует патологическую вариабельность сердечного ритма плода, которая утрачивает свойство отдаленной корреляции. Последняя является неотъемлемым атрибутом структурной сложности или фрактальности, обеспечивающей информационное богатство физиологических процессов.

Литература

1. Goldberger A.L., Peng C.K., Lipsitz L.A. // Neurobiol. Aging. 2002. Vol. 23. P. 23–26.
2. Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff J.M. et al. // PNAS. 2002. Vol. 99. Suppl. 1. P. 2466–2472.
3. Lake D.E., Richman J.S., Griffin M.P. et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2002. Vol. 283. № 3. P. 789–797.
4. Pincus S.M. Assessing serial irregularity and its implications for health // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 95. P. 245–267.
5. Richman J.S., Moorman J.R. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000. № 278. Vol. 6. P. 2039–2049.
6. Nikulin V.V., Brismar T. // Phys. Rev. Lett. 2004. № 92. Vol. 8. P. 89–93.
7. Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K. Multiscale entropy analysis of physiological signals // Phys Rev E. 2005. 71:021906.
8. Pincus S.M. // Chaos. 1995. Vol. 5. P. 110–117.
9. Pincus S.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. P. 2297–2301.

УДК 616-002.44-089.163

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПОДГОТОВКИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ К ОПЕРАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

О.Б. НУЗОВА*

Ключевые слова: трофические язвы нижних конечностей

Актуальной проблемой современной хирургии в силу целого ряда причин является лечение трофических язв нижних конечностей. Постоянное внимание к этой проблеме объясняется большой распространенностью трофических язв нижних конечностей, отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, длительностью и упорством течения, склонностью к рецидивам,

* Кафедра факультетской хир. Оренбургской ГМА e mail: orgma@esoo.ru