

Research Group / L. Faivre, P. Guardiola, C. Lewis [et al.] // Blood. - 2000. - Vol. 96, №13. - P. 4064-4070.

8. Trakhtman, P. Alkylator-free conditioning regimen for patients with

acquired aplastic anemia, transplanted from genetically identical twins / P. Trakhtman, D. Balashov, I. Shipicina [et al.] // Pediatr Transplant. - 2007. - Vol. 11, №5. - P. 572-574.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

С.А. ДУШКО, И.А. СТРЕМЕНКОВА,
А.В. РОГОВ, К.Г. БАБИНА, Г.Н. ГУБАРЕВА,
Г.В. БЫКОВА, Л.А. РОМАНЕНКО,
Н.В. МАЛЕЕВА

Изучены заболеваемость, в том числе возрастные и половые особенности, распространенность и выживаемость при апластических анемиях в детской популяции Ставропольского края. Проанализировано 28 больных в возрасте от 0 до 18 лет, получивших лечение по поводу апластической анемии в отделении гематологии и детской онкологии ГУЗ КДКБ г.Ставрополя за одиннадцатилетний период. Согласно полученным данным среднегодовой показатель заболеваемости составил $0,43 \pm 0,37$ на 100 тыс. детского населения, выживаемость - $0,74 \pm 0,084$.

Ключевые слова: апластическая анемия, дети, заболеваемость, выживаемость, Ставропольский край

APLASTIC ANEMIA EPIDEMIOLOGY IN CHILDREN'S POPULATION OF STAVROPOL REGION

DUSHKO S.A., STREMENKOVA I.A.,
ROGOV A.V., BABINA K.G., GUBAREVA G.N.,
BYKOVA G.V., ROMANENKO L.A.,
MALEYEVA N.V.

Aplastic anemia morbidity, gender differences, occurrence and survival rate in child's population of Stavropol region were studied. The objects were 28 patients aged 0–18 years, treated in the Department of hematology and pediatric oncology of the State Regional Pediatric Clinical Hospital for eleven years.

Key words: aplastic anemia, children, morbidity, survival rate, Stavropol region

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.155.194.7-006.2-053.2/.5 (470.063)

СИНДРОМ ЦИНССЕРА-ЭНГМАНА-КОУЭЛА

С.А. Душко¹, И.А. Стременкова¹, А.В. Рогов², К.Г. Бабина²,
Г.Н. Губарева¹, Г.В. Быкова², Л.А. Романенко², Н.В. Малеева²
¹Ставропольская государственная медицинская академия
²Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

Врожденные и наследственные заболевания кроветворной системы являются одной из актуальных, сложных в диагностическом плане терапевтических проблем гематологии. Успехи в области диагностики и лечения генетически детерминированных заболеваний расширяют возможности клиницистов в решении вопросов наследственной патологии крови у детей.

Синдром Цинссера-Энгмана-Коуэла впервые описан в 1966 году, характеризуется классической клинической триадой с рядом симптомов: аномальной гиперпигментацией кожи, системным дискератозом, дистрофией ногтей, лейкоплакией слизистых оболочек, панцитопенией, тотальной аплазией костного мозга. По данным международного Регистра Врожденного Дискератоза (DCR – at Hammersmith Hospital, London) распространенность патологии составляет 1 на 1 млн человек. В настоящее время описано всего 354 случая синдрома Цинссера-Энгмана-Коуэла [5,7].

Известны X-сцепленные рецессивные, аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные подтипы наследования, каждая из этих форм генетически гетерогенна. Аутосомно-рецессивный ген врожденного дискератоза находится в локусе Xq28, картируется геном DKC1. Ген аутосомно-доминантного врожденного дискератоза находится в хромосоме 3q и связан с мутацией в TERC+TERT гене [5,6]. Встречается у мальчиков, соотношение полов M1:Ж0.

Современные технологии научных исследований на молекулярно-клеточном уровне, анализ мутаций в DKC1 гене, кодирующем выработку комплекса протеин-дискерин и анализ

TERC+TERT мутаций позволили раскрыть основную патогенетическую сущность заболевания, в основе которой лежит наследственный дефект теломеразного комплекса. Теломеры представляют собой структурные элементы, которые стабилизируют концы хромосом, предохраняя их от укорочения, слияния и ошибочного распознавания ДНК клетки. Указанная ситуация объясняет повышенное разрушение клеток гемопоэтической системы с очевидностью дефекта стволовой клетки, системы кожи и ее придатков, нуждающихся в постоянном обновлении. Пациенты с данным заболеванием составляют группу высокого риска по развитию злокачественных новообразований с хромосомной нестабильностью, которая возникает в результате критического укорочения теломер.

Объект настоящего исследования – 3 детей мужского пола (двое из них сводные братья по отцу), находившихся на лечении в отделении гематологии и детской онкологии ГУЗ КДКБ г. Ставрополя за период 1996 – 2008 г.г. Параклинические аспекты диагностики включали данные гемограмм, миелограмм и трепанобиопсий.

Старший из двух братьев госпитализирован в 1996 году, в возрасте 10 лет. При первоначальном поступлении диагностирована (как выяснилось впоследствии, ошибочно) врожденная апластическая анемия с тотальным поражением костного мозга и аномалиями развития типа Фанкони. В клинической картине отмечались признаки дискератоза и – по данным миелограммы и трепанобиопсии – аплазия костного мозга. Проведенный курс иммуносупрессивной терапии дал положительный эффект.

Через 2 года (в 1998 г.) в отделение гематологии и детской онкологии поступил сводный младший брат по отцу в возрасте 2 лет с аналогичными клинико-параклиническими признаками дискера-

Душко Светлана Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней №1 СтГМА; тел. (8652) 35-85-36; e-mail: pphemat@stavropol.net

тоза и аплазии костного мозга. В данном случае заболевание носило агрессивный характер.

При изучении генеалогического анамнеза ребенка признаки дискератоза верифицировались также у отца и бабушки по линии отца. Таким образом, генеалогический анамнез трех поколений отягощен по мужской линии. И, учитывая генетическую детерминированность клинической ситуации у второго ребенка, был диагностирован наследственный синдром Цинссера-Энгмана-Коуэла. Соответственно трактовка диагноза была изменена у старшего сводного брата. Комплексная базисная патогенетическая и посиндромная терапия в данном случае без эффекта, ребенок умер.

Последнее наблюдение настоящего исследования: мальчик, 12 лет, житель г. Пятигорска, впервые поступил в специализированное отделение в мае 2008 года.

Ребенок от 9-й беременности (от первой беременности ребенок здоров, от второй - умер в неонатальном периоде, в дальнейшем имело место 6 выкидышей на ранних сроках). Настоящая беременность протекала на фоне анемии, тяжелого токсикоза с угрозой прерывания в первой и второй половине. Роды третьи, срочные.

В возрасте 3-х месяцев впервые зарегистрирована анемия, по поводу которой проводилась коррекция препаратами железа в течение 4 месяцев без эффекта. С 2-х лет отмечалась сухость кожи, гиперемия вокруг глаз и рта, слезотечение с нарастанием в динамике. В 3-летнем возрасте появилась деформация ногтей на руках и ногах, верифицированы проблемы с глотанием. На протяжении всего периода жизни у мальчика отмечалось длительное заживление ран и ссадин, снижение когнитивных функций – до 7-летнего возраста общался преимущественно жестами, программу первого класса ребенок не освоил, переведен в коррекционную школу. При неоднократном обследовании диагноз не был уточнен.

В мае 2008 году по поводу предполагаемой флегмоны мягких тканей левой ладони выполнен анализ крови, где отмечалась анемия со снижением гемоглобина до 96 г/л, лейкопения (до $2,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (до $96,0 \times 10^9/\text{л}$). Динамику предыдущих гемограмм проследить не удалось.

Жалобы при поступлении в специализированное отделение ГУЗ КДКБ г.Ставрополя на постоянное слезотечение, деформацию и практическое отсутствие ногтей на руках и ногах, невозможность полного открытия рта, нарушение глотания, выраженную сухость и гиперпигментацию кожи, гиперемию кожи вокруг глаз и рта, длительное заживление ссадин и ран, эпизоды геморрагической сыпи.

В физикальном статусе преобладали классические проявления врожденного дискератоза, ассоциированные с анемическим, геморрагическим синдромами, а также синдромом вторичного иммунодефицита, свидетельствующими о тяжелой недостаточности костного мозга.

Среди других аномалий развития в дополнение к вышеперечисленным соматическим аномалиям регистрировались: задержка психо-моторного развития, преждевременная потеря и низкий рост волос (волосы в виде «пакли», рыжего цвета), практическое отсутствие ресниц и бровей, гипергидроз, микроцефалия, гипогонадизм, снижение слуха, фимоз, экстенсивный кариес зубов.

В фенотипическом статусе матери также зарегистрирована рыжая окраска волос, редкие ресницы и брови, некоторая заторможенность, в гемограмме – анемия. Вероятнее всего, у матери с незначительными фенотипическими признаками синдрома имела место неполная пенетрантность гена врожденного дискератоза, локус гена расположен в X-хромосоме, которую унаследовал ребенок, экспрессия гена была достаточно высокой.

В гемограммах ребенка выявлена анемия арегаторная, тромбоцитопения и лейкопения; в миелограммах при мультифокальном исследовании костного мозга (из 3-х точек) – снижение клеточности, панцитопения; по данным трепанобиопсии – тотальное жировое перерождение костного мозга.

На основании вышеизложенного диагностирован Синдром Цинссера-Энгмана-Коуэла.

Представленные клинические случаи редкой генетически гетерогенной болезни с разнообразными соматическими аномалиями расширяют информационное поле врачей различных специальностей в отношении своевременной диагностики данной патологии. Медико-генетическое обследование родителей в перспективе позволит уточнять степень риска развития синдрома у потомства.

Литература

1. Масчан, А.А. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в детской гематологии/онкологии (обзор литературы) / А.А. Масчан, Е.В. Самочатова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. - 2006. - №5(1). - С. 3-9.
2. Румянцев, А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – УМ.: МИА, 2003.
3. Скворцова, Ю.В. Клинико-гематологические проявления врожденного дискератоза. Презентация трех клинических случаев / Ю.В. Скворцова, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2003. - №2. - С. 13-18.
4. Frickhofen, N. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine / N. Frickhofen, S.J. Rosenfeld // Semin. Hematol. - 2000. - Vol. 37, №1. - P. 56-68.
5. Dokal, I. Dyskeratoses congenital in all its forms / I. Dokal // Br. J. Haematol. - 2000. - Vol. 110, №4. - P. 768-779.

6. Knight, S.W. Unexplained aplastic anemia, immunodeficiency, and cerebellar hypoplasia (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome) due to mutations in the dyskeratosis congenital gene, DKC1 / S.W. Knight, N.S. Heiss, T.J. Vulliamy [et al.] // Br. J. Haematol. - 1999. - Vol. 107, №2. - P. 335-339.
7. Knight, S. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC / S. Knight, T. Vulliamy, A. Copplestone [et al.] // Br. J. Haematol. - 1998. - Vol. 103, №4. - P. 990-996.

СИНДРОМ ЦИНССЕРА-ЭНГМАНА-КОУЭЛА

**С.А. ДУШКО, И.А. СТРЕМЕНКОВА,
А.В. РОГОВ, К.Г. БАБИНА, Г.Н. ГУБАРЕВА,
Г.В. БЫКОВА, Л.А. РОМАНЕНКО,
Н.В. МАЛЕЕВА**

В отделении гематологии и детской онкологии ГУЗ КДКБ г. Ставрополя в 1998 – 2008 г.г. под наблюдением находились трое больных мужского пола с синдромом Цинссера-Энгмана-Ковэла, из них двое братьев, родственников по отцу. Результаты наблюдений расширяют информационное поле врачей различных специальностей (педиатров, дерматологов, гематологов) по своевременной диагностике этой редкой патологии. Медико-генетическое исследование позволяет уточнять степень риска для потомства.

Ключевые слова: апластическая анемия, дети, заболеваемость, Ставропольский край

SYNDROME TSINSSERA-ENGMANA-KOUELA

**DUSHKO S.A., STREMENKOVA I.A.,
ROGOV A.V., BABINA K.G., GUBAREVA G.N.,
BYKOVA G.V., ROMANENKO L.A.,
MALEEVA N.V.**

Syndrome of Tsinssera-Engmana-Kouela (congenital disceratosi) it is characterized by a classical triad with a number of symptoms: abnormal hyperpigmentation of a skin, a dystrophy of nails, leukoplakia mucous membranes, marrow's aplasia. The given pathology in pediatric practice is rare enough. Difficulties in diagnosis verification are marked. In branch of haematology and children's oncology of GUZ KDKB of Stavropol from 1998 till 2008 under supervision there were three patients of a male, two of them were brothers, related on the father.

Results of supervision expand an information field of doctors of various specialities on timely diagnostics. Medico-genetic research allows specifying degree of risk for posterity.

Key words: aplastic anemia, children, morbidity, Stavropol region

Часть 3.*

Методические аспекты математико-статистического анализа медицинских данных

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИСКРИМИНАНТНОГО И КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА

В.А. Уткин

Пятигорский государственный технологический университет

В современной медицине все чаще находят применение методы классификации и диагностики, опирающиеся на использование средств дискриминантного и кластерного анализа. Но не всегда врачу занятому изысканиями новых формализмов в совершенствовании диагностики удастся отыскать подходящие литературные источники и программные средства для реализации идей как в силу избыточности и неоднозначия терминологии, по-разному трактуемой в математической и медицинской литературе, так и из-за недостаточно полной методической проработки соответствующих приложений. Данная работа посвящена наиболее устоявшимся подходам и преследует в первую очередь цели пропедвтики. Оставив за скобками многократно возникавшие и неоднократно дискредитировавшие себя подходы, опирающиеся на не вполне валидные опросники и анкеты, как и весьма перспективные, но не развитые в достаточной мере предикатные схемы, опирающиеся на теоремы Байеса, мы рассмотрим лишь методические аспекты приложений математико-статистических задач классификации и распознавания, наиболее адекватные общепринятым в медицине сте-

реотипам. Примеры их практических реализаций представлены нами, в частности, в ряде работ [1, 6, 7, 8]**.

В самом деле, когда материал врачом уже набран и классификация создана, как правило, не ставится вопрос о полноте или избыточности необходимых для диагностики параметров, исходя из значений которых ставится диагноз. Но больному не безразлично число анализов, которые ему предстоит сдать, и уж тем более не безразлична вероятность постановки верного диагноза. С применением дискриминантного анализа становится возможным сформировать вполне релевантные последовательности как в отборе материалов исследования, так и при выявлении наиболее важных в постановке диагноза предикторов, а также связей между ними и оценок на перспективу качества диагностики – врачебной и аппаратной вплоть до формирования так называемых простых классифицирующих функций. Рассмотрим это подробнее.

В таблице совмещены представления дискриминантного и кластерного анализов, приведены показатели необходимые для выполнения предварительного исследования зависимостей переменных, на основе которых строилась классификация как в целом, так и на внутригрупповом (внутриклассовом) уровне, раскрыта последовательность анализа роли параметров наблюдений в свете применения канонических дискриминантных и простых классифицирующих функций.

Необходимо отметить, что методики применения средств дискриминантного и кластерного анализов, используемые или раздельно, или в сочетании независимо от последовательности их употребления по существу равноправны.

Уткин Владимир Александрович
доктор медицинских наук
профессор кафедры управления и информатики
в технических системах Пятигорского государственного
технологического университета,
профессор кафедры организации здравоохранения
и курортологии Академии
последипломного образования МЗ РФ
тел: 89283171627
e-mail: vladuk@mail.ru

Таблица

Стереотипы представления параметров необходимых при оформлении результатов применения дискриминантного анализа и схематичное отображение возможностей выбора и применения методик кластерного анализа (пояснения в тексте)

Дискриминантный анализ													Комментарии (ссылки на источники)**	
Корреляции наблюдений межгруппового уровня						Корреляции наблюдений внутригруппового уровня							[9, с. 135, 102]	
τ_{11}	τ_{12}	...			τ_{1p}	τ_{11}	τ_{12}	...			τ_{1p}			
τ_{21}	τ_{22}	...			τ_{2p}	τ_{21}	τ_{22}	...			τ_{2p}			
...	...	...			...	...	...	...			...			
τ_{p1}	τ_{p2}	...			τ_{pp}	τ_{p1}	τ_{p2}	...			τ_{pp}			
Дискриминантная функция	Своб. член и к-ты канонической дискриминантной функции					мощность дискриминации	корреляционное отношение			Остаточная дискриминация по Уилксу			[9, с.90-93] [9, с. 106-112]	
I	u_{10}	u_{11}	u_{12}	...		u_{1p}	δ_1	η^2_1			$\nabla_1 =$	$p <$		
II	u_{20}	u_{21}	u_{22}	...		u_{2p}	δ_2	η^2_2			$\nabla_2 =$	$p <$		
...	...	...	...	...		...	...	...			...	...		
$min(q - 1, p)$	u_{v0}	u_{v1}	u_{v2}	...		u_{vp}	δ_v	η^2_v			$\nabla_v =$	$p <$		
Дискриминантная функция	Стандартизованные коэфф-ты дискриминации				Полные структурные коэффициенты				Структурные коэфф-ты внутригруппового уровня				[9, с.100, 135]	
I	c_{11}	c_{12}	...	c_{1p}	s_{11}	s_{12}	...	s_{1p}	z_{11}	z_{12}	...	z_{1p}		
II	c_{21}	c_{22}	...	c_{2p}	s_{21}	s_{22}	...	s_{2p}	z_{21}	z_{22}	...	z_{2p}		
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...		
$min(q - 1, p)$	c_{v1}	c_{v2}	...	c_{vp}	s_{v1}	s_{v2}	...	s_{vp}	z_{v1}	z_{v2}	...	z_{vp}		
Простые классифицирующие функции		Свободный член и коэффициенты для простых классифицирующих функций						Эффективность распознавания (качество диагностики)					[9, с. 112-125]	
I		a_{01}	a_{11}	a_{21}	...		a_{p1}	Критерий Рао: $\chi^2_{p(q-1)} =$, $p <$						
II		a_{02}	a_{12}	a_{22}	...		a_{p2}							
...		...	...	...	...		...	индекс надежности распознавания %						
q		a_{0q}	a_{1q}	a_{2q}	...		a_{pq}	β -статистика ошибок классификации %						
Кластерный анализ														[2, 3, 5, 9]
Технологии агломерационные восходящие включением нисходящие исключением дивизимные						Сопоставления наблюдений*								
						по расстоянию				по зависимости				
						Минковского – ^{(n) 1} Пирсона χ^2 Махаланобиса				Фехнера ² Юла Пирсона Спирмена Кендэла Бравайса-Пирсона ³				
						* объекты с сопряженными разнотипными переменными сопоставляются или на основе зависимости по Гауэру, или же комплексной меры расстояния типа χ^2								
¹ частные случаи: «манхэттенское» и евклидово расстояние														
² частные случаи: коэффициенты Рассела-Рао, Сокала-Миченера, Жаккара, Макнимара														
³ при необходимости используется приведение к нему показателей корреляции рангов и/или номинальных переменных														

*Часть 1 опубликована в №4, 2008, часть 2 – в №3, 2009.

** В разделе «Комментарии (ссылки на источники)» указаны номера ссылок по перечню литературы, приведенному в конце данной статьи. Разумеется, каждый исследователь волен выбрать свой подход и в такой или подобной таблице поставить те номера по перечню авторов и те номера страниц, которые он сочтет необходимыми вынести в свою таблицу и в список литературы, приводимой в конце своей работы.

Обычно врач, опираясь на свой профессиональный опыт и знания объекта исследования, строит классификации, не используя с этой целью кластерный анализ. Но затем он может оценить их качество с применением дискриминантного анализа, выявив зависимости параметров классифицируемых объектов как в целом, так и на внутригрупповом уровне. В дальнейшем могут быть найдены канонические дискриминантные функции и процесс диагностики можно автоматизировать. Если же найти коэффициенты дискриминации для стандартизованных (приведенных к нулевому математическому ожиданию и единичной дисперсии) параметров, становится возможным определить их роль в диагностике и, быть может, отбросить те, что не играют значимой роли, избавив тем самым пациента от лишних обследований и сэкономив на затратах от малополезного или вовсе ненужного обследования. При этом, разумеется, качество диагностики не должно быть снижено и хотелось бы, чтобы оно стало более высоким, что на практике оказывается примерно в половине случаев. Необходимо указать и на то, что, даже получив значимые, пусть и с высоким уровнем достоверности дискриминантные функции, не всегда удастся добиться хорошего качества распознавания, высокого процента правильных диагнозов. И не всегда возможно отдать предпочтение распознаванию с применением канонических дискриминантных или простых классифицирующих функций.

Используя критерий Рао [4] для оценки качества распознавания, становится возможным добавлять или исключать параметры описаний классифицируемых наблюдений, а, опираясь на индексы, выражающие процент успешных диагнозов, следует учитывать, что когезивность наблюдений внутри каждого класса неодинакова.

Иногда имеет смысл усилить результат, попытаться построить формальные, опирающиеся на применение кластерного анализа классификации, сопоставив их с полученными на основе врачебного опыта. При этом особенно важно выбрать адекватные структуре классифицируемых наблюдений метрики и опереться на дивизимные (расщепляющие), что в данном случае предпочтительнее, или агломерационные (объединяющие) технологии классификации. Наш опыт применения кластерного анализа показывает, что наиболее эффективным оказывается выбор метрики исходя из расстояния Евклида или Махаланобиса.

Нередко избирается путь, когда сначала объекты наблюдений классифицируются с применением кластерного анализа, чаще всего на основе агломераций, а затем анализируется качество их распознавания (диагностики) с применением методов дискриминантного анализа. Такой подход не только позволяет сэкономить время и увидеть как могут быть сгруппированы наблюдения,

но и оценить роль каждого параметра в классификации и диагностике. Но не следует таким образом подменять опыт и знания врача. Как правило, результаты формальной классификации дополняются, а иногда и пересматриваются или подвергаются существенной переработке, чтобы достигнуть более высокого качества и более надежной диагностики.

Особое место в медицинских исследованиях занимают решения, опирающиеся на описания наблюдений разнотипными параметрами. Ведь в совокупности переменных, на основе которых формируется заключение врача, могут быть симптомы, выражаемые в категориях «да/нет» или «наличествует/отсутствует», а также непосредственно не измеряемые и выражаемые в форме рангов или степеней тяжести показатели. Пока еще нам не удалось получить или отыскать в литературе математически строго обоснованные решения для надежной классификации объектов с разнотипными параметрами. Чаще всего на практике применяются метрики Гауэра [9], в которых представления о зависимости наблюдений опираются на доли вложений одновременно действительных и атрибутивных параметров, а классификация строится путем агломераций по нисходящему пути. Пока не нашли достаточно развития и идеи представления расстояния между наблюдениями комплексной мерой², где интервальные и ранговые параметры как и частоты событий сравниваются по Пуассону, а номинальные полагаются равновесными и принадлежащими одной оси в пространстве параметров, характеризующих подлежащие классификации объекты [6]. Тем не менее изыскания именно в этой области в наибольшей мере отвечают потребностям современной медицины в повышении качества классификаций и эффективности диагностики.

В завершение данной работы и всего представленного цикла статей, посвященных применению статистических методов в современной медицине, необходимо еще раз указать на то, что изложенным не исчерпывается весь спектр проблем качества анализа данных наблюдений и экспериментов. Нельзя не отметить, что предстоит еще немало работы по ряду направлений формирования необходимой общности терминологии, единообразия в подходах и решениях актуальных для медицины математико-статистических задач, повышения уровня знаний и математической культуры современного врача.

Литература

1. Амиянц, В.Ю. Изучение роли тренирующих нагрузок с позиций кластерного и факторного анализа у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование / В.Ю. Амиянц, А.А. Верес, В.А. Уткин // Математическое моделирование и компьютерные технологии:

- Сб. научн. тр. IV Всероссийского симпозиума, Т. 3 "Информационные технологии", "Компьютерная медицина". - Кисловодск, 2000. - С. 67-79.
2. Парницкий, Г. Основы статистической информатики / Г. Парницкий. - М.: Финансы и статистика, 1981. - 199 с.
 3. Плюта, В. Сравнительный многомерный анализ в экономических исследованиях / В. Плюта. - М.: Статистика, 1980. - 151 с.
 4. Рао, С.Р. Линейные статистические методы и их применения / С.Р. Рао. - М.: Наука, 1968. - 547 с.
 5. Субетто, А.И. Квалиметрия, ч. IV, Квалиметрическая таксономия / А.И. Субетто. - Л.: ВИИ им. А.Ф. Можайского, 1984. - 48 с.
 6. Уткин, В.А. Статистические технологии в медицинских исследованиях / В.А. Уткин. - Пятигорск: ГНИИК, 2002. - 214 с.
 7. Уткин, В.А. Диагностика, классификация и прогнозирование в клинической, экспериментальной и восстановительной медицине: Дисс... докт. мед. наук / В.А. Уткин. - Пятигорск, 2003. - 256 с.
 8. Уткин В.А. Классификация и диагностика с участием и без участия врача / В.А. Уткин, Е.И. Скляр // Материалы XXVI юбилейной научно-практической конференции врачей Курганской области. - Курган, 1993. - С. 28-35.
 9. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: / Пер. с англ. Дж-О.Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р.Клекка и др. ; Под. ред. И.С.Енюкова. - М.: Финансы и статистика, 1989. - 215 с.

© С.С. Наумов, 2009
УДК 612.861

ХРОНОБИОЛОГИЯ ИНСУЛЬТА: ЗНАЧЕНИЕ СУТОЧНОГО ПЕРИОДИЗМА

С.С. Наумов
Ставропольская государственная медицинская академия

Сосудистые заболевания головного мозга (в частности, мозговые инсульты) остаются одной из острейших медико-социальных проблем, наносят огромный экономический ущерб обществу: они являются основной причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации, занимают второе место среди причин смертности взрослого населения [12].

Инсультам, как и любым другим органическим заболеваниям головного мозга, свойственна колебательная природа [3], что позволяет рассматривать их в качестве хронобиологического дефекта. С другой стороны, известно, что периодические колебания физиологических функций во многом зависят от деятельности центральных аппаратов управления биоритмами. В пользу причинно-следственной связи указанных явлений свидетельствуют некоторые клинические и экспериментальные данные.

Всё это позволило обобщить накопленный фактический материал в настоящем обзоре с акцентом на околосуточную (циркадианную) периодичность инсульта, ее зависимость от вида сосудистого эксцесса (ишемический или геморрагический инсульт), роль вегетативной дизритмии и влияние на эти процессы центральных аппаратов управления биоритмами.

Мозговой инсульт и ночной сон

Мозговой инсульт, развиваясь в различные периоды цикла «сон – бодрствование», является классическим примером того, как нарушения сна влияют на течение неврологического заболевания и как развитие заболевания провоцируется

теми физиологическими изменениями, которые характерны для различных фаз сна. Статистика свидетельствует о том, что мозговой инсульт развивается наиболее часто с 6 часов утра до 12 часов дня – 46%, у 20% - с 12 часов до 18 часов, в 17% случаев – с 0 часов до 6 часов утра и с 18 часов до 24 часов [7]. По другим оценкам, на основании анализа большого клинического материала, утром происходит до 60% инсультов [26], причём иногда пик отмечают в строго определённые ранние часы (между 3.00 и 6.00) [33]. Поскольку ишемический и геморрагический инсульты обусловлены разными патофизиологическими механизмами, для первого чаще оказывается характерным мономодальное (как правило, утреннее), а для геморрагического - скорее бимодальное (второй, менее выраженный пик в вечернее время) распределение частоты эксцессов [34,36].

Острое нарушение мозгового кровообращения зависит от колебаний церебральной перфузии в течение суток. Наиболее «инсультотенными» для инфарктов мозга являются предутренние часы, в то время как гемо-ликвородинамические кризы, так называемые иктусы, приводящие к вторичным, ишемическим эпизодам могут развиваться в любое время суток. В исследовании В.С. Щербакова [26] выявлено, что циркадианные ритмы мозговой гемодинамики у больных с полусферным инсультом характеризуются возникновением и нарастанием дефицита кровоснабжения головного мозга в ранние утренние часы, усугубляющего тяжесть ишемического процесса. Показано также существование положительной корреляционной связи между амплитудой суточного хода атмосферного давления и степенью тяжести ишемического инсульта. В момент развития магнитной бури у метеочувствительных больных с полусферным инсультом отмечается

Наумов Станислав Сергеевич,
очный аспирант кафедры фармакологии СтГМА,
тел: 8-906-489-81-17;
n_stanislav@mail.ru

снижение систоло-диастолических составляющих потока, увеличение индекса циркуляторного сопротивления, появление вариабельности венозных расстройств по позвоночным и орбитальным сплетениям.

Как установлено Н.В. Фоминой [22], для этиологии «ночных» и «дневных» инсультов имеют значение хронотипы людей. Так, «ночные» инсульты наблюдались преимущественно у «жаворонков», в фазе медленного сна, в период «вегетативной бури», с выраженной симпатико-адреналовой активацией, повышением и лабильностью артериального давления, колебанием общего и мозгового кровотока. «Дневными» инсультами чаще страдали «совы» в период напряжения атеросклеротически измененной сердечно-сосудистой системы.

Расстройства в структуре ночного сна являются одним из факторов, приводящих к возникновению мозгового инсульта. По данным Я.И. Левина и соавт. [19], незначительные, клинически не определяемые изменения мозговой гемодинамики (в сторону улучшения или же ухудшения) имеют свое отражение в особенностях структуры сна у больных инсультом. Обнаружение у коматозных больных отдельных сонных феноменов, в частности, периодов десинхронизации, сопровождающихся быстрыми движениями глаз и снижением мышечного тонуса, указывает на относительную сохранность стволово-диэнцефальных структур мозга, что является прогностически благоприятным фактором.

Для всех форм и стадий мозгового инсульта облигатны грубые расстройства механизмов как генерации сна и его стадий, так и их поддержания, проявляющиеся в сокращении длительности сна, частых пробуждениях, продолжительных сегментах бодрствования и дремоты среди ночи, дисбалансе между отдельными стадиями. Причиной этого являются не только повреждение и гибель мозговой ткани локального характера, но и расстройства общей и местной гемодинамики, возникновение отека и смещения вещества головного мозга, попадание крови в ликворные пути, и, как следствие – раздражение структур, находящихся в пределах ствола мозга [8]. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на ночной сон, являются характер, размер, локализация процесса, стадия развития заболевания. Геморрагический инсульт по сравнению с ишемическим приводит к наиболее грубым расстройствам ночного сна. Это проявляется в резком сокращении продолжительности сна, частых и длительных пробуждениях, увеличении представленности первой стадии. Однако при благоприятном исходе заболевания степень восстановления структуры сна происходит быстрее, чем при ишемическом инсульте. Это объясняется тем, что, в отличие от ишемического инсульта, при котором имеет место очаг некротического распада ткани головного мозга, при геморрагии

повреждение происходит вследствие расслоения структур мозга излившейся кровью. Поэтому восстановление как клинической картины, так и ночного сна происходит относительно лучше [8, 17].

С развитием нейровизуализационных методов исследования появилась возможность более точно определять размер очага поражения, глубину его нахождения. Размер очага мозгового инсульта играет существенную роль в формировании расстройств сна. Крупный очаг приводит к распространенному отеку полушария головного мозга, иногда даже противоположного, сдавлению ствола [8]. Логичны наиболее грубые расстройства сна при крупных очагах инсульта, что было подтверждено в исследовании Я.И. Левина и соавт. [19]. Максимальная приближенность очага к срединным структурам и ликвороносным путям, т. е. медиальное расположение процесса приводит к более грубым расстройствам сна. При этом отмечают не только количественные, а также и качественные изменения в структуре сна. Так, медиальный очаг с захватом таламических структур характеризуется исчезновением на стороне поражения «сонных веретен» (электроэнцефалографических признаков II стадии сна). Латерально расположенные процессы сопровождаются относительно небольшими расстройствами сна.

Острейшая стадия инсульта (1-я неделя) характеризуется целым рядом клинических и полисомнографических особенностей. Грубые расстройства сознания (сопор, кома), как правило, сопровождаются диффузной медленноволновой активностью, исключающей возможность выделения отдельных стадий сна, а в большинстве случаев – из-за отсутствия таковой [19]. Однако, как отмечалось выше, на фоне диффузной общемозговой электрической активности появление отдельных стадий и феноменов сна является прогностически благоприятным признаком.

При сохранном сознании в острейший период достаточно часто встречается как полифазность, так и инверсия цикла сон-бодрствование вследствие циркадианных расстройств. Если в первом случае больные в течение суток засыпают по нескольку раз, то во втором отмечается смещение цикла сон-бодрствование: дневной сон и ночное бодрствование [18].

По данным А.М. Вейна [6], характерными признаками острейшего периода, сопровождающегося общемозговой симптоматикой, являются уменьшение дельта-сна, частые пробуждения и отсутствие фазы быстрого сна (ФБС).

Расположение очага поражения в различных полушариях или же в стволе мозга вносит специфические изменения в структуру сна. Более грубые расстройства отмечают при инсультах, локализованных в правом полушарии мозга. Нарушения заключаются в уменьшении длительности дельта-сна и ФБС, росте длительности периода бодрствования и I стадии, длительности