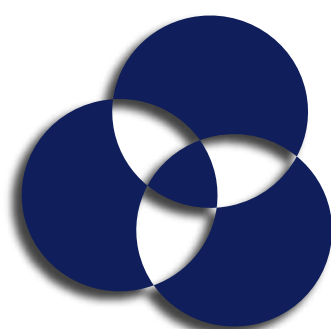


ISSN 1997-3276

УДК 616+614,2+004+316+37.013+159.9

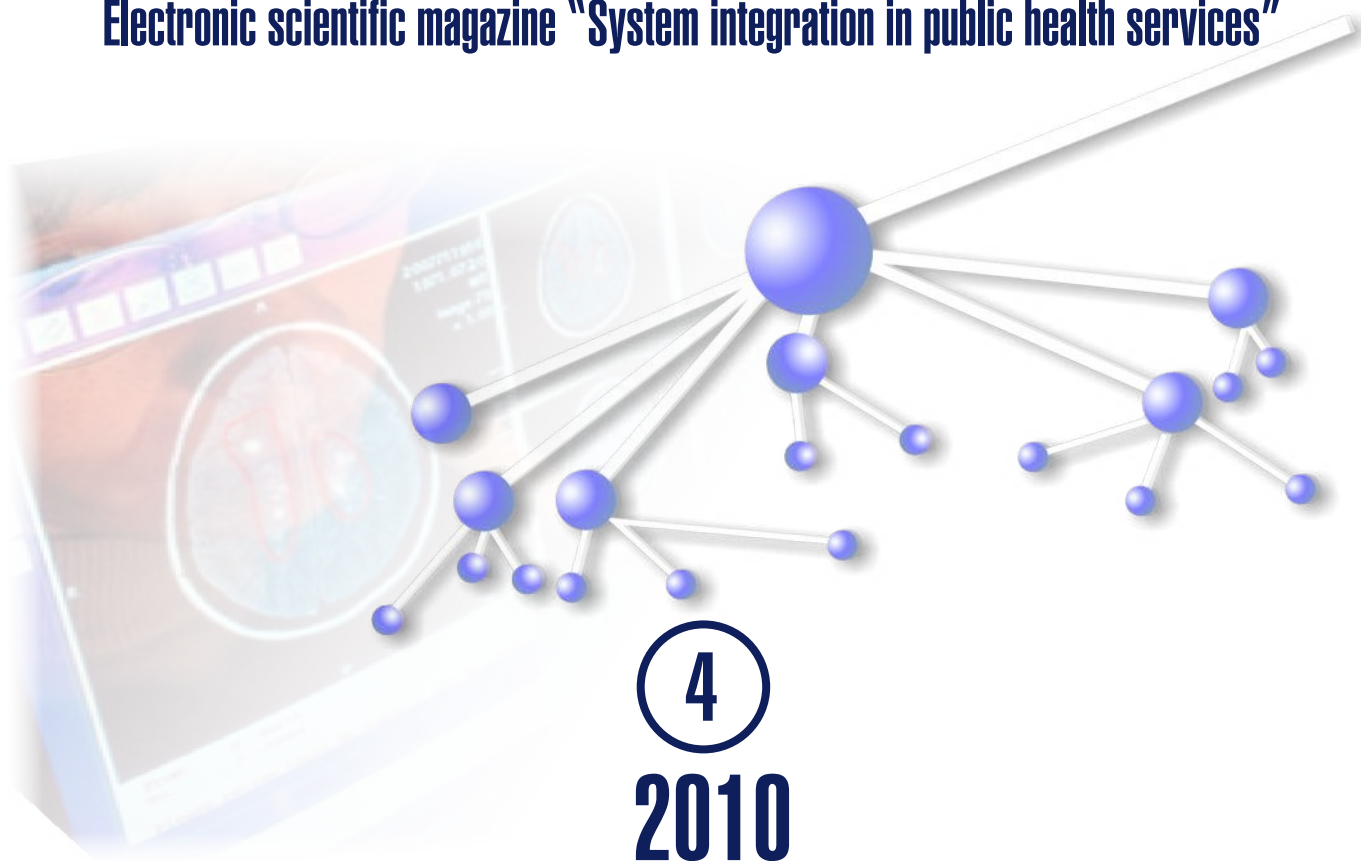
ББК 5+65.495+60.5+88+74

3 445



электронный научный журнал
**СИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**

Electronic scientific magazine "System integration in public health services"



4

2010

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Государственное учреждение
здравоохранения
Свердловской области
детская клиническая больница
восстановительного лечения
“Научно-практический центр
“Бонум”

www.bonum.info

Государственное учреждение
Научный центр здоровья детей
Российской академии
медицинских наук

Свердловский филиал

www.nczd.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

г. Екатеринбург,
ул. Академика Бардина, 9а
тел./факс (343) 2118861, 2403697
Почтовый адрес: 620149,
г. Екатеринбург, а/я 187

redactor@sys-int.ru
www.sys-int.ru

Электронный научный журнал
“Системная интеграция в
здравоохранении”
зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере
массовых коммуникаций, связи и
охраны культурного наследия
Российской Федерации
Свидетельство Эл №ФС77-32479
от 09 июня 2008 г.

ISSN 1997-3276

Редакция не несет
ответственности за содержание
рекламных материалов.

При использовании материалов
ссылка на журнал “Системная
интеграция в здравоохранении”
обязательна.

© ГУЗ СО ДКБВЛ “НПЦ “Бонум”, 2011



электронный научный журнал
**СИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ
В ЗДРАВООХРАНЕНИИ**

WWW.SYS-INT.RU

ЭЛЕКТРОННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОНОМИКИ И
УПРАВЛЕНИЯ, ИНФОРМАЦИОННЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ, ПЕДАГОГИКИ, ПСИХОЛОГИИ И
СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЫ

№ 4 (10) 2010

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор С.И.БЛОХИНА
Заместители главного редактора
И.А.ПОГОСЯН, Т.Я.ТКАЧЕНКО
Выпускающий редактор А.В.МУСИЕНКО
Ответственный секретарь Е.В.ВЛАСОВА
Продвижение журнала Д.А.НИКИФОРОВ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.А.БАРАНОВ (Москва)
В.А.ВИССАРИОНОВ (Москва)
А.Г.БАИНДУРАШВИЛИ (Санкт-Петербург)
В.Г.КЛИМИН (Екатеринбург)
Б.А.КОБРИНСКИЙ (Москва)
А.Б.БЛОХИН (Екатеринбург)
О.П.КОВТУН (Екатеринбург)
В.Л.СТОЛЯР (Москва)
С.Л.ГОЛЬДШТЕЙН (Екатеринбург)
А.В.СТАРШИНОВА (Екатеринбург)

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Вашему вниманию представлен последний в уходящем 2010 году номер электронного научного журнала «Системная интеграция в здравоохранении». С момента основания журнала прошло три года, и сейчас можно уже говорить об успешности этого проекта: издано 10 выпусков журнала, размещено более 90 статей, авторами которых выступили ведущие специалисты в области медицины и смежных направлений, представляющие как Уральский регион, так и другие территории Российской Федерации. Мы гордимся качеством опубликованных в журнале работ, которое обеспечивается созданной эффективной системой рецензирования статей.



Настоящий выпуск журнала - клинический, он содержит материалы по неонатологии и неврологии, и, в первую очередь, предназначен для врачей. Первая статья выпуска посвящена актуальной, изучаемой во всем мире, проблеме наличия тромбофилии у матери и ее влияния на течение и исходы беременности, а также состояние здоровья новорожденных. Следующие статьи содержат новые сведения об особенностях развития центральной нервной системы недоношенного ребенка, раскрывают патогенез сосудистых и иммунологических поражений при неврологических заболеваниях.

Раздел «Экономика и управление» представлен статьей о важности рациональной организации бизнес-процессов в медицинском учреждении, влияющей на улучшение эффективности деятельности подразделений.

Надеемся, что и далее журнал будет интересен не только соискателям ученых степеней доктора и кандидата наук, но и ведущим ученым Российской Федерации, а также широкому кругу специалистов - практиков.

С уважением,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Vlasova'.

Ответственный секретарь редакции журнала
«Системная интеграция в здравоохранении»
к.м.н., невролог, неонатолог
Власова Екатерина Валерьевна

ОТ РЕДАКЦИИ.....	2
------------------	---

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Баранов Д. А., Ковтун О.П., Кузнецов Н.Н. ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ.....	4
---	---

Бенис Н.А., Самсонова Т.В. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ	12
---	----

Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В., Ковтун О.П., Чегодаев Д.А. К ВОПРОСУ О РОЛИ ОКСИДА АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	20
---	----

Овсова О.В., Львова О.А. АНОМАЛИИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ (литературный обзор).....	36
--	----

Гусев В.В., Львова О.А. ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДУЕМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАК ПРИЧИНЫ ИНСУЛЬТОВ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ И ДЕТЕЙ.....	51
--	----

Ковтун О.П., Невмержицкая К.С., Смолкин А.Д., Молдованов А.В. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	60
--	----

Михайлов А.Е., Кузнецова Н.Л., Блохина С.И. КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕРЕД ПРЕДСТОЯЩЕЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ	70
---	----

ЭКОНОМИКА И УПРАВЛЕНИЕ

Семухина А.С., Никифоров Д.А. ПРИМЕР АВТОМАТИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ БИЗНЕС-ПРОЦЕССОВ В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ	76
--	----

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ

Баранов Д. А., Ковтун О.П., Кузнецов Н.Н.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки

Одной из актуальных проблем современной перинатологии является профилактика репродуктивных потерь. На сегодняшний день перинатальное здоровье женщины и ребенка является важной общемедицинской и социальной проблемой. Причины, приводящие к синдрому потери плода (СПП), чрезвычайно разнообразны.

Среди работ, посвященных педиатрическим аспектам этой проблемы, в последние годы появились достаточно противоречивые публикации. Нам представляется актуальным изучение особенностей ранней потери плода (РПП) у детей при наличии в анамнезе у матери СПП. Нами проведен ретроспективный анализ 58 пар обменных карт женщин с СПП и историй развития их детей.

Беременные с СПП имеют высокий индекс генитальной и соматической патологии, которая в предыдущих беременностях могла быть ведущим звеном патогенеза репродуктивных нарушений. Более половины женщин с СПП имеют клинико-лабораторные признаки тромбофилии. Течение синдромов дезадаптации и заболеваний в раннем неонатальном периоде происходит тяжелее у новорожденных от матерей с СПП.

Ключевые слова: синдром потери плода, тромбофилия, генетические полиморфизмы, фето – плацентарная недостаточность, синдромы дезадаптации, экстрагенитальная патология, невынашивание

RI SK'S FACTORS AND FEATURES OF THE EARLY NEONATAL PERIOD AT CHILDREN BORN FROM MOTHERS WITH THE SYNDROME OF THE REPRODUCTIVE LOSSES

Baranov D.A., Kovtun O.P., Kuznecov N.N.

State educational institution of higher education "Urals State Medical Academy", Federal Agency for Health and Social Development, Department of the Pediatrics

One of the actual problems of modern perinatology has still preventive maintenance of the reproductive losses (RL). A syndrome of reproductive losses is characterized by a repeating spontaneous stops of the development of a pregnancy. The reasons leading to the RL are extremely. The purpose of the research is to study structure of a syndrome of a pregnancy loss and to estimate pathogenetic interrelation of that pathology with current of syndromes and diseases of the newborns in early neonatal period. We had been studied the anamnesis of current of pregnancy and sorts, variants of the pathologies of the women with RL and the features of current of the early neonatal period of their children.

In overwhelming majority the presence of the body's pathology is diagnosed for women with habitual pregnancy loss. More than half of the women with RL has attributes of the thrombophilic disease. Adaptations and current of the pathological conditions of the early neonatal period occurs stronger at children from mothers with RL. It's necessary to develop the algorithms of the diagnostics and treatment of the given pathology.

Keywords: reproductive losses, thrombophilic conditions, diseases of the newborns, early neonatal period

Одной из актуальных проблем современной перинатологии является профилактика репродуктивных потерь [1]. Особое значение данная проблема приобрела для нашей страны в современных демографических условиях [2,3].

Причины, приводящие к синдрому потери плода (СПП), чрезвычайно разнообразны и включают анатомические аномалии, гормональные нарушения, генетические/хромосомные дефекты, патологию системы гемостаза (тромбофилические состояния), их сочетание и др. [4,5].

В конце XX века выделена группа наследственных и приобретенных дефектов гемостаза, проявляющаяся в повышенной склонности к тромбозу [1]. В литературе данная патология описывается под феноменом «*тромбофилия*». На ее долю, как на причину СПП, приходится от 55% до 62% всех случаев невынашивания беременности [6].

Изучение врожденных тромбофилий (ВТ) выявило разнообразие в частоте встречаемости отдельных форм,

различную степень их влияния на риск развития осложнений у матери, плода и ребенка.

Более того, открытие тромбофилических нарушений позволяет по-новому оценить причины и патогенез привычного невынашивания, синдрома задержки внутриутробного развития плода (СЗРП), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и других патологических состояний, которые представляют угрозу не только для женщины, но прямым или опосредованным образом влияют на жизнь и развитие ребенка.

Несмотря на значительное количество исследований, клиничко - патогенетическая взаимосвязь между врожденной тромбофилией и задержкой внутриутробного развития плода остается малоизученной[7].

В настоящее время разработаны лечебные мероприятия, способствующие вынашиванию плода, в частности, применение низкомолекулярных гепаринов, внутривенного иммуноглобулина, гормонотерапии, высоких доз витамина Е. Следует отметить, что до

конца не установлено, насколько эти лечебные мероприятия позволяют компенсировать фето – плацентарные нарушения, тем самым способствуя нормальному созреванию органов и систем плода [8].

Среди работ, посвященных педиатрическим аспектам этой проблемы, в последние годы появились достаточно противоречивые публикации. Ряд авторов отмечают, что дети от матерей с СПП чаще рождаются с задержкой внутриутробного развития, пренатальной гипотрофией, недоношенностью [9]. У данных детей в раннем неонатальном периоде (РНП) отмечаются напряжение процессов адаптации, высокая частота конъюгационных желтух, синдрома дыхательных расстройств, перинатального поражения ЦНС, внутриутробных инфекций [10,11]. Для новорожденных данной группы необходима оптимизация режимов выхаживания и дополнительные обследования. У детей, родившихся с СЗРП, с раннего возраста наблюдаются патологические особенности нервной системы, для которых характерно сочетание нескольких неврологических синдромов, раннее появление и длительное течение синдрома двигательных нарушений [12].

Другие ученые в своих исследованиях выявили, что те или иные отклонения функционирования ряда органов и систем не оказали существенного воздействия на состояние детей в периоде новорожденности [5]. Они довольно быстро купировались и не препятствовали выписке младенцев из стационара.

Резюмируя выше изложенное, нам представляется актуальным изучение особенностей РНП у детей при наличии в анамнезе у матери, такого неблагоприятного фактора, как СПП. Необходимо получить представление о роли тромбофилии в процессах адаптации и дезадаптации детей в РНП.

Цель исследования

Оценка особенностей РНП у детей, рожденных от матерей с СПП в анамнезе.

Материалы и методы исследования

Нами проведен ретроспективный анализ 58 пар обменных карт женщин, состоящих на учете в женской консультации, историй родов и историй развития новорожденного на базе родильного дома г. Екатеринбурга за период с 2004 по 2009 гг.

При проведении исследования были выделены две группы – 1-ая основная

(n = 33) и 2-ая контрольная (n = 25). Критерием включения в основную группу явилось наличие синдрома потери плода в семейном анамнезе. Критерий включения в контрольную группу – отсутствие регресса беременности и наличие не более 1 самопроизвольного выкидыша.

Нами были изучены социальный статус, течение беременности и родов, генитальная и экстрагенитальная патология женщин с СПП и особенности течения раннего неонатального периода их детей.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартных методов вариационной статистики на базе компьютерных программ Statistica 6.05 и Microsoft Excel 2003. Сравнение показателей проводилось по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе социального статуса матерей не выявлено существенных статистических различий по наличию и влиянию неблагоприятных факторов в обеих группах. В зарегистрированном браке состояло примерно одинаковое количество женщин. Из 1-ой группы хронической никотиновой интоксикации

были подвержены 12,1% женщин, во 2-ой - 36,0%, соответственно ($p < 0,05$).

Средний вес женщин с СПП в конце беременности составил $71,4 \pm 11,2$ кг, в контрольной группе – $68,4 \pm 11,0$ кг, что статистически не отличается.

Нами была проанализирована структура синдрома потери плода. В основной группе анатомические изменения, как фактор потери плода выявлены у 2 женщин (6%).

Лабораторно подтвержденные иммунологические нарушения (системная красная волчанка, АФС, ревматоидный артрит), как причина СПП, были установлены у 8 женщин. Восемь женщин имели различные клиничко - анамнестические признаки тромбофильности без лабораторного подтверждения. Учитывая наличие тромбофилических нарушений у женщин с аутоиммунными заболеваниями, можно предполагать участие данных нарушений в патогенезе потери плода в 48,4 % случаев. Полученные нами данные соответствуют сведениям, опубликованным в литературе [4]. Необходимо отметить, что у 33,3% женщин причины потери плода однозначно не были определены.

У женщин контрольной группы в небольшом проценте случаев отмечалась патология, которая могла бы

служить причиной СПП, но клинически не реализовалась.

Наличие генитальной патологии выявлено у 63,6% женщин с СПП. В структуре данной патологии урогенитальные инфекции встречались в 54,5% случаев у женщин основной группы. У женщин контрольной группы в 48% случаев имелась генитальная патология; инфекционный компонент зафиксирован в 42,1% случаев.

В 97% случаев у женщин 1-ой группы диагностирована экстрагенитальная патология, что существенно превосходит данный показатель у женщин без СПП ($p < 0,05$). Зафиксирована значительная разница показателей в исследуемых группах по признакам тромбофильности. Достоверно чаще в основной группе отмечались: дислипотеинемия у 60,6% (vs.12%) женщин, артериальная гипертензия – 57,6% (vs.20%), непосредственно гиперкоагуляционный синдром – 30,3% (vs.4%), венозные тромбозы – 30,3% (vs.4%), тромбоци-

топения – 51,5% (vs.8%), эпилепсия – синдром и мигрень – 24,2% (vs.4%) и 15,2% (vs.0%), соответственно.

Эти данные указывают на то, что беременные с СПП имеют высокий индекс генитальной и соматической патологии, которая в предыдущих беременностях могла быть ведущим звеном патогенеза репродуктивных нарушений, приводящих к потере плода.

При характеристике течения беременности было выявлено, что осложнения возникали у 97% женщин основной группы, в контрольной – у 84%. Так, установлено, что гестоз средней и тяжелой степени, угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия развиваются достоверно чаще у женщин с привычным выкидышем в анамнезе (табл. 1).

Таблица 1
Особенности течения беременности и родов в исследуемых группах

Осложнения настоящей беременности	I. Основная группа, % случаев	II. Контрольная группа, % случаев
Гестоз средней и тяж степени	30,3	24,0
Угроза прерывания беременности	30,3*	12,0
ФПН	27,3*	16,0
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	27,3*	4,0
Преэклампсия	18,2*	4,0
Гестационный пиелонефрит	15,2	8,0
Анемия	9	4,0
Многоводие	3	0
Осложнения настоящих родов	% случаев	% случаев
Маточное кровотечение	18,2	12,0
Преждевременное излитие околоплодных вод	15,2	0
Дисфункции родовой деятельности	18,2	16,0
Сомнение выделения последа	9	4,0
Кесарево сечение	42,4	20,0

*- ($p < 0,05$)

Анализ показал, что в основной группе в 69,7% случаев осложнения возникали в процессе родов (табл. 1), в контрольной – данный показатель составил 40%. Преждевременные роды произошли у 12 (36,4%) женщин с СПП (vs.12%). Данные факты указывают на высокую степень риска развития различной патологии у детей рожденных от женщинами с СПП.

Роды через естественные родовые составили 57,6% случаев у женщин основной группы, оперативное родоразрешение путем кесарева сечения было проведено у 14 женщин (42,4%). Известно, что оперативное родоразрешение является менее травматичным для ребенка, который родился у матери с тяжело протекающей беременностью. Следовательно, является закономерным более низкий

процент оперативного родоразрешения, выявленный во 2-ой группе (20%).

Нами было проанализировано течение раннего неонатального периода у детей от матерей 1-ой и 2-ой группы.

Гестационный возраст детей 1-ой группы соответствовал 34,4 +/- 3,5 неделям, 2-ой - 37,7 +/- 1,2, соответственно.

Характеризуя развитие синдромов дезадаптации и заболеваний у новорожденных исследуемых групп выявлено, что такие состояния, как внутриутробная гипоксия (65,6% vs.45,8%), проблемы вскармливания (40,6% vs.29,5%), синдром задержки развития плода (21,9% vs.4,2%), генерализованная инфекция (12,5% vs.4,2%) развиваются чаще у детей из основной группы. Дыхательные

расстройства (34,4% vs.29,2%), нарушения мышечного тонуса (12,5% vs.12,5%) встречались с одинаковой частотой у детей обеих исследуемых групп. Выявленные факты могут свидетельствовать о значимости причин, приводящих к СПП (в

частности, аутоиммунных), в развитии патологических состояний и сниженной адаптации у детей 1-ой группы.

В комплексную оценку состояния параметров РНП были включены следующие показатели (табл. 2).

Таблица 2
Особенности раннего неонатального периода детей в исследуемых группах

Показатели	I. Основная группа	II. Контрольная группа
Пребывание ОРПН/ ПИПН, (%)	65,6*	33,3
ИВЛ, (% получивших)	31,3	20,8
Инфузионная терапия, (% получивших)	62,5*	37,5
Антибактериальная терапия, (% получивших)	34,8	25,0
Антикоагулянтная терапия, (% получивших)	31,3	20,8
Перевод в ЛПУ	31,3*	13,1
Max % убыли массы тела	7,5+/- 2,2	7,4+/- 2

*- (p < 0,05)

Как известно, большое значение для прогноза дальнейшей жизни ребенка имеет частота перевода больных на аппарат ИВЛ и ее длительность.

Большее количество детей, в лечении которых применялась ИВЛ отмечено в первой группе (31,3% случаев). Необходимость в применении ИВЛ, возможно, является следствием более тяжелой адаптации дыхательной системы из-за развивающейся гипоксии на фоне осложненной беременности у женщин с СПП.

По нашим данным, дети, рожденные от матерей с СПП в анамнезе чаще получали антибактериальную (34,8% vs. 25,0%) и антикоагулянтную терапии (31,3% vs. 20,8%). Инотропная

поддержка потребовалось в 15,6% случаев в отличие от детей второй группы – 8,3%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что нарушения репродуктивной функции женщины, проявляющиеся в СПП, негативно отражаются на развитии плода и состоянии здоровья новорожденного. Этому могут способствовать наличие хронической генитальной и соматической патологии на фоне наследственной предрасположенности к повышенному тромбообразованию.

Принимая во внимание отягощенный анамнез матери, для новорожденных данной группы необходима оптимизация режимов выхаживания и готовность

проведения дополнительных обследований.

Нельзя не отметить, что особенности состояния здоровья этих детей в последующие периоды жизни требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. В подавляющем большинстве случаев у женщин с СПП диагностируется наличие экстрагенитальной патологии.

2. Более половины женщин с СПП имеют клиничко - лабораторные признаки тромбофилии.

3. Течение синдромов дезадаптации и заболеваний в раннем неонатальном периоде происходит тяжелее у новорожденных от матерей с СПП.

4. Необходима разработка алгоритмов, направленных на раннюю и точную диагностику причин приводящих к СПП и коррекцию патологических процессов, как у женщин, так и у их детей.

Список литературы

1. Макацария А.Д. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Научное издание. Под ред. А.Д. Макацария. – М.: РУССО, 2001. – 304 с.
2. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Автореферат на соискание ученой степени д.м.н. - Москва. – 2007, 46 с.
3. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. Баранова. – СПб.: «Н – Л», 2009. – 528 с.
4. Баранов В.С., Айламазян П.К. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья./ Методические рекомендации. – Санкт Петербург, 2009. – 67 с.
5. Пономарева Л.П., Сеникова М.К. *Вопр. совр. педиатрии*, 2002. – Т. 1, №3. – С. 28-30.
6. Rodger L. Bick, James Madden, Karen B. Heller, Ali Toofaniano. *Medscape Women's Health. Habitual pregnancy loss: the reasons, inspection and treatment.* – 1998. - 3(3) Houston, the USA.
7. Пюрбеева Е.Н. Клиничко – патогенетическая значимость врожденной тромбофилии в развитии задержки внутриутробного развития плода. – Автореферат на соискание ученой степени к.м.н. - Санкт-Петербург. – 2008
8. Крюков П.М., Шабалдин А.В., Казакова Л.М., Глушков А.Н. Клиническая характеристика новорожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Сборник тезисов, 2003. – С. 106-109.
9. Барашнев Ю.И. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2001. – Т. 46, №1. – С. 6-11.
10. Барашнев Ю.И. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2001. – Т. 46, №4. – С. 15-20.
11. Макацария А.Д., Кириллова Н.И., Дубинкина Е.М. Особенности адаптации новорожденных с циркуляцией антифосфолипидных антител в раннем неонатальном периоде. Москва, 2008. С.354-355
12. Пюрбеева Е.Н., Зайнулина М.С. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*, 2007. - №1. - С.51-53.

Баранов Дмитрий Алексеевич, очный аспирант каф. педиатрии ФУВ и ПП, УГМА, г. Екатеринбург, Репина, 3, тел. medicus_br33@rambler.ru

Дата поступления статьи: 30.11.2010

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Бенис Н.А., Самсонова Т.В.

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздравсоцразвития России

Изучены особенности формирования функциональной активности головного мозга у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, перенесших церебральную ишемию II и III степени. Показано, что у детей с более выраженными ишемическими поражениями ЦНС сохраняется задержка формирования функциональной активности головного мозга к скорректированному возрасту 44-46 недель жизни, что может отражать нарушение процессов синаптогенеза и системных отношений в структурах головного мозга.

Ключевые слова: недоношенные дети, экстремально низкая и очень низкая масса тела при рождении, перинатальные поражения ЦНС, электроэнцефалография.

FEATURES OF THE FUNCTIONAL CEREBRAL ACTIVITY FORMATION IN PRETERM INFANTS WITH EXTREME LOW AND VERY LOW BIRTH WEIGHT

BENIS N.A., SAMSONOVA T.V.

Russian Ministry of Public Health and Social Development Federal State Institution "V.N. Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute for Motherhood and Childhood"

The article investigates features of the functional cerebral activity formation in preterm infants with extreme low and very low birth weight with severe and moderate hypoxic-ischemic encephalopathy. The article shows that preterm infants with more severe hypoxic-ischemic encephalopathy still have the delay in formation of functional cerebral activity to the gestational age of 44-46 weeks. This fact can testify disturbances of synaptogenesis and of systemic relations among the parts of the brain.

Keywords: preterm infants, extreme low and very low birth weight, hypoxic-ischemic encephalopathy, electroencephalography.

За последние годы с внедрением современных перинатальных технологий повысился уровень выживаемости глубоко недоношенных новорожденных. Частота перинатальных поражений ЦНС у этой категории детей достигает 80% [1]. Современные методы нейровизуализации, такие как нейросонография,

компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют диагностировать структурные церебральные повреждения с первых дней жизни. Однако не менее важным является определение функционального состояния ЦНС у недоношенных новорожденных. В последние годы для

этой цели широко используется исследование биоэлектрической активности головного мозга методом электроэнцефалографии (ЭЭГ), позволяющей оценить не только степень функциональных нарушений у детей, но и прогнозировать динамику церебральных расстройств [2, 3, 4]. В литературе имеются отдельные противоречивые данные о диагностическом значении определения функционального состояния головного мозга у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, причем большинство работ делают акцент на ранний постнатальный период [5, 6, 7]. В то же время, диагностическое значение динамической электроэнцефалографии у таких детей при перинатальных гипоксических поражениях головного мозга остается недостаточно изученным.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей формирования функциональной активности головного мозга у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС.

Материалы и методы исследования.

Обследовано 90 недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении в динамике, которые были разделены на две подгруппы: I (n=54) - перенесшие церебральную ишемию II степени; и II (n=36) - перенесшие церебральную ишемию III степени. Всем детям проводились клиническое неврологическое обследование, ультразвуковое дуплексное сканирование головного мозга, электроэнцефалографическое исследование в динамике (на 1 неделе жизни, в скорректированном возрасте (СВ) 38-40 и 44-46 недель). При проведении ЭЭГ-исследования определялись амплитуда медленных волн, длительность периодов подавления и вспышек, количество «щеток» за 30 мин, основные характеристики сигма-ритма (амплитуда, частота, продолжительность, количество за 1 мин). ЭЭГ выполнялась на приборе «Нейрон-Спектр 2» фирмы Нейрософт, Россия. Контрольную группу составили 15 здоровых доношенных детей.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 1995, версия 7,0. Определялись следующие величины: средняя арифметическая величина (M), ошибка средней

арифметической (m), достоверность различий двух средних величин (p) вычислялась по критерию t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных выявил наличие патологического течения ante- и интранатального периодов у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имел место у большинства матерей детей исследуемых подгрупп. У матерей детей 2 подгруппы значительно чаще, чем у матерей 1 подгруппы ($p < 0,001$) и контрольной группы ($p < 0,05$) присутствовали воспалительные заболевания гениталий (26,4%, 9,4% и 6,7%, соответственно). Преждевременные роды в анамнезе отмечались у матерей детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении чаще, чем в контроле (5,7% и 0%, $p < 0,05$). Настоящая беременность у матерей основной группы протекала на фоне гипертонической болезни в 5,7% случаев, в то время как в контрольной группе такой экстрагенитальной патологии не отмечалось ($p < 0,001$). В группе детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении чаще, чем в контрольной, встречались такие осложнения течения

беременности матерей, как поздний гестоз (32,9% и 6,7%, $p < 0,001$), декомпенсированные формы фетоплацентарной недостаточности (44,3% и 20%, $p < 0,05$), многоводие (6,8% и 0%, $p < 0,05$). Только в основной группе встречались такие интранатальные осложнения, как аномалии родовой деятельности (4,5%, $p < 0,05$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (20,5%, $p < 0,001$), быстрые роды (4,5%, $p < 0,05$). Таким образом, акушерско-гинекологический анамнез матерей детей основной группы свидетельствует о высоком риске формирования перинатальной патологии.

Масса тела при рождении в первой подгруппе детей составила $1197,4 \pm 33,2$ г, во второй - $1054,5 \pm 26,3$ г (в контрольной группе $3414,3 \pm 347,8$ г, $p < 0,001$). Оценка по шкале Апгар на 1 минуте составила в подгруппе детей, перенесших церебральную ишемию II степени $4,1 \pm 0,2$, у новорожденных, перенесших церебральную ишемию III степени $-3,8 \pm 0,3$ (в контрольной - $7,7 \pm 0,1$, $p < 0,001$). Средняя оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте составила у детей 1 подгруппы - $5,7 \pm 0,1$, 2 подгруппы - $5,4 \pm 0,2$ (в контрольной - $8,7 \pm 0,1$, $p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1
Показатели оценки по шкале Апгар, росто-весовые характеристики детей

Показатели	Контрольная группа (n= 15)	1 подгруппа – дети, перенесшие церебральную ишемию II степени (n= 54)	2 подгруппа – дети, перенесшие церебральную ишемию III степени (n= 36)
Оценка по шкале Апгар (баллы)			
1 минута	7,7±0,5	4,1±0,2 ^(1***)	3,8±0,3 ^(1***)
5 минута	8,7±0,5	5,7±0,1 ^(1***)	5,4±0,2 ^(1***)
Вес (г)	3414,3±347,8	1197,4±33,2 ^(1***)	1054,5±26,3 ^(1***)
Длина (см)	51,4±1,8	37,9±0,5 ^(1***)	35,9±0,5 ^(1***)
Окружность головы (см)	34,2±1,1	27,0±0,3 ^(1***)	26,3±0,4 ^(1***)
Окружность груди (см)	33,4±1,3	24,0±0,3 ^(1***)	22,9±0,4 ^(1***)

1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями контрольной группы: *** - $p < 0,001$.

У всех детей основной группы имело место неблагоприятное течение раннего неонатального периода. Все дети проходили лечение в детском реанимационном отделении. У всех пациентов ишемические поражения сочетались с внутрижелудочковыми кровоизлияниями различной степени тяжести. Однако у детей 2 подгруппы чаще, чем у детей 1 подгруппы, встречались внутрижелудочковые кровоизлияния II (76,5% и 54,7% соответственно, $p < 0,01$) и III степени (5,9% и 0% соответственно, $p < 0,05$). Детям, перенесшим церебральную ишемию III степени чаще, чем пациентам 1 подгруппы, проводилась искусственная вентиляция легких (52,9% и 30,2% соответственно, $p < 0,05$).

В клинической картине в раннем неонатальном периоде у детей обеих

групп отмечался синдром угнетения. Выраженность его была выше у детей 2 подгруппы, у них реже вызывались такие безусловные рефлексы, как Моро, Бабкина, сосательный, Робинзона. К скорректированному возрасту 38-40 недель у детей основной группы преобладал синдром задержки моторного развития. Он был более выражен у пациентов, перенесших церебральную ишемию III степени, у них отмечались снижение двигательной активности, задержка становления безусловных рефлексов, в частности Бабкина, Галанта, поискового, защитного рефлексов, они менее продолжительно фиксировали взгляд и почти не прослеживали за предметом. К СВ 44-46 нед. у детей 2 подгруппы отмечалось замедление редукции рефлексов и позотонических автоматизмов, в частности симметричного

шейно-тонического рефлекса и рефлекса Моро.

При проведении электроэнцефалографического обследования на первой неделе жизни выявлено, что длительности периодов подавления и «вспышек», и амплитуды медленных волн в подгруппах обследуемых детей статистически значимо не различались, но количество «дельта-щеток» за 30 минут было значительно ниже у детей 2 подгруппы ($61,3 \pm 14,3$ и $95,7 \pm 8,2$ соответственно, $p < 0,05$) (таблица 2). К скорректированному возрасту 38-40 недель фазы сна были сформированы у всех исследуемых детей, что соответствовало нормативному паттерну. Длительность периодов подавления в фазу спокойного сна у детей контроль-

ной группы и детей основной группы не различались, однако показатель длительности «вспышек» активности у детей 1 ($p < 0,001$) и 2 ($p < 0,001$) подгрупп был ниже, чем в контрольной группе ($6,1 \pm 0,4$ сек, $5,8 \pm 0,4$ сек и $8,8 \pm 0,5$ сек соответственно). К скорректированному возрасту 38-40 недель количество «щеток» недоношенных у детей, перенесших церебральную ишемию III степени, было значительно большим, чем у пациентов с церебральной ишемией II степени ($127,0 \pm 14,2$ и $93,6 \pm 7,9$ соответственно, $p < 0,01$). По-видимому, это связано с более выраженной степенью нарушения процессов синаптогенеза при тяжелом ишемическом поражении мозга.

Таблица 2
ЭЭГ-характеристики у детей исследуемых подгрупп на 5-7 день жизни

Показатели	1 подгруппа (n= 54)	2 подгруппа (n= 36)
Период подавления активности: - длительность, сек	$17,5 \pm 2,2$	$20,2 \pm 2,6$
-амплитуда медленных волн, мкВ	$30,5 \pm 2,5$	$29 \pm 0,8$
Период «вспышек»: - длительность, сек	$4,8 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,8$
- амплитуда медленных волн, мкВ	$116,8 \pm 11,9$	$106,7 \pm 9,1$
Количество «щеток» недоношенных, за 30 мин.	$95,7 \pm 8,2$	$61,3 \pm 14,3^{(1*)}$

1 - уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями детей 1 подгруппы: * - $p < 0,05$.

Таблица 3
ЭЭГ-характеристики у детей исследуемых групп в СВ 38-40 недель

Показатели	Контрольная группа (n= 15)	1 подгруппа (n= 54)	2 подгруппа (n= 36)
Спокойный сон			
Период подавления активности: - длительность, сек - амплитуда медленных волн, мкВ	3,9± 0,3	4,9± 1,5	4,9± 2,2
Период «вспышек»: - длительность, сек - амплитуда медленных волн, мкВ	8,8± 0,5	6,1± 0,4 ^(1***)	5,8± 0,4 ^(1***)
Количество «щеток» недоношенных, за 30 мин.	70,7± 5,8	93,6± 7,9 ^(1***)	127,0± 14,2 ^{(1***), (2**)}
Активированный сон			
Амплитуда медленных волн, мкВ	54,0± 4,5	49,8± 2,5	54,4± 2,5

1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями контрольной группы: *** - $p < 0,001$;

2 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями детей 1 подгруппы: ** - $p < 0,01$.

К скорректированному возрасту 44-46 недель различия ЭЭГ-характеристик выявлены только в отношении сигма-ритма: у детей 2 подгруппы длительность веретен сигма-ритма и их количество за 1 мин было значительно меньшим, чем у детей 1 подгруппы ($p < 0,01$) и контрольной группы ($p < 0,05$)

(3,0± 0,4 сек, 4,1± 0,4 сек, 4,3± 0,4 сек и 3,5± 0,4, 4,3± 0,2, 4,9± 0,2 веретен соответственно) (таблица 4). По-видимому, это связано с более выраженным дисбалансом между возбуждающими и тормозными системами мозга после перенесенной тяжелой ишемии [8, 9].

Таблица 4
ЭЭГ-характеристики у детей исследуемых групп в СВ 44-46 недель

Показатели	Контрольная группа (n= 15)	1 подгруппа (n= 54)	2 подгруппа (n= 36)
Спокойный сон			
Амплитуда медленных волн, мкВ	111,2±3,7	110,4±7,4	105,7±5,1
Сигма-ритм:			
- амплитуда, мкВ	35,6±3,4	37,4±2,5	33,6±3,3
- частота, Гц	14,1±0,3	13,3±0,2	13,0±0,3
- длительность, сек	4,1±0,4	4,3±0,4	3,0±0,4 ^(1**) . (2*)
- количество за 1 мин, шт.	4,9±0,2	4,3±0,2	3,5±0,4 ^(1**) . (2*)
Активированный сон			
Амплитуда медленных волн, мкВ	57,5±4,8	60,7±2,4	59,0±2,7

1 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями детей 1 подгруппы: ** - p<0,01;

2 – уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями контрольной группы: * - p<0,05.

Таким образом, наше исследование показало, что у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, перенесших церебральную ишемию II и III степени, имеются особенности формирования биоэлектрической активности головного мозга. У детей с более выраженными ишемическими поражениями ЦНС

сохраняется задержка формирования функциональной активности головного мозга к скорректированному возрасту 44-46 недель жизни, что может отражать нарушение процессов синаптогенеза и системных отношений в структурах головного мозга.

Список литературы

1. Logitharajah P., Rutherford M. A., Cowan F. M. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Preterm Infants: Antecedent Factors, Brain Imaging, and Outcome// Pediatric Research. 2009. Vol. 66. Issue 2. P. 222-229.
2. de Weerd Al.W., van den Bossche R.A.S. The development of sleep during the first months of life.// Sleep Medicine Reviews. 2003. Vol.7. N2. P.179 – 191.
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Санкт-Петербург: Питер, 2001. С. 244.
4. Электроэнцефалография в неонатологии/ Под ред. академика РАМН Н.Н. Володина. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2005. С. 280.
5. Hayakawa M., Okumura A., Hayakawa F. et al. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity// Arch dis child Fetal neonatal. 2001. Vol.84. P.163-167.
6. Biagioni, E., Bartalena L. Electroencephalography in infants with periventricular leukomalacia: prognostic features at preterm and term age// J. Child Neurol. 2000. Vol. 15. P. 1-6.
7. Van Rooij L.G., Toet M.C., Osredkar D. et al. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia// Arch of dis in childh fetal and neonatal edition. 2005. Vol.90. P.245-251

8. Johnston M.V., Hoon A. Possible mechanism for selective basal ganglia damage in infants from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathy// J. Child Neurol. 2000. Vol.15. P. 75-86.
9. Steriade M., Gloor P., Llinas R.R et al. Basic mechanism of cerebral rhythmic activities// Electroenceph. Clin. Neuroph. 1990. V.76. P. 649-742.

Бенис Наталья Аркадьевна, младший научный сотрудник ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», почтовый адрес: 153045, г.Иваново, ул. Победы, 206 тел. (4932)337330, факс (4932) 336256, e-mail nb_2006@mail.ru

Дата поступления статьи: 10.12.2010

К ВОПРОСУ О РОЛИ ОКСИДА АЗОТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Львова О.А.¹, Орлова А.Е.², Гусев В.В.¹, Ковтун О.П.¹, Чегодаев Д.А.¹

¹Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

²Муниципальное Учреждение Детская городская клиническая больница №9, г. Екатеринбург

В статье представлен литературный обзор сведений о биохимической структуре и свойствах оксида азота, путях выработки и обмене его в организме человека. Представлены сведения о роли оксида азота в нормальном и патологическом функционировании нервной системы, и описанные в современных литературных источниках сведения о ферментах-регуляторах физиологической и патологической продукции оксида азота – NO-синтетазах, их генетической регуляции.

Ключевые слова: оксид азота, NO-синтетаза, нервная система.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN HEALTH AND DISEASE OF THE NERVOUS SYSTEM

Lvova O.A.¹, Orlova A. E.², Kovtun O.P.¹, Gusev V.V.¹, Chegodaev D.A.¹

¹State educational institution of higher education "Urals State Medical Academy", Federal Agency for Health and Social Development

²Children City Clinical Hospital №9, Ekaterinburg

The article presents a literature review of information about the biochemical structure and properties of nitric oxide, and its ways of development and sharing in the body. The article provides the information of the role of nitric oxide in normal and pathological functioning of the nervous system, and also provides described in modern literature data of enzyme regulators of physiological and pathological production of nitric oxide - NO-synthases and their gene regulation.

Keywords: nitric oxide, NO-synthase, the nervous system.

Всего 12 лет тому назад Louis J. Ignarro, Ferid Murad и Robert F. Furchgott – были награждены Нобелевской премией по физиологии и медицине за установление функциональной роли оксида азота в работе сердечно-сосудистой системы. Продолжая их путь, современные ученые неуклонно обогащают науку все

новыми знаниями о роли этой маленькой молекулы в организме человека.

Биохимические свойства

В химическом отношении NO представляет собой маленькую липофильную молекулу, состоящую из одного атома азота и одного атома кислорода и имеющую непарный электрон, что

превращает ее в высоко реактивный радикал, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями. Это растворимый в воде и жирах бесцветный газ с уникальными физиологическими свойствами. Как соединение с промежуточной степенью окисления азота NO может быть как восстановителем, так и окислителем [1].

Подбором условий можно превратить NO и в другие соединения со степенями окисления от + 1 до – 3. В организме молекула NO может существовать в разных электронных состояниях:

относительно стабильный (NO*) нейтрально заряженный радикал;

при присоединении одного электрона он восстанавливается до (NO-) нитроксил-аниона. Имеет лишний электрон, с чем связана его высокая (в три раза выше, чем у кислорода) химическая активность;

при потере одного электрона он может трансформироваться в ион нитрозония (NO+) [2].

Строение молекулы окиси азота, во многом сходной с молекулами кислорода, оксида углерода(II) и HCN, сообщает ей такое общее с ними свойство, как способность к образованию комплексов.

Каждая из описанных форм NO имеет свои клеточные мишени и, соответственно, играет различные роли в клеточных процессах. Главная мишень окиси азота — растворимая гуанилатциклаза, содержащая 4 гема (рецепторы для NO) связывание с которыми индуцирует гуанилатциклазу и усиливает синтез циклической ГМФ [3]. В клетках гладкой мускулатуры это циклическое соединение снижает концентрацию внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению клетки и вазодилатации. Кроме того, цГМФ в крови совместно с предсердным натрийуретическим гормоном, вырабатываемым в эндокринных клетках предсердия, взаимодействует со специфическими рецепторами почечного эпителия, гладкой мускулатуры артерий, коры надпочечников и гипофиза, легких, печени, тонкого кишечника, вызывая разнообразные биологические эффекты.

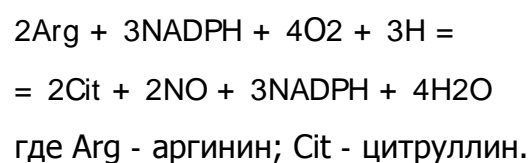
Еще одной точкой приложения NO является матричная РНК. В этой связи представляет особый интерес способность NO и его производных экспрессировать ряд важнейших белков и ферментов, причем как на уровне транскрипции, так и трансляции (стресс-белков, ферритина, белков антиоксидантной защиты, белков-

рецепторов трансферритина, ядерного белка p53, ответственного за блокаду злокачественных новообразований и других белков). В разных электронных состояниях молекула NO может активировать или подавлять активность многих ферментов и белков (гуанилатциклазы, РНК-редуктазы, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, ядерных факторов транскрипции, белков ионных каналов).

Вопреки небольшим, высокие концентрации NO не реализуют свой эффект через цГМФ, а напротив, оказывают прямое цитотоксическое действие, связываясь супероксидным радикалом и образуя пероксинитрит, который индуцирует повреждения ДНК и мутации, ингибирует функцию ферментов. Таким образом, в высоких концентрациях NO является фактором эндогенной интоксикации, играющим важную роль в течении и исходе критических состояний, так при терминальных состояниях (септический шок, синдром длительного раздавливания, уремическое кровотечение) наблюдается резкое повышение уровня в крови NO. При этом активированные в гепатоцитах и макрофагах производящие NO синтазы увеличивают продукцию NO более чем в 1000 раз.

В условиях организма NO может связываться в относительно стабильные соединения и депонироваться в клетках или транспортироваться на расстояния, во много раз превышающие размеры клетки. В качестве депо NO выступают динитрозильные комплексы железа с серусодержащими лигандами и S-нитротиолы (.RS-NO) [2].

NO в организме животных и человека синтезируется из L-аргинина с помощью цитохром P-450-подобных гемопротеинов — NO-синтаз. Молекулы синтаз содержат домены с оксигеназной и редуктазной активностью и при синтезе NO присоединяют молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [4].



По характеру индукции и действию они подразделяются на ряд типов, каждая из которых имеет свои особенности в механизмах действия, локализации и в биологическом значении для организма [136].

Выделяют Ca²⁺-независимую (индуцибельную, iNOS) NO-синтазу (2 тип) и менее мощные конститутивные (ингредиентные) Ca²⁺-зависимые и кальмодулинзависимые NO-синтазы — нейрональная (название дано по месту

первого обнаружения, 1 тип, nNOS) и эндотелиальная или макрофагальная (3 тип, eNOS) изоформы. Последние два типа NO-синтаз считаются конституциональными, потому что экспрессируются постоянно, и в условиях физиологической нормы, и при патологии [5]. nNOS является цитозольным белком, а eNOS — мембраносвязанным белком [6].

NOS-1, кроме нервной ткани, экспрессируется в скелетных мышцах, кардиомиоцитах, эпителии бронхов и трахеи [7]. Фермент участвует в обеспечении механизмов памяти, модуляции болевого раздражения, координации между нервной активностью и сосудистым тонусом [8, 9]. При избирательном блокировании NOS-1 [10] повышаются агрессивность и сексуальность животных, увеличивается частота небольших церебральных инфарктов. В условиях дефицита L-аргинина nNOS может генерировать супероксид-анион и перекись водорода, которые способны оказывать нейротоксическое действие при ишемии [2].

“Индукцибельная” NO-синтаза (NO-синтаза 2 типа), может экспрессироваться в клетках сосудистой стенки и макрофагах только при патологических процессах (например, при воспалении). Основные индукторы NOS-2 - воспали-

тельные цитокины, эндотоксины, некоторые компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, механическое повреждение сосудистой стенки, беременность. Ее экспрессия не зависит от концентрации внутриклеточного кальция. Впервые выделенная из активированных лейкоцитов, гомодимер с молекулярной массой 135 кД, она также обнаружена в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, гепатоцитах, однако основным ее источником являются макрофаги [7]. Следствием индукции NOS-2 является усиление кровотока в очагах воспаления, при гиперпродукции NO возможна полная потеря сосудистой реактивности на прессорные стимулы вплоть до развития септического шока (это единственная форма NOS, способная синтезировать цитотоксические уровни NO, так как в ее структуре отсутствует аутоингибирующая последовательность). В некоторых тканях, например бронхиальном эпителии человека, почках крысы, ряде фетальных тканей, NOS-2 - конституциональный фермент. Экспериментальная блокада NOS-2 приводит к повышению чувствительности организма к инфекции, ослаблению, но не полной утрате гипотензивного эффекта эндотоксина. Вероятно, этому ферменту принадлежит важная роль в

патофизиологических механизмах развития ишемии, а затем и формирования инсульта и других сосудистых катастроф (шок, синдром длительного раздавливания).

Третий тип NOS - эндотелиальная NO-синтетаза (также названная по месту первого обнаружения) с молекулярной массой 160 кД, конституциональный мембраносвязанный фермент, регулируемый уровнем ионов кальция. NOS-3, помимо эндотелиальных клеток, встречается в целом ряде тканей (кардиомиоциты, пейсмекерные клетки, тромбоциты, гиппокамп, легочный и почечный эпителий). Блокада NOS-3 не приводит к развитию сердечно-сосудистых аномалий, однако способствует нарушению регуляции сосудистого тонуса: у экспериментальных животных отмечается умеренное повышение АД, эндотелий-зависимая релаксация в ответ на ацетилхолин блокируется (не повреждается эндотелийнезависимая релаксация на нитропруссид натрия) [11].

Изоформы NOS являются продуктами различных генов. Ген первой из них (нейрональная, 1 тип, nNOS) картирован в хромосоме 12q24. Ген NO-синтазы 3 типа, эндотелиальной, участвующей в синтезе NO эндотелием и регуляции сосудистого тонуса, локализован в

хромосоме 7q35-36 [12]. Отмечено, что полиморфизм этого гена имеет значение в развитии сердечно-сосудистой патологии, такой как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и даже – сахарного диабета [11]. Описаны и изучаются 4 полиморфных маркера гена NOS3: интрон 18 локус A27C; интрон 23 локус G10T; интрон 4 eNOS4a/b полиморфизм и аксон 7 Glu298Asp полиморфизм (структурный) [12,13].

Регуляция синтеза

Авторами отмечены различия в регуляции работы конституциональных и индуцибельной NOS. Первые обладают кальцийзависимой активностью, доказано заметное повышение их активности под влиянием таких факторов, как ацетилхолин, брадикинин, серотонин, АДФ, тромбин, глутамат, и других агентов, стимулирующих вход кальция в клетку [4]. Механизм их действия во многом сходен: Ca^{2+} под влиянием нейротрансммиттера входит в клетку, где связывается в единый комплекс с кальмодулином в цитозоле. Комплекс Ca-кальмодулин выступает как кофактор и активирует NOS[14]. Это

приводит к синтезу небольших количеств (пикополи) и выделению на некоторое время (порядка нескольких минут) NO. При активации конститутивной NO-синтетазы под влиянием отмеченных факторов синтез этого фермента не увеличивается.

Последнее характерно для индуцируемой, кальцийнезависимой NO-синтетазы. Под влиянием иммуногенных и провоспалительных стимулов (эндотоксины, бактериальные липополисахариды, γ -интерферон, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и др.) происходит экспрессия гена, ответственного за синтез индуцируемой NO-синтетазы. При этом соответствующие клетки (макрофаги, нейтрофилы, моноциты, клетки Купфера, гепатоциты, фибробласты и др.) продуцируют и выделяют на протяжении многих часов, иногда дней, в тысячу раз больше NO (нанополи), чем под влиянием конститутивной NO-синтетазы [4]. NO в данном случае оказывает мощное повреждающее действие на проникающие в организм микробные и другие инородные клетки, осуществляя, таким образом, защитную функцию, при этом повышая устойчивость клеток печени к сепсису и процедуре ишемии-реперфузии [15, 16, 17]. Экспрессия iNOS тормозится

стероидами, белком p53, тепловым шоком и самим оксидом азота. Так, блокирование iNOS неселективными ингибиторами резко усиливает повреждение печени. Таким образом, экспрессию iNOS в печени можно рассматривать как адаптивный ответ ткани, обеспечивающий снижение степени ее повреждения при воспалительной реакции.

С возрастом активность NOS снижается. У лиц старше 75 лет уровень NO в крови в 3-4 раза ниже, чем у лиц 25-30-летнего возраста. Предполагают, что это является одним из физиологических механизмов старения организма [2].

Длительное применение доноров NO может привести к ингибированию его эндогенного синтеза в эндотелии по механизму отрицательной обратной связи. Эта же проблема возникает и при длительной ингаляции NO, при курении. Активность NO-синтаз снижается даже после одной сигареты. Уменьшение интенсивности синтеза NO может быть одним из механизмов развития бронхоконстрикции у хронических курильщиков. Количество эндогенного NO, который обнаруживается в выдыхаемом воздухе, у них заметно снижено. Так же синтез NO снижен при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите.

Недостаток NO обуславливает спазм гладкой мускулатуры бронхов, опосредует развитие бронхоспазма [18].

Относительно недавно обнаружен эндогенный ингибитор фермента NOS - асимметричный диметиларгинин (АДМА). Скорее всего, АДМА является "физиологическим" конкурентным ингибитором NOS. Его деградация осуществляется при помощи внутриклеточного фермента диметиларгининдиметиланимогидролазы (ДДАГ), метаболизирующей его в цитруллин, выводящийся почками. Повышение уровня АДМА отмечается при снижении клубочковой фильтрации, активности ДДАГ, усилении гидролиза метилированных протеинов. Внутриартериальное введение АДМА способно вызывать вазоконстрикцию у здоровых лиц [19]. Имеется связь между концентрацией АДМА в плазме крови и уровнем общей продукции NO [20].

Механизм действия

NO способен оказывать паракринное и дистантное воздействие [21]. Под влиянием ингредиентных NOS образуются очень малые количества NO, которые измеряются пикомолями. Продуцируемый этими изоформами NOS осуществляет, главным образом, местную (паракринную) регуляцию,

опосредуя свои эффекты через систему гуанилатциклазы. (Shi et al., 1998; Looms et al., 2001).

Будучи липофильной молекулой, NO легко диффундирует через клеточные мембраны и проникает в соседние клетки. NO может также активировать натрий-калиевый насос наружной клеточной мембраны, что приводит к ее гиперполяризации [22].

Для объяснения дистантного действия NO было выдвинуто несколько гипотез, одна из которых предполагает транспортировку NO в форме S-нитрозотиолов цистеина, альбумина и гемоглобина, а также гемоглобиновых динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) в плазме [21, 23]. Процесс связывания и освобождения NO регулируется степенью оксигенации гемоглобина: деоксигенация гемоглобина сопровождается разрывом нитрозильной связи [24]. В итоге, Hb-SNO оказывает сосудорасширяющее действие и усиливает кровоток в сосудах, в отличие от HbO₂, который вызывает сокращение сосудов (так как превращает NO в нитрат). Другая гипотеза позволяет рассматривать нитрит-ионы в качестве транспортной формы и источника NO. Причем высвобождение газообразного азота может происходить как в кровеносном

русле, так и в тканях путем диспропорционирования нитритов. Цепочка



Данный путь образования NO имеет значение преимущественно при патологических состояниях, сопровождающихся закислением среды. При нейтральных pH имеет место прямое



Все исследователи отмечают зависимость действия оксида азота от его концентрации. С одной стороны, он обладает цитопротективным эффектом и недостаточный синтез его приводит к свободнорадикальному повреждению мембран клеток, как итог - развитие дисфункции эндотелия, атеросклероза. В то же время, избыточный синтез NO обуславливает апоптотическую гибель клеток. Лишь концентрация NO порядка нескольких наномолей оказывается оптимальной для процесса жизнедеятельности клеток [2].

РОЛЬ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Физиологическая активность оксида азота играет важную роль в функционировании различных систем организма, а именно сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, иммунной, пищеварительной,

восстановление нитрита в присутствии гемопротеинов (гемоглобин, миоглобин, цитохром С оксидаза и цитохром Р-450) [25] по схеме:

эндокринной, системы гемостаза и, конечно же, центральной и периферической нервной систем.

Оксид азота (NO) — один из важнейших мессенджеров в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации — широко представлен как в центральной, так и в периферической нервной системе. NO синтезируется в нейронах некоторых отделов головного мозга (Garthwaite, Boulton, 1995; Chertok et al., 2009), интрамуральных ганглиях (Thippeswamy et al., 2001), преганглионарных парасимпатических и постганглионарных симпатических волокнах (Keilhoff et al., 2002). Не так давно NO был обнаружен в афферентных волокнах и рецепторных аппаратах сердца [14].

Методами иммуногистохимии и гибридизации in situ удалось детально

изучить локализацию nNOS в мозге. Местами ее локализации оказались в первую очередь глутаматергические гранулярные клетки и ГАМК-ергические корзинчатые клетки мозжечка, нейроны коры мозга и полосатое тело (в последних двух образованиях nNOS содержится в 1—2% общей популяции нейронов). Необходимо отметить, что во всех нейронах, где обнаружена NOS, одновременно выявляется и другой фермент — NADPH-диафороза [26].

В ЦНС и ВНС имеются нитрергические синапсы. Их медиатором является также NO. Высокая и кратковременная реактогенность присущи NO и другим нейротрансмиттерам. До открытия системы окиси азота нитрергические синапсы относились к "нехолинергическим и неадренергическим" [27].

Показано, что в центральной нервной системе NO специфически не связывается с рецепторами постсинаптической мембраны, как в случаях с классическими нейротрансмиттерами. Он диффундирует в другие участки, включая пресинаптические нейроны (т. е. действует как ретроградный мессенджер), смежные нейроны и глиальные клетки. Так, по эфферентным нитрергическим нервам NO распространяется в органы дыхательной системы, желудочно-кишечного

тракта, мочеполовой системы, в матку [22].

В большинстве случаев NO действует как нейромодулятор динамической активности нейронов, не оказывая прямого влияния на величину их потенциала. В периферической нервной системе NO может выступать в роли нейротрансмиттера, опосредуя активность нитроксидаергических нейронов (Коцюба А. Е., 2003). Центральные отростки этих нейронов участвуют в образовании эфферентных сплетений, иннервирующих сосудистую и внесосудистую гладкую мускулатуру сердца, пищеварительной системы и дыхательных путей. Стимуляция NO-нейронов вызывает глубокую релаксацию гладких миоцитов артериальных сосудов, нижней части пищевода, желудка и тонкой кишки (Мотавкин, 2004).

Недавние исследования (Черток В.М., Коцюба А. Е., 2010) показали, что NO широко представлен в афферентных структурах головного мозга, а особенности функциональных свойств этой газообразной молекулы доказывают возможность ее активного участия в локальных механизмах чувствительной иннервации церебральных сосудов. Находясь в структуре клубочковых рецепторов сосудов, NO участвует в

барорецепции, реагирующей на изменения кровяного давления, сигнализирует о тоне и сократительной деятельности сосудов, о количестве протекающей по ним крови, создавая необходимые предпосылки для обеспечения нормальной работы нейронов головного мозга (Motavkin et al., 1990). И хотя механизмы участия NO в рецепции и проведении возбуждения к вышележащим центрам доподлинно неизвестны, предполагается, что они универсальны как в центральной, так и в периферической нервной системе (Kaushik et al., 2001; Toda, Okamura, 2003).

В иммунонейроэндокринной системе оксид азота является также одним из важнейших медиаторов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия. Показана важная модулирующая роль оксида азота при стресс-реакции, некоторые исследователи даже выделяют оксид азота как отдельную «стресслимитирующую NO-систему».

Известно, что регуляторная система чутко реагирует на любое изменение гомеостаза, очевидна и ее реакция на стрессорное воздействие, каковым являются многие тяжелые неврологические (черепно-мозговая травма, острые нарушения мозгового кровообращения, прежде всего острая церебральная

ишемия) и соматические заболевания (сепсис, шоки, политравма). Запуск стресс-реакции иммунонейроэндокринной системы происходит за счет активации основных ее стрессреализующих осей — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой. Стрессорная реакция, которая первично являлась адаптивной, вскоре начинает принимать участие в механизмах патологического процесса: избыточные гормональные изменения вызывают комплекс циркуляторных и метаболических нарушений и замыкают порочные круги патогенеза той или иной болезни. Таким образом, первично компенсаторный акт становится «болезнью адаптации».

Установлено также, что NO оказывает ингибирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, подавляя ее функциональную активность и тем самым ограничивая стресс-реакцию. Ингибирование нейрональной изоформы NOS (в исследованиях гипоталамо-гипофизарной системы крыс) приводило к уменьшению синтеза оксида азота в нейронах, усиливалось освобождение вазопрессина и окситоцина. Таким образом, NO ингибирует активацию гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой системы, вызываемую вазопрессином, и обладает стресслимитирующим действием [28].

Как избыток, так и недостаток NO может быть значимым в патогенезе многих заболеваний, если учесть его важную роль в регуляции деятельности всех по существу клеток и систем органов в целом. Так, кроме нейропротективного и стресспротективного, оксиду азота свойственно и нейротоксическое действие; он участвует как в провоспалительных, так и в противовоспалительных каскадах реакций. Выделяемый под влиянием iNOS, NO, наряду с защитной функцией, в зависимости от локализации, степени выраженности и длительности воспалительного процесса, может оказывать противоположное, патологическое действие. В некоторых случаях к таким же негативным результатам могут приводить и изменения активности конститутивной NO-синтазы в нервной и сердечно-сосудистой системах. Следует также иметь в виду и прямое цитотоксическое действие больших концентраций NO [4].

В последние годы продемонстрирована ведущая роль высоких концентраций NO в патогенезе нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, связанных с

нейротоксическим действием глутамата, в который может превращаться аргинин. Глутамат является главным возбуждающим нейротрансмиттером в головном (в пределах коры) и спинном мозге. В то же время, глутамат является самым мощным стимулятором синаптогенеза, регуляции роста и развития аксона нервной клетки.

В определенных рецепторах глутамат и его структурные аналоги способны связываться с глутаматными рецепторами и проявлять нейротоксическое действие путем гиперреактивации рецепторно-канальных комплексов, что приводит к повреждению, дегенерации и гибели нейронов. Это явление известно как "глутаматный каскад", или глутаматная нейротоксичность, которая в итоге приводит к повреждению нейронов с развитием устойчивых расстройств мозговой деятельности: длительное открытие ионных кальциевых каналов приводит к перегрузке клеточного матрикса кальцием. Это явление лежит в основе ряда патологических состояний центральной нервной системы (ЦНС) — болезнью Паркинсона, Альцгеймера, эпилепсии, ишемическом инсульте и др.

В настоящее время большинство исследователей полагают, что цитотоксическое/цитостатическое

действие NO обусловлено его способностью в реакции с супероксидным радикалом продуцировать пероксинитрит. Этот анион сравнительно стабилен при физиологических значениях pH, но при патологических состояниях в течение секунд распадается, оказывая окислительное действие на различные внутриклеточные мишени, что и определяет цитотоксическое действие, вызывающее гибель клеток и тканей по механизмам апоптоза и некроза [2].

В вопросе изучения механизмов апоптогенного эффекта оксида азота, рядом исследований показано, что NO может служить фактором, инициирующим запуск киназного каскада [29] – основной регуляторной системы, контролирующей экспрессию ряда генов, ответственных за развитие апоптоза клетки.

Более подробно механизм инициации стресс-активируемых киназ (MAPKs) оксидом азота может быть представлен следующим образом. Как известно, весь каскад представляет собой цепь последовательных реакций фосфорилирования нижестоящих киназ (MAPK, к которым относятся p38 MAPK и JNK) вышестоящими (например Ask-1). В покое Ask-1 (киназа первого порядка) связана с белком тиоредоксином (Trx1), образуя негативный комплекс

[30,31,32]. Нитрирование тиоредоксина по остатку тирозина (Tyr49) приводит к изменению конформации белка. Вследствие чего происходит диссоциация комплекса и, соответственно, активация Ask-1 [33,34,35]. Интересно, что S-нитрозилирование Trx1 по остаткам цистеина (Cys-69, Cys-73), напротив, приводит к повышению его активности и, соответственно, блоку апоптоза [34].

Кроме регуляции экспрессии генов, ферменты третьего порядка MAP-киназного каскада, способны к посттрансляционной модификации некоторых проапоптотических белков. Так, например, p38 MAPK обуславливает конформационные изменения белка Вах, способствуя, его транслокации к митохондриальной мембране, и последующему высвобождению цитохрома С. [36,37]. То же справедливо и по отношению к протеинкиназе JNK [38,39].

Существенное значение в развитии программированной клеточной гибели имеет S-нитрозилирование белков семейства IAP. Это семейство высококонсервативных протеинов, блокирующих активные сайты каспаз, связывая их через специфические BIR-домены. Поскольку BIR-домены XIAP (наиболее часто экспрессируемого белка

семейства) содержат множество цистеиновых остатков это предопределяет его в качестве субстратов для S-нитрозилирования, что нивелирует функцию ингибитора апоптоза [40].

Антиапоптозный эффект оксида азота сводится к подавлению активности каспаз, главным образом каспазы-3. Подавление происходит либо вследствие, опять же, S-нитрозилирования активного центра непосредственно каспазы-3 [41], либо в результате блока иницирующих каспаз [41, 42]. Так, например, нарушение олигомеризации белка Араф-1 (структурного компонента апоптосомы, в рамках которой происходит протеолиз прокаспазы-9) является одним из механизмов блокирования апоптоза на уровне иницирующих каспаз [43].

В настоящее время в патогенезе ишемии головного мозга, как было указано выше, детально изучаются механизмы повреждения нервных клеток, связанные с нейротоксичностью глутамата, опосредованной монооксидом азота [44].

По современным данным, NO, синтезируемый в ранний период

ишемического повреждения мозга (по некоторым данным, до 8 мин), обладает нейропротективным действием и препятствует запуску процессов апоптоза в нейронах, но в более поздние сроки проявляет нейротоксический эффект, зависящий от определенной изоформы синтазы в конкретной области мозга [45].

Учитывая, что NO может играть патогенетическую роль при целом ряде патологических состояний нервной системы, в том числе ишемии, некоторые ингибиторы NOS стали объектом интенсивного изучения в качестве возможных нейропротекторов. Описана группа производных 7-нитроиндазола [46]. Они селективно ингибируют nNOS, проявляя при этом антиноцицептивное и противосудорожное действие [47].

Таким образом, дальнейшее углубленное изучение роли NO как в нервной системе, так и в целом организме человека, открывает перспективы для новых терапевтических стратегий в лечении неврологической и соматической патологии.

Список литературы

1. Зеленин К.Н. Оксид азота (II): новые возможности давно известной молекулы // Соросовский образовательный журнал, 1997, №10, с. 105-110.
2. Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Журбина А. И. и др. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы).// Журн. АМН Украины. 2004. Т. 10. Вып. 1. С. 340-352.

3. Moncada S., Higgs E.A. The L-arginine-nitric oxide pathway.// *New Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
4. Марков. Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста.// *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000. Вып.4. С.43-47.
5. Терещенко С.Н., Затеишиков Д.А., Жиров И.В. и др. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтетазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии.// *Кардиология*. 2009. Вып. 4 С. 22-26.
6. Denis M. Interferon-gamma-treated murine macrophages inhibit growth of tubercle bacilli via the generation of reactive nitrogen intermediates.// *Cell Immunol* 1991; 132: 150-157.
7. Kazuhiro Sase., Michel T. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *TCM* 1997; 7(1): 28-37.
8. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991; 14: 60-67.
9. Snyder S.H., Bredt D.S. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am* 1992; 266: 68-71.
10. Huang P.L., Dawson T.M., Bredt D.S. et al. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 1993; 75: 1273-1286.
11. Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. // *Кардиология*. 2002. Вып. 4. С.58-67.
12. <http://www.rusmedserv.com/cardio/gen.htm> Минушкина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертония.
13. Каримова И. А., Елисеева М. Р., Каримова Б. Ш. и др. Эффективность терапии небивололом у больных эссенциальной гипертонией с различными генотипами полиморфного маркера 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтетазы. // *Кардиология*. 2004.Т. 44, Вып. 8. С. 67-71.
14. Черток В.М., Коцюба А. Е. Оксид азота в механизмах афферентной иннервации артерий головного мозга.// *Цитология*. 2010. Т.52. Вып. 1. С. 24- 29.
15. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления// *Вестник ДВО РАН*. – 2006. Вып.2. С. 77-80.
16. Al-Ramadi B.K., Meissler J.J., Huang D., Eisenstein T.K. Immunosuppression induced by nitric oxide and its inhibition by interleukin-4 // *Eur. J. Immunol.* 1992. Vol. 22. P. 2249–2254.
17. Bamberger T., Masson I., Mathieu J. et al. Nitric oxide mediates the depression of lymphoproliferative responses following burn injury in rats // *Biomed. and Pharmacother.* 1992. Vol. 46. P. 495–500.
18. Ивашкин В.Т., Дропкина О.М. Оксид азота в регуляции активности физиологических систем.// *Рос. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2000. Вып.4. С.16-21.
19. Vallance P., Leone A., Collier J., Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
20. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Thiele W., Frolich J.C. Biochemical evidens for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068-2074.)
21. Lundberg J.O., Weitzberg E. NO generation from nitrite and its role in vascular control. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005 May;25(5):915-22.
22. Виноградов Н.А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме.// *Антибиотики и химиотерапия*. 1998. Вып.2. С. 24-29.
23. Шумаев К.Б. Роль динитрозильных комплексов в защите биомолекул и клеточных структур от окислительного, нитрозативного и карбонильного стрессов. Автореф. дис. д-ра биол. наук. М., 2010, 48 с.

24. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernert K, Piantadosi CA. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*. 1997;276:2034–2037.
25. Осипов А.Н, Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов. *Успехи биологической химии*. Т. 47. 2007, С. 259-292.
26. Нечипуренко Н.И. Роль оксида азота при ишемии головного мозга. // *Медицинские новости*. 2004. Вып. 1. С. 7-10.
27. Раевский К.С. Оксид азота — новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, 1997. Вып.5. С.484–490.
28. Малахов В.А., Монастырский В.О., Джанелидзе Т.Т. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система.// *Международный неврологический журнал*. 2008. Вып. 3(19).
29. Huwiler A, Pfeilschifter J. Nitric oxide stimulates the stress-activated protein kinase p38 in rat renal mesangial cells. *J Exp Biol*.1999;202(Pt 6):655-60.
30. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тио- перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах. *Успехи биологической химии*, т. 48, 2008, С. 319-358.
31. Hsieh CC, Papaconstantinou J. Thioredoxin-ASK1 complex levels regulate ROS-mediated p38 MAPK pathway activity in livers of aged and long-lived Snell dwarf mice. *FASEB J*. 2006. (2):259-68.
32. Nadeau PJ, Charette SJ, Landry J. REDOX reaction at ASK1-Cys250 is essential for activation of JNK and induction of apoptosis. *Mol. Biol. Cell*. 2009;20(16):3628-37.
33. Yin T, Hou R, Liu S, Lau WB, Wang H, Tao L. Nitrate inactivation of thioredoxin-1 increases vulnerability of diabetic hearts to ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol*.
34. Zhang H, Tao L, Jiao X, Gao E, Lopez BL, Christopher TA, Koch W, Ma XL. Nitrate thioredoxin inactivation as a cause of enhanced myocardial ischemia/reperfusion injury in the aging heart. *Free Radic. Biol. Med*. 2007;43(1):39-47.
35. Tao L, Jiao X, Gao E, Lau WB, Yuan Y, Lopez B, Christopher T, RamachandraRao SP, Williams W, Southan G, Sharma K, Koch W, Ma XL. Nitrate inactivation of thioredoxin-1 and its role in postischemic myocardial apoptosis. *Circulation*. 2006 Sep 26;114(13):1395-402 .
36. Ghatan S., Larner S., Kinoshita Y., Hetman M., Patel L., Xia Z., Youle R.J., Morrison R.S. p38 MAP kinase mediates bax translocation in nitric oxide-induced apoptosis in neurons. *J. Cell. Biol*. 2000;150(2):335-47.
37. Van Laethem A., Van Kelst S., Lippens S., Declercq W., Vandenaabeele P., Janssens S., Vandenaabeele J.R., Garmyn M., Agostinis P. Activation of p38 MAPK is required for Bax translocation to mitochondria, cytochrome c release and apoptosis induced by UVB irradiation in human keratinocytes. *FASEB J*. 2004;18(15):1946-8.
38. Putcha GV, Le S, Frank S, Besirli CG, Clark K, Chu B, Alix S, Youle RJ, LaMarche A, Maroney AC, Johnson EM Jr. JNK-mediated BIM phosphorylation potentiates BAX-dependent apoptosis. *Neuron*. 2003;38(6):899-914.
39. Kim BJ, Ryu SW, Song BJ. JNK- and p38 kinase-mediated phosphorylation of Bax leads to its activation and mitochondrial translocation and to apoptosis of human hepatoma HepG2 cells. *J Biol Chem*. 2006;281(30):21256-65.
40. Tsang AH, Lee YI, Ko HS, Savitt JM, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM, Chung KK. S-nitrosylation of XIAP compromises neuronal survival in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 24;106(12):4900-5.
41. Zhou P, Qian L, Iadecola C. Nitric oxide inhibits caspase activation and apoptotic morphology but does not rescue neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005. 25(3):348-57.
42. Rössig L, Fichtlscherer B, Breitschopf K, Haendeler J, Zeiher AM, Mülsch A, Dimmeler S. Nitric oxide inhibits caspase-3 by S-nitrosation in vivo. *J Biol Chem*. 1999 ;274(11):6823-6.

43. Zech B, Köhl R, von Knethen A, Brüne B. Nitric oxide donors inhibit formation of the Apaf-1/caspase-9 apoptosome and activation of caspases. *Biochem J.* 2003;371:1055-64.
44. Faraci F.M., Brian J.E. // *Stroke.* 1994. V.25. P.692—703.
45. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга: Информ.-аналит. изд. М.: Б. и., 2003. с. 200.
46. Moore P.K., Wallace P., Gaffen Z. et al.// *Brit. J. Pharmacol.* 1993. V. 110. P. 219—224.
47. Mulsch A., Busse R., Mordvintsev P. et al.// *Neuroreport.* 1994. V. 5. P. 2325—2328.

Львова Ольга Александровна – к. м. н., доц., зав. кафедры неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 650013, г. Екатеринбург, ул Репина д. 3, e-mail: olvova@bk.ru

Дата поступления статьи: 13.12.2010

АНОМАЛИИ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ (литературный обзор)**Овсова О.В., Львова О.А.**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра неврологии детского возраста и неонатологии

Краниовертебральные аномалии представляют нарушения в зоне кранио-verteбрального перехода, с вовлечением соответствующих структур головного и спинного мозга и костных образований. Мальформации отличаются полиморфизмом неврологической симптоматики и часто приводят к нарушению кровообращения в вертебробазилярном бассейне. Внедрение методов магнитно-резонансной томографии позволило часто диагностировать данную патологию.

Ключевые слова: краниовертебральные аномалии, вертебробазилярный бассейн.

THE CRANI OVERTEBRAL ANOMALIES

Ovsova O.V., Lvova O.A.

State educational institution of higher education "Urals State Medical Academy", Federal Agency for Health and Social Development, childhood neurology and neonatology department

The craniovertebral anomalies are congenital defects in the craniovertebral conversion, it includes structures of brain, spinal brain, cranium and spinal column. A malformation is remarkable for various neurology symptoms and often leads to vertebrobasilar insufficiency. Magnetic resonance imaging (MRI) can be used to identify this pathology.

Keywords: craniovertebral anomalies, vertebrobasilar insufficiency.

Краниовертебральные аномалии (от греч. kranion - «череп», лат. vertebra - «позвонок» и греч. anomalia - «отклонение») - дефекты развития структур, локализующихся в районе кранио-verteбрального перехода, которые могут вовлекать структуры головного и спинного мозга или костные образования основания черепа

и двух верхних шейных позвонков (затылочная кости, атланта и аксиса) [20, 27, 29].

Анатомия краниовертебральной области имеет особую структуру, эта зона является переходной между подвижным позвоночником и маломобильным черепом (рис. 1).

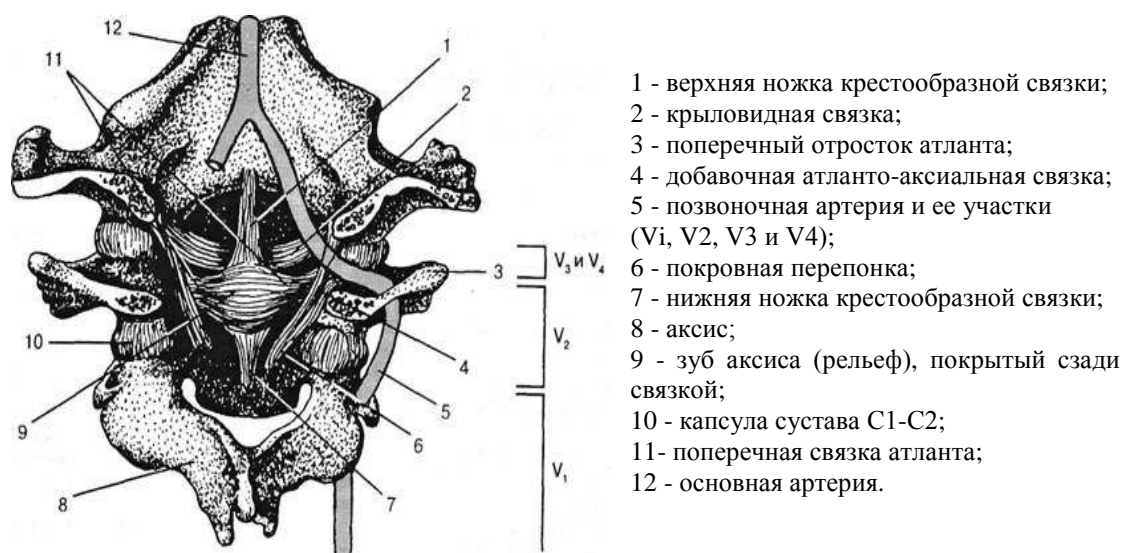


Рис.1. Некоторые топографо-анатомические отношения краниоцервикального перехода (вид изнутри, сзади) (Я.Ю. Попелянский).

Два верхних шейных позвонка (атлант и аксис) имеют анатомическое строение, отличное от всех остальных позвонков - они осуществляют соединение позвоночника с черепом и образуют атланто-аксиально-затылочный комплекс. Благодаря наличию этих позвонков, человек может совершать разнообразные повороты и наклоны головы. Опорная часть у шейных позвонков выражена слабо, что делает ее уязвимой в отношении травматических повреждений. Еще одной отличительной особенностью краниовертебрального перехода становится наличие костного канала в поперечных отростках позвонков, где находится сосудисто-нервный пучок: позвоночная артерия,

вена и симпатический ствол [1, 9, 15, 16, 19, 27, 30].

Нозологические формы аномалий краниовертебральной области условно подразделяются на аномалии основания черепа, аномалии атланта и аксиса, малые аномалии [19, 20, 27]. Общепринятый перечень аномалий этой области включает: манифестацию основной части затылочной кости; ассимиляцию атланта; аномалию положения аксиса в отношении атланта или оси большого затылочного отверстия (БЗО); платибазию; базилярную импрессию; конвексобазию; мальформацию Арнольда-Киари; аномалию Киммерле (аномалия костного ложа позвоночной артерии); синдром Клиппеля-Фейля (синостоз шейных позвонков).

Для большинства краниовертебральных аномалий установлен мультифакториальный характер наследования. Помимо генетических факторов, в этиологии и патогенезе дефектов развития большое значение отводят (хотя и не бесспорно) травмам шейного отдела позвоночника (в том числе родовая травма) [16, 19, 20, 27].

Особенности **клинических проявлений** краниовертебральных аномалий определяются их видом и топическим расположением. В целом, для них характерен выраженный клинический полиморфизм – от бессимптомных вариантов до грубых неврологических нарушений. Суб- и деккомпенсация клинически скрытых форм обычно происходит в зрелом возрасте (20-30 лет), часто внезапно после травмы, гриппа или другой провокации.

Нередко данные мальформации сочетаются с другими аномалиями головного мозга и черепа. Например, вследствие нарушения ликвородинамики на уровне большого затылочного отверстия или сильвиева водопровода у больных могут возникать гидроцефалия и внутричерепная гипертензия.

К фенотипическим признакам, позволяющим предположить наличие у ребенка мальформаций краниовертебральной области, относят кривошею,

симптом «короткой» шеи, неправильную посадку головы, ограничение движений в шейно-затылочном сегменте и подвижности головы из стороны в сторону, низкую границу роста волос сзади, шейный гиперлордоз, шейные ребра [7, 8, 11, 14, 22, 43].

В манифестную стадию у больных с аномалиями краниовертебрального перехода можно выделить ряд неврологических расстройств, которые обусловлены преимущественно нарушением кровообращения в вертебробазилярном бассейне: болевой синдром (приступообразные головные боли, иногда с вынужденным положением головы и вегетативными проявлениями, боли в шейно-затылочной области); динамическая и статическая атаксия; глазодвигательные нарушения; вестибуло-кохлеарные нарушения (головокружения, нистагм, гипоакузия); бульбарная симптоматика; проводниковые двигательные и чувствительные расстройства; диссоциированные расстройства чувствительности (при развитии сирингомиелии); синкопальные состояния.

В тяжелых случаях возможно развитие синдрома вклинения ствольных структур или миндалин мозжечка в БЗО, формирование окклюзионных кризов. В

раннем возрасте краниовертебральные аномалии у детей могут явиться причиной стридора, ночных апноэ, дыхательных расстройств [14, 19, 22, 28, 31, 38, 44, 45].

Мы приводим краткую характеристику наиболее известных аномалий краниовертебральной зоны.

Манифестация основной части затылочной кости характеризуется наличием рудиментарных элементов костной ткани в затылочной области (затылочный позвонок), которые закладываются в раннем эмбриональном периоде. Эта аномалия возникает, если соединительно-тканый тяж, формирующийся с вентральной стороны тел позвонков в процессе онтогенеза, в последующем не редуцируется. Выделяют несколько форм проатланта в зависимости от его местоположения и сочленения с основанием черепа. *Свободный проатлант* – сращение между рудиментарной костной тканью и расположенными по соседству костными образованиями (базион, верхний край переднего бугра атланта

отсутствует). *«Третий мышцелок»* (или *processus basilaris*) – слияние рудиментарной костной ткани с экзокраниальным отделом переднего края БЗО с образованием костного нароста, располагающегося в сагиттальной плоскости. *Околзатылочный отросток* (рудимент задней дуги проатланта) – слияние рудиментарной костной ткани с экзокраниальным отделом нижнего края БЗО с образованием костного нароста, дифференцирующегося на краниограммах в боковой проекции [19, 20, 27, 28, 43].

Гипоплазия задней дуги атланта - недоразвитие задней дуги атланта, проявляющееся незаращением боковой его массы. Частота аномалии составляет 5 – 9% (Клаус Е., 1969). Протекает без клинических проявлений и диагностируется в качестве случайной находки при проведении рентгенографии [8, 19, 20, 27].

Аплазия задней дуги атланта - отсутствие задней дуги атланта, недоразвитие крестовидной связки (рис. 2.).



Рис. 2. Незаращение задней дужки атланта (Орел А.М.)

Частота порока – от 0,5 до 10% (Торклус, 1975). Клинические проявления манифестируют в детском и подростковом возрасте. Симптоматика быстро нарастает, что связано с компрессией дистальной части продолговатого и проксимальной части спинного мозга. На краниограмме в боковой проекции: отсутствие задней дуги атланта, отчетливо видны передний бугор и боковая масса атланта с сохранением площадки для сочленения с мыщелком затылочной кости [19, 20, 27, 30].

Окципитализация (ассимиляция атланта) - сращение первого шейного позвонка (атланта) с затылочной костью. Частота в общей популяции

составляет 0,4 – 2,16% (Хабирова Ф.А., 2001). Первые описания данной аномалии представлены R.Columbus, учеником Везалия (XVI век), а клиническое значение опубликовано в «лекциях» С.Н. Давиденкова (1952). Нередко ассимиляция атланта сочетается с недоразвитием и смещением атланта по отношению ко второму шейному позвонку (эпистрофею), с платибазией, базилярной импрессией. Диагностировать ассимиляцию атланта у детей возможно лишь в возрасте 9 – 13 лет. Сочленение (варианты ассимиляции атланта) может быть: полным, частичным, сложным и односторонним [19, 20, 27, 29].

Аномалии развития зубовидного отростка встречаются с частотой 0,3 –

9,5% в популяции. Наличие клинических проявлений зависит от вида аномалии развития зубовидного отростка. Выделяют *гипоплазию зубовидного отростка* - недоразвитие массы отростка, при этом рентгенологически отмечается уменьшение переднезаднего размера зубовидного отростка в сочетании с нормальным развитием тела аксиса. Клинические проявления при данном варианте отсутствуют. *Гипертрофия зубовидного отростка* – наличие массивного зубовидного отростка аксиса, верхушка которого расположена выше переднего бугра атланта. *Аплазия зубовидного отростка аксиса* встречается редко, диагностируется только рентгенологически и характеризуется отсутствием зубовидного отростка аксиса позади переднего бугра атланта. Если зуб и тело аксиса не сращены, то образуется «зубовидная кость» - она встречается с частотой 9,5% (Задворнов Ю.Н., 1979) и проявляется клинической симптоматикой со стороны ЦНС (медуллярная компрессия) и наличием хронического динамического подвывиха [19, 20, 27, 28].

Платибазия (platys – «плоский» и basis – «основание») - представляет собой уплощение основания черепа, уменьшение передних и задних

черепных ямок на уровне турецкого седла (нарушение их каскадности), уменьшение длины и горизонтальное положение блюменбахова ската, что часто сопровождается приподниманием переднего края БЗО. Термин «платибазия» (нивелирование, уплощение) предложил Virhov в 1857 г. Частота в общей популяции составляет 25% (Задворнов Ю.Н., 1979). Обычно аномалия не проявляется неврологической симптоматикой, но может сочетаться с синдромом Арнольда – Киари (см. ниже), стенозом водопровода, с торможением дифференцирования зубовидного отростка (*os odontoideum*). Степень платибазии рентгенометрически определяется величиной сфенобазиллярного угла Велькера (в N - 90–130°), который образуется пересечением линий, проведенных касательно к дырчатой пластинке (*planum sphenoidale*) и блюменбахову скату. При I степени платибазии этот угол составляет 135–140°, при II степени - 146–160°, при III степени – свыше 160° (диагностируются неврологические проявления). На рентгенограммах отмечается укорочение ската вследствие недоразвития основания затылочной кости; сохранение пневматизации основной пазухи; увеличение угла наклона БЗО до 40–50° (норма до 18°);

незначительное уменьшение индекса Клауса до 30 мм (N - 40 мм), атланто-височно-нижнечелюстного расстояние до 19–20 мм (N 30 ± 9 мм) [15, 19, 20, 27, 28].

Базиллярная импрессия (базиллярная инвагинация или вдавление, БИ) представляет собой интракраниальное вдавление (пролапс) основания черепа в полость задней черепной ямки (ЗЧЯ), сопровождающееся гипоплазией основной части и чешуи затылочной кости. Частота в популяции составляет 1 – 2%. При данной аномалии изменяются соотношения костных элементов основания черепа: величина ЗЧЯ уменьшается, БЗО деформируется и вместе с верхними шейными позвонками вворачивается внутрь черепа, растягиваются структуры ствола мозга. В зависимости от локализации участка недоразвития дифференцируются формы базиллярной импрессии: передняя, задняя, парамедианная и смешанная. Рентгенологически при базиллярной импрессии выявляют ряд изменений. Инвагинация заднего края большого затылочного отверстия (опистиона) внутрь черепа сопровождается расхождением линий Мак-Грегора и Чемберлена. Атланто-височно-нижнечелюстное расстояние

Фишгольда сокращается до 19–16 мм (в норме 30 ± 9 мм). Передняя дуга атланта смещается вслед за передним краем большого затылочного отверстия (базiona) [15, 19, 20, 27, 28].

Конвексобазия - крайняя степень проявления БИ, которая сопровождается выраженным вворачиванием основания черепа внутрь (тотальная БИ). В отличие от БИ при конвексобазии структуры ската образуют выпуклый контур, глубоко внедряясь в полость ЗЧЯ; скат располагается горизонтально и бывает резко укорочен; атлант и аксис могут полностью находиться выше линии Чемберлена; задняя черепная ямка часто при этом имеет задний прогиб. Клинически отмечается более грубая неврологическая симптоматика [8, 15, 19, 20, 27, 28].

Аномалия Киммерле (Kimmerle) характеризуется наличием аномального костного кольца вокруг позвоночной артерии и заднего мостика атланта. Отмечается оссификация атланто-окципитальной связки, борозда позвоночной артерии над дугой атланта превращается в канал позвоночной артерии, который ограничивает ее подвижность и первого шейного корешка (рис. 3 и 4).

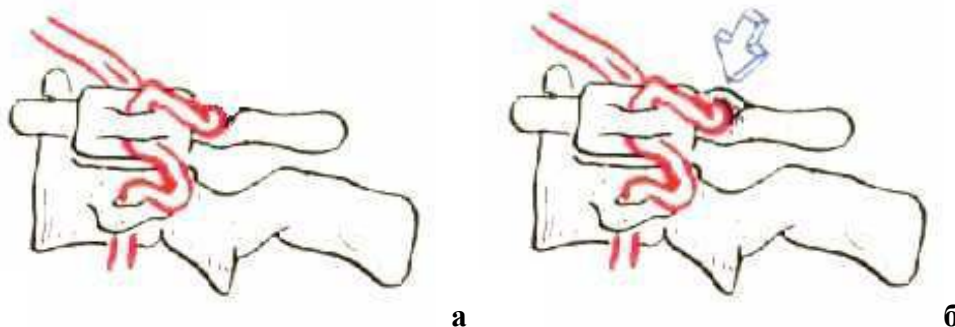


Рис.3. а) Нормальный первый шейный позвонок с огибающей его позвоночной артерией; б) аномалия Киммерле: над позвоночной артерией расположена аномальная дужка-полукольцо.



Рис. 4. Аномалия Киммерле (Орел А.М.)

Частота этой аномалии значимая и достигает 12 – 15,5% (Луцик А.А., 1981). Выделяют одно- и двустороннюю, полную и неполную формы; нередко она сочетается с другими дисплазиями краниовертебральной области (базилярная импрессия, ассимиляция атланта). Длительное время аномалия может протекать бессимптомно, но рано или поздно компрессия позвоночной артерии

приводит к вертебробазилярной сосудистой недостаточности. Возможно раннее возникновение дистрофически-дегенеративных изменений в тканях шейного отдела позвоночника (ШОП) с последующим стенозированием и склерозированием позвоночной артерии [19, 20, 27, 28].

Порок Клиппеля-Фейля включает нарушение развития шейного отдела позвоночника, характеризующееся

сращением (синостозом) первого шейного позвонка, а иногда 2-х и более позвонков с затылочной костью, сопровождающееся сужением и деформацией большого затылочного отверстия. Впервые порок описали французские неврологи Klippel Maurice (1858—1942), Feil André (род. 1884). Частота регистрации порока составляет 0,2 – 0,8% в общей популяции. Известны как наследственные формы с

аутосомно-доминантным типом наследования, так и спорадические случаи. Выделяют 2 типа: *первый тип* — уменьшение общего числа шейных позвонков; *второй тип* — синостоз всего спаянного в единую кость шейного отдела позвоночника с затылочной костью или нижнего шейного позвонка с верхним грудным позвонком (рис. 5).



Рис.5. Порок Клиппеля-Фейля (шейные позвонки С3 - С7 представляют собой костную массу, среди которой трудно определить отдельные тела позвонков).

Рентгенологически у пациентов определяют синостозированные верхнешейные позвонки в сочетании с ассимиляцией атланта и базиллярной импрессией. Порок может сочетаться с незаращением дужек позвонков (spina bifida cervicalis), наличием шейных ребер, синхондрозом лопаток с

позвоночником при высоком их стоянии (симптом Шпренгеля), расщелиной твердого неба, полидактилией, асимметрией лица, с наличием пороков развития внутренних органов [10, 21, 25, 27, 32, 40, 45].

Мальформация (синдром) Арнольда-Киари - совокупность изменений в ЦНС, возникающая в

результате порока развития продолговатого мозга и обусловленная асинхронным ростом ствола мозга и спинного мозга, проявляющаяся опущением через БЗО каудальных отделов мозжечка и ромбовидного мозга. Впервые мальформацию описали немецкий патологоанатом А. Arnold (1874) и австрийский ученый J. Chiari (1896). Истинная распространенность аномалии не установлена. Частота среди обследованных пациентов с неврологической симптоматикой составила 1 – 40% (Ахадов Т.А., Белов С.А. и др., 1993г.). По данным консультативно-диагностического центра «Охраны здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург) в структуре врожденных пороков развития центральной нервной системы синдром Арнольда-Киари II типа занимал пятое ранговое место, что составило 10% (данные последнего десятилетия по Свердловской области). Таким образом, популяционная частота доходит до 0,29 на 1000 (включая живорожденных и мертворожденных детей). В существенном проценте случаев (68,5%) аномалия Арнольда-Киари была выявлена пренатально по УЗИ в сроке 20-28 недель гестации [24]. В

литературе возможность пренатального выявления мальформации Арнольда-Киари описана с 18-20 недели гестации с помощью эхографии плода (II тип до 94,5% случаев, С.М. Воеводин, 1999г.) [6, 9, 18, 21].

Установлен мультифакториальный характер наследования. Кроме дистопии структур задней черепной ямки у больных регистрируют другие аномалии развития головного мозга, свода и основания черепа, церебральных сосудов; нередко отмечается сочетание с сирингомиелией. Как полагают, изменение церебральной гемодинамики происходит у таких пациентов за счет недоразвития сосудов вертебробазилярного бассейна, компрессии артерий грыжей ромбовидного мозга, нарушения внутрочерепной ликвородинамики (Крупина Н.Е. и др., 1999г.) [12, 13, 17, 18, 23, 34, 38, 42].

Мальформацию Арнольда-Киари **классифицируют** в зависимости от степени вклинения структур продолговатого мозга в позвоночник (Кушинг, 1997г.) [10, 42]:

I тип (рис. 6) - опущение миндалин мозжечка ниже БЗО и продолговатого мозга до 20-25%, отсутствие спинномозговой грыжи;



Рис. 6. Мальформация Арнольда-Киари I типа

II тип (рис. 7) - удлинение структуры продолговатого мозга, опущение миндалин и червя мозжечка, структур IV желудочка; каудальные черепные нервы имеют восходящее направление;

выявляется менингомиелоцеле грудного, поясничного отделов, гидромиелия, цервикальная синингомиелия, синингобульбия, обструктивная гидроцефалия, вентрикуломегалия;

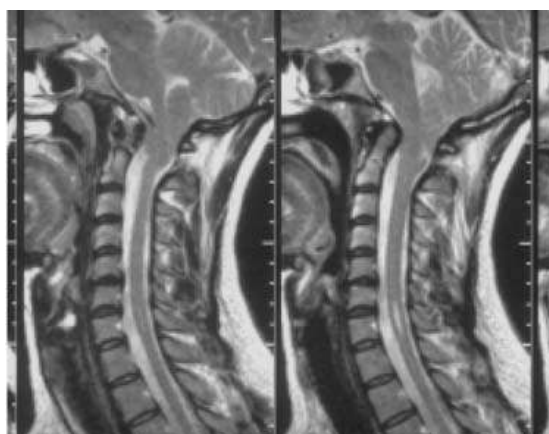


Рис.7. С.Арнольда-Киари I типа, синингомиелитические кисты в шейном и грудном отделах.

III тип – отмечается деформация ствола мозга, опущение миндалин мозжечка, IV желудочка, передняя компрессия ствола мозга, атлантозубовидного комплекса, смещение атланто-окципитального сочленения,

заднее энцефалоцеле или спинномозговая грыжа в области верхнего шейного отдела. Наиболее распространены аномалии Арнольда-Киари I и II типа; аномалия III типа обычно несовместима с жизнью [4, 5, 10, 17, 21, 25, 28, 33, 34, 37, 39, 41, 42].

Диагностика аномалий краниовертебрального перехода включает ряд методов исследования:

- клиническое неврологическое обследование и клинико-генеалогический анализ;

- магнитно-резонансная томография краниовертебрального перехода, головного и спинного мозга в сагитальной и аксиальной проекции в T1 и T2 режимах (метод выбора); по необходимости добавляется МР-ангиография;

- компьютерная томография краниовертебрального перехода при невозможности выполнить МРТ, при необходимости оценки костных структур этой области ;

- рентгенологическое исследование черепа и ШОП при невозможности проведения КТ или МРТ КВО;

- осмотр глазного дна;

- отоневрологическое исследование;

- пренатальная эхография выполняется по показаниям;

- транскраниальная доплерография, вызванные стволовые потенциалы выполняются по показаниям.

Наблюдение и лечение пациентов с аномалиями краниовертебрального перехода проводится рядом специалистов при руководящей позиции невролога (периодичность осмотров не реже 1-2 раз в год). Лечение кранио-

вертебральных аномалий в первую очередь ставит вопрос о необходимости и возможности проведения нейрохирургической коррекции. В целом, оказаниями для оперативного вмешательства считают признаки сдавления ствола мозга, мозжечка и верхних отделов спинного мозга.

Базисная медикаментозная терапия включает проведение регулярных курсов препаратов так называемой вазоактивной, ноотропной и нейротрофической направленности. И, хотя никакой из препаратов этих групп не удовлетворяет требованиям доказательной медицины (тем более в детском возрасте), большинство исследователей советуют эти курсы больным, полагая, что некий, опосредованный, эффект от таких назначений имеется в виде улучшения гемодинамических взаимодействий, торможения процессов апоптоза и пр. Ту же цель, по видимому, преследуют специалисты, которые рекомендуют назначать дезагреганты. Симптоматическая терапия включает назначение антихолинэстеразных препаратов и анальгетиков.

Для лечения больных также используют методы ортопедической и мануальной коррекции (небесспорная рекомендация, с осторожностью),

физиотерапии (электро- и фонофорез лекарственных средств паравертебрально и по Бургиньону (трансорбитально)), массаж, лечебную физкультуру [3, 10, 11, 14, 20].

Общие рекомендации пациентам охватывают некоторые аспекты повседневной жизни таких больных. Им

предписывают избегать ударов и резких движений головой и шеей, форсированных физических нагрузок, стоек на голове, травматичных видов спорта; ограничить употребление соли, не употреблять воду и влажную пищу, позже, чем за 2-3 часа до сна [3, 10, 11, 14, 31].

Список литературы

1. Аномалии развития: иллюстрированное пособие для врачей [Текст]/ В.С. Баранов, В.А. Блинова, Д.К. Верлинская, Д.В. Воронин, Ю.А. Гармашов, А.Ю. Гармашов, О.В. Иванова, А.С. Иова, Т.И. Кадурина и др.; под ред. В.В.Красильникова. – СПб.: Фолиант, 2007. – 336с
2. Ахадов Т.А. Аномалия Арнольда-Киари: данные магнитно-резонансной томографии и клинические проявления [Текст]/Т.А. Ахадов, И.Ю. Сачкова, А.К. Кравцов // Журнал неврологии и психиатрии. – 1993. - №5. – С.19-23.
3. Бахарев В.А. Профилактика и пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний нервной системы [Текст] / Перинатальная неврология. – М., 2001. – С.152-181.
4. Благодатский М.Д. О клинических вариантах аномалии Арнольда-Киари у взрослых [Текст] / М.Д. Благодатский, С.Н. Ларионов, В.А. Шантуров // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1991. – Т.91 - №6. – С.73-77.
5. Богданов Э.И. Аномалия Арнольда-Киари: патогенез, клинические варианты, классификация, диагностика и лечение [Текст] / Э.И. Богданов, М.Р. Ярмухаметова // Вертеброневрология. – 1998. - №2-3. – С.68-73.
6. Бородин Ю.И. Современные аспекты ультразвуковой диагностики пороков развития центральной нервной системы плода и новорожденного [Текст] / Ю.И.Бородин, Д.Ш.Башкирова // Казанский медицинский журнал. – 1990. - №1. – С.40-42.
7. Бутко Д.Ю. Состояние церебральной гемодинамики и статокINETических функций у больных с вертебрально-базиллярной сосудистой недостаточностью [Текст] /Д.Ю. Бутко// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. - №12. - С38–42,.
8. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения [Текст] /Н.В. Верещагин. - М., 1980. – 123с.
9. Воеводин С.М. Эхографическая анатомия головного мозга у новорожденных разного гестационного возраста [Текст] / С.М. Воеводин, О.Е. Озерова // Акушерство и гинекология. – 1991. - №6. – С.33-42.
10. Врожденные пороки развития спинного мозга и позвоночника (клиника, диагностика и лечение) [Текст]: методические рекомендации №94/145 / В.Г. Воронов, В.П. Берснев, С.Л. Яцук, И.В. Зуев, К.И. Себелев. - СПб.: РНХИ им. А.Л.Поленова, 1996 . – С. 22.
11. Демченко А.В. Ранние дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника у детей и подростков. Вертебология – проблемы, поиски, решения. [Текст]: Научная конференция. - М., 1998. - с. 98–99.
12. Гайдар Б.В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике поражений ветвей дуги аорты. [Текст] / Б.В. Гайдар, И.П. Дуданов, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов . - Петрозаводск, 1994. – 12с.

13. Гладилин Ю.А. Корреляция параметров артериального круга большого мозга и главных мозговых артерий и их изменчивость при аномалиях артериального круга [Текст] / Ю.А. Гладилин, В.С. Сперанский // *Вопр. нейрохирургии.* - 1992. - №4-5. - С.29-32.
14. Жарков П.Л. Остеохондроз и другие дистрофические изменения позвоночника у взрослых и детей [Текст] / П.Л. Жарков. - М.: Медицина, 1994. - 191 с.
15. Королюк И.П. Рентгеноанатомический атлас скелета (норма, варианты, ошибки интерпретации) [Текст] / И.П. Королюк. - М.: Видар, 1996. - 191с.
16. Крупачев И.Ф. Структура виллизиева круга [Текст] / И.Ф.Крупачев, Н.Н. Метальникова// В кн.: Кровоснабжение центральной и периферической нервной системы человека / Под ред. Огнева Б.В. - М.: Издательство АМН СССР, 1950. - С.88-96.
17. Крупина Н.Е. Особенности наследования мальформации Киари [Текст] // *Вестник Уральской государственной медицинской академии.* - 1999. - №8. – С. 58-61.
18. Крупина Н.Е. Состояние церебральной гемодинамики у больных с мальформацией Киари I типа [Текст] / Н.Е. Крупина, Л.И. Пышкина, А.А. Кабанов // *Неврологический вестник.* - 2001. - Т. XXXIII, вып. 3-4. - С. 18-23.
19. Кузнецов В.Ф. Справочник по вертеброневрологии: Клиника, диагностика [Текст] / В.Ф. Кузнецов. – Минск: "Беларусь", 2000 - 351с.
20. Луцик А.А. Краниовертебральные повреждения и заболевания [Текст] / А.А.Луцик, И.К.Раткин, М.Н.Никитин. – Новосибирск: Издатель, 1998. – С.337-412.
21. Медведев М.В. Пренатальная эхография / *Реальное время* – Москва, 2005. – С. 244-246.
22. Неврологические синдромы при краниовертебральных дисплазиях [Текст] / В.С.Лобзин, Л.А.Полякова, Т.Г.Сидорова, Т.А.Голиббиевская // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 1988. - №9. – С.12-16.
23. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений артерий дуги аорты и основания мозга // В кн.: Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под. ред. Никитина Ю.М., Труханова А.И. - М.: Видар, 1998. - С.64-115.
24. Овсова О.В. «Клинико-эпидемиологический анализ и оценка факторов риска формирования врожденных пороков развития нервной системы у детей» [Текст] / автореф. дис. ... к. мед. наук: 14.00.09. - Екатеринбург, 2007. – 27с.
25. Парамонов Л.В. Аномалия Арнольда-Киари [Текст] // *Сов. медицина.* - 1967. - №10. - С.63 - 67.
26. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология) / Руководство для врачей, Москва: «МЕДпресс-информ», 2003. – С. 238 - 241.
27. Пышкина Л.И. Церебральный кровоток при синдроме позвоночной артерии [Текст] / Л.И. Пышкина, А.И. Федин, Р.К. Бесаев // *Журн.неврол. и психиатр.* - 2000. - №5. - С. 45-47.
28. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода [Текст] / Пер. с англ. М.В.Медведева; Р.Ромеро, Дж. Пилу, Ф.Дженти, А.Гидини, Д.С.Хоббинс. – М.: Медицина, 1994. – 520с.
29. Ульрих Э.В. Аномалии позвоночника у детей (руководство для врачей) [Текст] / Э.В. Ульрих. - Спб.: "Сотис", 1995. - 336 с.
30. Ульрих Э.В. Вертебология в терминах, цифрах, рисунках [Текст] / Э.В. Ульрих, А.Ю. Мушкин - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. - 187 с.
31. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга [Текст] / Е.В. Шмидт, Д.К. Лунев, Н.В. Верещагин. - М.: Медицина, 1976. - 284с.
32. Vauman, G.I. Absence of the cervical spine: Klippel-Feil syndrome [Text] / G.I. Vauman // J.A.M.A. – 1932. – Vol. 98. - P.129-132.
33. Gabrielsen T.O., Seeger J.F., Amundsen P. Some new angiographic observations in patients with Chiari type I and II malformations // *Radiology.*-1975.-Vol.115.-№3.-P.627-634.

34. Carmel, P. The Chiari malformations and syringomyelia [Text] / P. Carmel // 36. Disorders of the developing nervous system: diagnosis and treatment / Ed. H.Hoffman. – Boston, 1986. – P.133-135.
35. Hill A., Volpe J.J. Decrease in pulsatile flow in the anterior cerebral arteries in infantile hydrocephalus // Pediatrics.-1982.-Vol.69.-№1.-P.4-7.
36. Klingelhofer J., Conrad B., Benecke R., Sander D., Markakis E. Evaluation of intracranial pressure from Transcranial Doppler studies in cerebral disease // J.Neurol.-1988.-Vol.235.-P.159-162.
37. Maki Y., Sueyoshi N., Shiraishi H., Moriya K. Studies of persistent carotid-basilar anastomosis. Report of a case with persistent hypoglossal artery associated with Arnold-Chiari malformation // Clin.Neurol.(Tokyo).-1965.-Vol.5.-P.278-285.
38. Margolis M.T., Newton T.H. An angiographic sign of cerebellar tonsillar herniation // Neuroradiology.-1971.-№2.-P.3-8.
39. Matsumura M., Nojiri K., Yumoto Y. Persistent primitive hypoglossal artery associated with Arnold-Chiari type I malformation // Surg. Neurol.-1985.-Vol.24.-№3.-P.241-244.
40. Mayer P.L., Kier E.L. The ontogenetic and phylogenetic basis of cerebrovascular anomalies and variants // Brain surgery: complication avoidance and management / Ed.Apuzzo M.L.J. - New York: Churchill Livingstone, 1993.-Vol.1.-P.691-792.
41. Milhorat Th.H., Chou M.W., Trinidad EM., Kula R.W., Mandell M., Wolpert Ch., Speer M.C. Chiari I malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients // Neurosurgery.-1999.-Vol.44.-№5.-P.1005-1017.
42. Moufarrij N., Awad I.A. Classification of the Chiari malformations and syringomyelia // Syringomyelia and the Chiari malformations / Eds.Anson J.A., Benzel E.G., Awad LA.-Park Ridge: The American Association of Neurological Surgeons, 1997.-P.27-34.
43. Levine D. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging [Text] / D.Levine, P.D.Barnes, J.R.Madsen // Obstet Gynecol. – 1999. - Vol.94. – P.1011-1019.
44. Rousseaux M., Salomez J.L., Petit H. Syncope and transitory neurologic manifestations revealing cervico-occipital joint malformations. Evidence of a vascular mechanism // Sem. Hop.-1983.-Vol.59.-№11.-P.729-732.

Овсова Ольга Викторовна, к. м. н., асс. кафедры неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 650013, г. Екатеринбург, ул Репина д. 3, e-mail: olvova@bk.ru

Дата поступления статьи: 14.12.2010

ВРОЖДЕННЫЕ И НАСЛЕДУЕМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАК ПРИЧИНЫ ИНСУЛЬТОВ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ И ДЕТЕЙ

Гусев В.В., Львова О.А.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра неврологии детского возраста и неонатологии

По данным мировой литературы отмечается неуклонный рост инсультов у детей и молодых людей, пик которых приходится на младенческий, подростковый и молодой возраст (до 45 лет). В статье обобщены современные сведения о частоте встречаемости острых цереброваскулярных катастроф по причине болезней метаболизма – Фабри, гипергомоцистеинемии и синдрома MELAS. Приводятся основные сведения по патогенетическим механизмам, генам-кандидатам и клиническим особенностям инсультов, дебютировавших в детском и молодом возрасте.

Ключевые слова: инсульт, редкие болезни, молодой возраст.

SOME RARE METABOLIC DISEASES AS IMMEDIATE CAUSE OF STROKE IN CHILDREN AND YOUNG PEOPLE

Gusev V.V., Lvova O.A.

State educational institution of higher education “Urals State Medical Academy”, Federal Agency for Health and Social Development, childhood neurology and neonatology department

In article the modern data in risk factors according to the rare diseases in young age patients with stroke is generalized. The up-to-date theory and epidemiological information MELAS, Fabry-disease and hyperhomocysteinemia with variety gene-polymorphism causes hypercoagulation and ischemic strokes in risk groups. All the investigators maintains the necessity of comprehensive research this problem all over the world.

Keywords: stroke, rare disease, young people.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) признаны как редкая патология для пациентов молодого и детского возраста. Однако в свете совершенствования технологий молекулярно-генетического обследования, появления новых лабораторных и инструментальных методик все больше публикаций посвящается этой проблеме.

В настоящее время известно, что частота встречаемости инсультов у детей составляет в среднем 2-3, при этом в некоторых национальных группах она достигает 29,7 на 100тыс. в год. Распределение больных с учетом возраста изучалось в исследовании STEPS Stroke (2007), результаты которого продемонстрировали высокий процент людей в возрасте до 44 лет

среди пациентов с инсультом – 11%. Показано, что по уровню смертности, склонности к рецидивированию, неизбежности формирования инвалидирующих последствий, больные с ОНМК в молодом и детском возрасте не отличаются от известных декретированных групп. Так, Д-р Vijeva Ganesan и коллеги (2006г.) установили, что после первого эпизода ОНМК, произошедшего в возрасте от 21 дня до 19 лет, через пять лет только 59% пациентов не имели повторного инсульта. Средний риск повторения цереброваскулярной катастрофы в популяции больных составляет около 20%, при сочетании двух доказанных факторов риска и более неуклонно нарастает и достигает до 42%.

В тоже время, случаи ОНМК у детей и молодых – это, как правило, казуистика, ставящая в недоумение персонал первичного, неотложного и амбулаторного звена, что неизбежно сказывается на скорости постановки диагноза, госпитализации на специализированный этап оказания помощи и своевременности терапевтических мероприятий.

В отличие от пожилых (у которых основными этиологическими факторами являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов)

спектр причин, способных вызвать инсульт в молодом возрасте, чрезвычайно широк. Так, подсчитано, что у человека в возрасте до 30 лет более 70 заболеваний могут стать причиной ОНМК только ишемического генеза! Мультифакториальность этиологии значительно затрудняет диагностический поиск, особенно на острейшем и остром этапах болезни, однако проводить его необходимо, поскольку установление источника церебральной сосудистой катастрофы определяет направление медикаментозной коррекции и прогноз на рецидивирование ОНМК.

По зарубежным данным в этой группе пациентов около 20% ишемических инсультов даже после проведения тщательного диагностического поиска остаются этиологически неясными. В России же, как показывают немногочисленные публикации, этот показатель достигает 65-70%, что значительно затрудняет выявление пациентов с такой патологией и препятствует формированию декретированных групп больных для проведения первичной профилактики болезни в молодом возрасте.

Группой этиологических факторов, роль которых в генезе ишемических вариантов ОНМК несомненна, являются

болезни обмена и клеточного метаболизма, к которым относят гипергомоцистеинемию, дефицит α-галактозилгидролазы (болезнь Фабри) и MELAS-синдром.

Многие зарубежные эпидемиологические исследования подтвердили, что независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого возраста и детей является **гипергомоцистеинемия**, при которой отмечена сильная прямая связь между уровнем гомоцистеина и риском развития ОНМК. В Дании изучали 207 пациентов с ишемическими инсультами, и в 16% случаев была выявлена гипергомоцистеинемия. В Фремингемском проспективном исследовании показано статистически значимое увеличение частоты стенозов сонной артерии при уровне гомоцистеина свыше 14,4 мкмоль/л (при этом одновременно была снижена концентрация фолиевой кислоты и пиридоксина фосфата). Эти сведения подтверждены целым рядом данных, которые зафиксировали, что у впервые перенесших ишемический инсульт пациентов молодого возраста, уровень гомоцистеина в плазме достоверно выше, чем в контрольной группе (13,7 ммоль/л и 10,8 ммоль/л соответственно, $p < 0,001$). Использование регрессион-

ной модели анализа данных позволило установить, что возрастание уровня гомоцистеина на каждый 1 ммоль/л приводило к увеличению риска развития инсульта на 5,17.

В норме гомоцистеин восстанавливается до метионина через реакцию реметилирования, которая обеспечивает цикл передачи метильной группы в многочисленных реакциях метаболизма в клетках. Гипергомоцистеинемия становится результатом врожденно или наследственно сниженной активности ферментов цикла реметилирования. Одними из основных генов, контролирующих обмен метионина, являются MTHFR (кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу) и MTRR (ответственный за адекватную работу гомоцистеинметилтрансферазредуктазы); витамины B6, B12 и фолиевая кислота являются коэнзимами этих ферментов. В настоящее время изучены патологические варианты аллелей, ассоциированные с гипергомоцистеинемией и цереброваскулярными нарушениями – это MTHFR 677C>T, MTHFR 1298 A>C и MTRR 66A>G. Так, у пациентов в возрасте 5 месяцев – 15 лет, перенесших ишемический инсульт, уровень гомоцистеина был повышен у 66%, все они оказались носителями гетеро/гомозиготных полиморфизмов

МТНFR и/или МTRR (Зыков В.П., 2008). У жителей Алтайского края, перенесших ишемический инсульт в возрасте 17-45 лет и имеющих тромбофильное состояние, в 41,3% уровень гомоцистеина был зафиксирован как высокий, у 50% больных выявлен аллельный полиморфизм по МТНFR, причем в 37,5% в виде гомозиготного носительства, а у 41,7% в виде комбинации с полиморфизмом гена PAI-I (Коллектив авторов, 2009г).

Гипергомоцистеинемия реализуется в ишемию нервной ткани следующим образом. Повышенные концентрации гомоцистеина могут приводить к гиперпродукции тромбосана, угнетению синтеза тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты протеин С и S. Считается, что гомоцистеин ингибирует несколько антикоагулянтных механизмов, в результате чего даже умеренное

его повышение может способствовать как гиперкоагуляции, так и гиперагрегации тромбоцитов, что приводит к возрастанию риска артериальных и венозных тромбозов в 2,5-4 раза.

Показано, что введение в рацион зерновых продуктов, обогащенных фолиевой кислотой, привело к снижению уровня смертности от инсульта. Метаанализ выявил, что дополнительное употребление в пищу фолиевой кислоты также может снижать риск развития инсульта. Более выраженное снижение риска наблюдалось при увеличении периода постоянного приема фолиевой кислоты, что сопровождается большим снижением уровня гомоцистеина.

В настоящее время выработаны рекомендации по первичной и вторичной профилактике ОНМК у детей и пациентов молодого возраста с доказанной гипергомоцистеинемией (табл. 1).

Таблица 1

Возрастные дозировки фолиевой кислоты и витаминов у детей с гипергомоцистеинемией и кардио-, цереброваскулярной патологией
(Child Neurology Society Ad Hoc Committee on Stroke in Children, 2005)

Возраст пациента	До 3 лет	До 6 лет	До 10 лет	Старше 10 лет
Фолиевая кислота	25-100мкг/сут	75-400мкг/сут	100-400мкг/сут	150-400мкг/сут
Витамин В6	1,0 мг/сут	2,0 мг/сут	2,0 мг/сут	4,0 мг/сут
Витамин В12	100-300мкг/сут	100-300 мкг/сут	300 мкг/сут	300 мкг/сут
Витамин Е	50-800 МЕ	50-800 МЕ	50-800 МЕ	50-800 МЕ
Витамин К	10 мкг/сут	20 мкг/сут	30 мкг/сут	55-65 мкг/сут

Вероятно, исследование уровня гомоцистеина, мутаций в генах MTHFR и MTRR должны стать неотъемлемым компонентом комплекса обследования лиц молодого возраста, перенесших ишемический инсульт. Выявление у пациентов из групп риска умеренной гипергомоцистеинемии и/или гетерозиготной недостаточности ферментов, трансформирующих гомоцистеин в метионин, должны неизбежно приводить к коррекции нутриентов, в том числе таких как фолиевая кислота, B6, B12 и др.

Болезнь Фабри занимает второе место по частоте после болезни Гоше среди лизосомальной патологии (1 случай на 40000 мужского населения, в общей популяции 1:117 000). Наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, то есть отсутствует передача признака от отца к сыну, при этом все дочери больного отца будут носителями патологического рецессивного гена, хотя клинически у них заболевание не проявится, или будут стертые проявления болезни.

В настоящее время болезнь Фабри относят к группе лизосомальных болезней накопления, связанных с наследственно обусловленным дефектом лизосомального фермента (α -галактозилгидролазы), вследствие

которого в лизосомах эндотелия кровеносных сосудов накапливаются гликофинголипиды. Просвет сосудов облитерирует вплоть до полной окклюзии, в результате чего происходит замедление и полное прекращение кровотока. Такие процессы фиксируют в периневрии периферических нервов, головном мозге, почках, сердце, печени, селезенке, поджелудочной железе, в коже, простате, во всех типах мышечной ткани. Инсульт при данной патологии, вероятно, вызван прогрессивным накоплением сфинголипидов в мозговых сосудах, изменениями локального паттерна мозгового кровотока, нарушением сосудистой функции и развитием эндотелиальной васкулопатии. Полисистемность поражения и разнообразие клинической симптоматики существенно затрудняет нозологическую диагностику, особенно на ранних этапах болезни. Именно цереброваскулярные катастрофы, инфаркты миокарда и почечная недостаточность ограничивают продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри - большинство из них умирают после 40 лет.

При болезни Фабри ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки отмечаются в 27% случаев. По данным исследований Mehta и Ginsberg

(2005), наиболее ранние транзиторные ишемические атаки были зафиксированы у пациента в возрасте 12 лет. Средний возраст развития цереброваскулярной патологии при болезни Фабри составляет 33,8 у мужчин и 40,3 года у женщин, а частота летальных исходов у этих пациентов достигает 55%. Группой исследователей был проведен скрининг 721 пациента в возрасте 18-55 лет, страдающих криптогенным инсультом, на наличие болезни Фабри (оценивалась активность α -галактозидазы, а также присутствие мутации гена α -GAL) - болезнь была диагностирована у 4,9% мужчин и 2,4% женщин. Наиболее часто инфаркты локализовались в вертебробазилярном бассейне и коррелировали с сосудистыми изменениями (долихоэктатическая патология выявлена у 42,9%).

Лабораторные методы исследования становятся определяющими при постановке диагноза. У больных регистрируют крайне низкие показатели активности лизосомального фермента α -галактозидазы в лейкоцитах периферической крови (норма $55,2 \pm 12,7$), плазме крови (норма 24 нмоль/ч/мг белка). Пренатальная диагностика для семей имеющих отягощенный анамнез по болезни

Фабри включает оценку активности α -галактозидазы А в культуре фибробластоподобных клеток амниотической жидкости. Наконец, в нашей стране доступен молекулярно-генетический анализ – выявление мутации дефектного гена (Центр молекулярной диагностики, г. Москва).

Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды) занимает одно из ведущих мест в рейтинге причин ОНМК в молодом и детском возрасте. Показано, что в 17% случаев именно инсульты выступают в качестве манифестных проявлений синдрома MELAS, в дальнейшем же их регистрируют с частотой 99% и относят к кардинальным симптомам развернутой стадии болезни наряду с миопатическим симптомокомплексом, феноменом «рваных» красных волокон и лактатацидозом (Hirano M., Pavlakis S.G., 1994).

Патогенез синдрома MELAS связан с вариабельными точковыми мутациями митохондриальной ДНК, что приводит к недостаточному синтезу рибосомальной РНК и прогрессирующему нарастающему дефициту продукции митохондриальной дыхательной цепи. Накопление критического количества мутантной митохондриальной ДНК (фенотипически

значимым полагают более 89%), острая недостаточность энергетических субстратов в совокупности с повышенной концентрацией продуктов патологического обмена дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот лежат в основе инсультов у таких пациентов, которые предлагают называть метаболическими. При проведении нейровизуализации очаги инфарктов обнаруживают в области больших полушарий (до 80%), реже - в подкорковых ганглиях и мозжечке.

При подозрении на синдром MELAS у больных исследуют биоптат мышц, уровень ацидоза и лактата в крови и цереброспинальной жидкости, показано молекулярно-генетическое исследование для выявления наиболее частой мутации 3243 A>G митохондриальной ДНК.

В заключение необходимо отметить, что особенности течения ОНМК у детей и лиц молодого возраста свидетельствует о междисциплинарности этого вопроса, необходимости концентрации усилий многих специалистов - неврологов, нейрохирургов, генетиков,

гематологов, ревматологов и пр. Мнение исследователей единодушно - в настоящее время необходимо формировать группы риска по развитию инсульта у детей и лиц молодого возраста на основании анамнестических сведений, тщательного обследования пациентов и субклинических проявлений болезни.

Следует подчеркнуть, что генетические факторы риска ишемического инсульта играют существенную роль в его этиологии, особенно у лиц молодого возраста. Это расширяет существующие представления о гетерогенности ишемического инсульта и еще раз свидетельствует о его неоднородности по механизмам и причинам возникновения. Обнаружение биохимических или генетических маркеров болезней обмена и связанных с ними тромбофильных состояний позволяет значительно повысить возможности адекватного патогенетического лечения, первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения, прежде всего, у лиц молодого возраста.

Список литературы

1. Диагностика и лечение инсульта у детей: Учебное пособие, изд. 2е переработанное / Авторский коллектив. - М.: РКИ Соверо пресс, 2008. – 73с.
2. Зыков В.П., Черкасов В.Г., Степанищев И.Л., Комарова И.Б., Семенова О.И. Популяционное исследование церебрального инсульта у детей в Москве // Альманах клинической медицины. - Том VIII. Часть 3. - Москва, 2005. - С.5 – 9.

3. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н. Генетическая предрасположенность к инсульту: анализ мутаций в генах тромбофилических факторов // Мед. генетика, 2005. - №4. – с. 190-192.
4. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Мутация Р1173L в гене метионинсинтетазы (MTRR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста //Атмосфера. Нервные болезни, 2004. - № 4. - С. 33 – 35.
5. Калашникова Л.А., Патрушев Л.И. Коваленко Т.Ф. и др. Ишемический инсульт в молодом возрасте и мутации в генах фактора V (мутация Лейдена), протромбина и 5, 10 метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2003 г. - №9. - С. 116.
6. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния // Клиническая фармакология и терапия, 2003. - №12. - С.74 – 79;
7. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина. – М.: Медицина, 2001. – 432с.
8. Непомнящих Г. И., Соболева М. К., Айдагулова С. В. Патогистологическое и ультраструктурное исследование системной васкулопатии (Болезнь Фабри) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2002. - Т.135, №2. - С. 231-234.
9. Новиков П. В. Болезнь Фабри у детей: критерии диагностики и новые технологии лечения. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Научно-практический журнал, 2006. - Т.51, №2. - С. 32-35.
10. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии: методическое пособие для врачей / Под редакцией Момота А.П. - Барнаул, 2009. – 58с.
11. Роач Е.С., Биллер Дж. Сосудистые заболевания головного мозга и спинного мозга у детей и молодых взрослых // Новости медицины и фармации. – 2008. - №260. – С. 7-23.
12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Под ред. В.С. Савельева, Е.И. Чазова, Е.И. Гусева, А.И. Кириенко. – М.: Медиа Сфера, 2010. – 55с.
13. Соболева М. К., Соболева Е. Г., Непомнящих Г. И., и др. Болезнь Фабри в практике врача-педиатра. // Журнал им. Сперанского Г. Н. Педиатрия, 2002. - №1. - С. 78-83.
14. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. - М., 2002. - 48 с.
15. Чучин М.Ю., Ширеторова Д.И. Метаболический инсульт в детском возрасте // Педиатрия, 2002. — №4. — С. 19-23.
16. Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998 // Neurology. 2002; Vol. 59: 34-39.
17. Ganesan V, Prengler M, McShane M, Wade A, Kirkham F. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. Annals of Neurology. 2003; 53: 167–173.
18. Launthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children: The coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology. 2000; Vol. 54: 371-378.
19. Lynch J.K., Hirtz D.G., DeVeber G., Nelson K.B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on Perinatal and Childhood Stroke. Pediatrics. 2002; Vol. 109, January: 1.
20. Lynch JK. Cerebrovascular disorders in children. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004 Mar; 4(2): 129-138.
21. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood 1999; 94: 3678–3682.
22. Welsh G., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N. Engl. G. Med., 1998 – V.338, p. 1042 – 1050.
23. Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young «Management of Stroke in Infants and Children. A

- Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young» Stroke. 2008; 39: 2644-2691.
24. Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко. Инсульт у пациентов молодого возраста. [Электронный ресурс] // Практическая ангиология, 2008, № 2(21). URL: <http://angio.health-ua.com/article/300.html> (дата обращения: 13.11.2010).
 25. Болезнь Фабри. [Сайт]. URL: http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=843 (дата обращения: 13.11.2010).
 26. Мурашко Н.К., Кравчун П.П. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых событий. // «Здоровье Украины». [Электронный ресурс] // URL: <http://www.health-ua.org/article/health/3576.html> (дата обращения: 16.11.2010).
 27. Болезнь Фабри. [Сайт]. URL: <http://www.mps-russia.org> (дата обращения: 18.11.2010).
 28. Болезнь Фабри. [Сайт]. URL: <http://www.mma.ru/directory/2000/2/60> (дата обращения: 18.11.2010).
 29. Шнайдер Н.А. Детский инсульт. [Сайт]. URL: <http://www.myscaner.ru/text/cat/strok9.htm> (дата обращения: 18.11.2010).
 30. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему. [Электронный ресурс] // «Здоровье ребенка». 2006, № 2(2). URL: <http://www.pediatric.mif-ua.com/archive/issue-922/article-961/print.html> (дата обращения: 18.11.2010).
 31. Инсульт в детском возрасте. [Сайт]. URL: <http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=9095> (дата обращения: 13.11.2010).

Гусев Вадим Венальевич, к.м.н., зав. неврологическим отделением ЦГКБ № 23 г. Екатеринбург, ул. Ст. Большевиков, 7, e-mail: gusev_vadim@inbox.ru

Дата поступления статьи: 03.12.2010

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**Ковтун О.П., Невмержицкая К.С., Смолкин А.Д., Молдованов А.В.**

*Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию*

Рассеянный склероз – хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы. Благодаря успехам молекулярной иммунологии выяснено, что в основе патогенеза рассеянного склероза лежит иммунопатологический механизм, опосредованный CD4+ клетками. Понимание этого аспекта современным неврологом-клиницистом позволяет правильно интерпретировать данные иммунного статуса пациента в разные периоды развития заболевания для выбора терапевтической тактики.

Ключевые слова: рассеянный склероз, иммунокомпетентные клетки, цитокины.

IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Kovtun O.P., Nevmerzhitskaya K.S., Smolkin A.D., Moldovanov A.V.

*State educational institution of higher education "Urals State Medical Academy", Federal Agency
for Health and Social Development*

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system. Owing to recent advances in molecular immunology it is clarified that the basis of pathogenesis of this disorder is a mechanism mediated by CD4+ cells. Comprehension of this mechanism by clinicians is significant to interpret immunological data in the course of disease for treatment strategies choice.

Keywords: multiple sclerosis, immune cells, cytokines.

Рассеянный склероз (РС) - хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся многоочаговостью поражения центральной нервной системы (ЦНС), вариабельностью неврологических симптомов, началом болезни у лиц молодого возраста. [14]. Благодаря современным научным исследованиям в настоящее время становится общепринятым мнение, что РС – заболевание с мультифакториальной этиологией [4,6,19]. Выяснено существование наследственной

предрасположенности к этому заболеванию, представляющей собой комплекс генов, контролирующих особенности иммунного реагирования и метаболизма в совокупности с вариантами строения белков и липидов мозговой ткани. Провоцирующими и поддерживающими заболевание считаются внешнесредовые факторы, наиболее значимыми из которых являются вирусные инфекции, стресс, географические факторы, некоторые интоксикации [14,21].

Исследования на модели рассеянного склероза экспериментальном аллергическом энцефалите, а так же патоморфологические данные очагов демиелинизации в ЦНС больных позволили объяснить многие аспекты патогенеза РС, а так же обосновать эффективность применения иммуномодулирующей терапии этого заболевания [20].

В основе развития рассеянного склероза лежит аутоиммунный процесс, приводящий к воспалению, демиелинизации, на поздних этапах сменяющейся дегенеративными изменениями нервных волокон [17,19]. Отмечено, что нейродегенерация может протекать и параллельно развитию аутоиммунного воспаления [2,14]. Необходимым условием запуска иммунопатологического процесса является активация аутореактивных Т-лимфоцитов (CD4+) на периферии специфическими антигенами (микроорганизмы, собственные антигены и пр.), которые представляются антиген-презентирующими клетками (АПК) [1,6]. В последнее время большее значение придается дендритным клеткам как антиген-презентирующим и активирующим Т-клетки антигенами путем молекулярной мимикрии [14,21]. Кроме того, в первичной активации CD4+, а так же в их дальнейшей

дифференцировке, определяющей направление иммунного ответа, играет роль экспрессия тех или иных цитокинов [5,8].

Цитокины - это низкомолекулярные белки, вырабатываемые иммунокомпетентными клетками, обеспечивающие межклеточные взаимодействия при реализации иммунного ответа. Активированные антигеном, цитокины связываются на клетках-мишенях со своим специфичным рецептором и передают информацию от одной клетки к другой. Сила воздействия цитокина определяется уровнем его выработки, величиной экспрессии рецептора и модулирующим влиянием других цитокинов [4]. Ведущую роль в развитии и регуляции характерного для рассеянного склероза аутоиммунного ответа играют цитокины, вырабатываемые Т-хелперами (Тх) и макрофагами. Цитокины, синтезируемые Тх 1 типа (Тх1), активируют клеточные иммунные реакции и играют роль в запуске патологического процесса при РС [4,8,17,21]. К ним относят интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-2, интерферон-гамма (ИФН-гамма), фактор некроза опухолей (ФНО) и пр. Тх 2 типа (Тх2) продуцируют цитокины, стимулирующие гуморальный иммунитет, и включающие ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13. Выделяют

клетки субпопуляции Th0, способные вырабатывать цитокины обоих типов и являющиеся предшественниками Th1 и Th2 типов [14]. Дифференцировка активированных Th0 в определенном направлении определяется средой, создаваемой АПК и другими клетками иммунной системы, способными синтезировать цитокины. Так, дифференцировка Th0 в Th1 типа происходит в присутствии ИЛ-12, который регулирует выработку ИФН-гамма, ингибирующего пролиферацию Th2 клеток. А для Th 2 типа основным дифференцировочным агентом является ИЛ-4, так же при участии ИЛ-10 и ИФН-бета [4,14]. При рассеянном склерозе имеет место усиленная дифференцировка Th1 лимфоцитов [14,21].

Активированные Т-клетки сами становятся источниками провоспалительных цитокинов, таких, как ИФН-гамма, ФНО-альфа, ИЛ-1, и проникают в ЦНС через нарушенный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем адгезии к стенке сосуда, диапедеза и миграции в периваскулярное пространство. Указанные цитокины повышают экспрессию молекул адгезии различных классов, находящихся на стенке эндотелия сосудов ЦНС, а также ухудшают контакты между эндотели-

альными клетками, что обеспечивает беспрепятственное проникновение иммунокомпетентных клеток через ГЭБ, где направление их миграции определяется хемокинами [18].

Попадая в ЦНС, сенсibilизированные Т-хелперы повторно активируются аутоантигенами. Антиген-презентирующими клетками на ранних этапах становятся макрофаги. Т-клеточный ответ при РС реализуется на многие белки, которые предложено называть энцефалитогенные пептиды [14]. При определенных условиях (структурные мутации их генов, посттрансляционные изменения) повышается их иммуногенность, что инициирует иммунопатологические реакции в ЦНС. Наиболее изученными белками являются модификации основного белка миелина (ОБМ), протеолипидного протеина (ПЛП) и миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (МОГ) [6,8]. К претендентам на роль энцефалитогенных пептидов можно отнести миелин-ассоциированный гликопротеин, галактоцереброзиды, олигодендроцитарный специфический протеин и др. Гиперактивация Т-клеток сопровождается снижением их элиминации вследствие ингибирования их апоптоза, имеющего место при РС, что поддержи-

вает хронизацию иммунопатологического процесса [14].

Синтезируемые провоспалительные цитокины в очаге миграции Т-хелперов могут оказывать прямое повреждающее действие на миелин, способствуя его фагоцитозу макрофагами. Но наиболее значимым является привлечение других клеток иммунной системы и микроглии, нарастание воспалительных медиаторов (продуктов перекисного окисления липидов, цитокинов), что, в конечном счете, ведет к вторичному повреждению ГЭБ, увеличению экспрессии молекул адгезии, клеточной инфильтрации ткани. Привлеченные плазматические клетки продуцируют антитела к нейропептидам и липидам, оказывая свое повреждающее действие посредством прямого связывания с антигеном, а так же путем активации различных компонентов комплемента, что приводит к протеолизу белков миелина и олигодендроцитов. Дальнейшее повреждающее действие, наносимое продуктами свободнорадикального окисления, накоплением оксида азота в микроглии, протеолитическими ферментами, носит цитотоксический характер и приводит к дегенерации нервного волокна [2, 17].

Несмотря на универсальность развития иммунопатологического

процесса с участием аутоактивированных Т-клеток, существует генетически детерминированные различия процесса демиелинизации, различающиеся у индивидов и характеризующиеся преимущественным вовлечением тех или иных звеньев патогенеза. Первый тип демиелинизации носит название макрофаг-ассоциированный, при котором синтезируемые макрофагами и астроцитами провоспалительные цитокины и продукты свободнорадикального окисления являются основными повреждающими факторами. При втором типе, антителоиндуцируемом, важнейшим фактором развития демиелинизации является энцефалитогенный пептид МОГ, анти-МОГ-антитела и активация системы комплемента. Дистальная олигодендроглиопатия - третий тип демиелинизации - характеризуется дистрофией олигодендроцитов и признаками их апоптоза. Самый редкий тип – четвертый, называемый первичная олигодендроцитарная дегенерация, характеризуется гибелью олигодендроцитов неапоптотическим путем, вследствие наследственного метаболического дефекта миелин-образующих клеток [15].

По причинам, не вполне уточненным в настоящее время, после эпизода

воспалительной демиелинизации (дебюта или обострения) наступает стадия ремиссии. Ведущий механизм реализации ремиссии не выяснен, но имеют место следующие процессы. Во-первых, исчезновение провоцирующих факторов обострения способствует снижению первичной системной активации лимфоцитов. Клетки, находящиеся в бляшке РС, в определенные периоды имеют способность синтезировать нейротрофические факторы, участвовать в ремиелинизации и механически отграничивать очаг воспаления. На стадии затухающего обострения повышается системная продукция противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор-бета (ТРФ-бета) [14,16].

Для установления достоверного диагноза рассеянного склероза необходим анализ совокупности клинических и анамнестических данных, результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга и нейрофизиологических паттернов [15]. Современные диагностические критерии не подразумевают изолированное исследование иммунологических параметров, поскольку они не являются высокоспецифическими и некоторые из

них могут обнаруживаться при других аутоиммунных заболеваниях [13,15]. Однако при уже установленном диагнозе исследование иммунологического фенотипа обусловлено следующими данными:

- Системный анализ иммунных реакций позволяет уточнить степень активности иммунопатологического процесса, верифицировать обострение и ремиссию;
- Адекватный иммунологический мониторинг обеспечивает своевременное выявление иммунологических нарушений, предшествующих клиническим;
- Выявление сопутствующих иммунодефицитных состояний;
- Диагностированная различная экспрессия цитокинов предопределяет эффективность иммуномодулирующей терапии
- Возможность комплексной оценки эффективности патогенетической терапии в совокупности с клиническими и МРТ-критериями.

Наиболее информативными показателями для оценки указанных параметров являются исследование субпопуляций лимфоцитов в периферической крови с измерением их активности, оценка показателей

гуморального иммунитета и определение цитокинового статуса [3,5,8,11,16].

Исследование субпопуляций лимфоцитов проводится с помощью метода проточной цитометрии, непрямой иммунофлюоресценции, лимфотоксического теста. Для выполнения этих методов необходимы моноклональные антитела к дифференцировочным антигенам Т-лимфоцитов. С помощью поверхностных антигенных маркеров можно определить популяцию и субпопуляцию клеток, стадию их дифференцировки и активации. Наиболее доступный метод иммунофлюоресценции основан на способности моноантител фиксироваться на поверхности жизнеспособных клеток и позволяет выявить специфические антигенные детерминанты: CD3+, CD4+, CD8+ и др. Многими авторами отмечено снижение уровня CD3+ (зрелых лимфоцитов) при обострении рассеянного склероза и нормализация их уровня во время ремиссии [12,16]. Но наиболее характерным в период обострения заболевания считается повышение уровня CD4+ и снижение CD8+, а также увеличение показателя, демонстрирующего отношение CD4+/CD8+ [16,21]. В последнее время показано увеличение содержания Т-reg – регуляторных клеток, экспрессирую-

щих рецептор CD25 к ИЛ-2, особенно в начале развития заболевания [4,12]. Эти клетки относят к субпопуляции Т-хелперов, они обладают супрессорным влиянием на Тх1, опосредованно подавляя воспалительный ответ при аутоиммунных заболеваниях. Лимфоциты HLA-DR+ так же повышаются, но в большей степени у больных с небольшим стажем болезни. Содержание клеток с фенотипом CD95+, т.е. готовых к апоптозу, снижено [12]. Методом проточной цитометрии при обострении рассеянного склероза обнаруживаются признаки преобладания Тх1 иммунного ответа - увеличено содержание Тх1 клеток, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CCR5 и CXCR3, и снижение Тх2 лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4 [21].

Исследование функционального состояния лимфоцитов в острый период болезни характеризуется снижением супрессорной активности и повышением пролиферативной активности в ответ на митогены в тестах бласттрансформации лимфоцитов [16].

Состояние фагоцитарного звена оценивается путем использования теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), основанного на способности восстановления поглощенного фагоцитом растворимого

красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформазан под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФ-Н-оксидазной реакции. Фагоцитарная активность нейтрофилов при обострении РС в НСТ-тесте демонстрирует снижение резервного коэффициента, свидетельствующего об угнетении потенциальных ресурсов фагоцитоза в условиях стимуляции внутриклеточного метаболизма при рассеянном склерозе [11].

В дебюте и периоды обострения заболевания выявляется гиперчувствительность лимфоцитов к аутоантигенам мозговой ткани, обнаруживаемая в реакции торможения адгезии лимфоцитов (РТАЛ). РТАЛ основана на прекращении адгезии сенсibilизированных лейкоцитов к пластиковым поверхностям в присутствии специфических антигенов. Индекс адгезии (ИА) рассчитывается как отношение среднего числа прилипших клеток в опытных лунках (содержащих раствор антигена) к таковому в контрольных лунках. Индекс менее 0,7 расценивается как положительная реакция, индекс более 1,33 – как слабopоложительная. Наибольшая степень сенсibilизации отмечается к ОБМ, в меньшей степени к белку S-100, галактоцеребозиду [7,11].

Изменение гуморального звена иммунитета имеет следующие характеристики. Содержание CD22+ (В лимфоцитов) может быть снижено или находится в пределах нормы [11,12]. В сыворотке крови наблюдается дисиммуноглобулинемия – снижение содержания IgG, IgA и повышение концентрации IgM [9,11]. Наряду с этими изменениями имеет место увеличение содержания иммунных комплексов, особенно с удлинением времени заболевания. Нарушение В-клеточной толерантности и активацию В-клеток отражают так же олигokлональные Ig и наличие свободных легких цепей Ig в ликворе больных. Выявление олигokлональных групп IgG в ликворе не является специфичным для РС тестом. В то же время, около 5% больных с клинически достоверным РС могут не иметь олигokлональные группы IgG в ликворе, а специфичность олигokлональных Ig может меняться по мере развития заболевания [15,16].

Исследование цитокинового статуса является наиболее информативным методом оценки активности РС [8,14]. Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях или в естественных жидкостях (так, в случае

РС исследуют уровень цитокинов в бляшках или ликворе, при невозможности забора материала в активированных мононуклеарах периферической крови). Анализ экспрессии цитокина проводится на основании содержания матричной РНК методами генной диагностики или по концентрации самого белка путем иммуноферментного анализа.

Еще до возникновения клинического обострения отмечается увеличение продукции ИЛ-12 и ИФН-гамма активированными мононуклеарами периферической крови (МПК), что отражает значимость этих цитокинов в инициальных стадиях запуска иммунопатологического процесса. Затем закономерно увеличивается выработка ФНО [8,16]. В активную стадию обострения присоединяется усиленный синтез других провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15 [14,21]. Некоторыми авторам показано увеличение содержания ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотке и ликворе больных [16]. Выход из обострения характеризуется увеличением содержания ИЛ-4, ИЛ-10, ТРФ-бета, хотя уровни провоспалительных цитокинов остаются повышенными по сравнению со здоровыми пациентами [8,10]. Интерфероновый статус также претерпевает значительные

изменения в различные периоды заболевания. В период обострения обнаруживается значительное повышение сывороточного интерферона, снижение ИФН-альфа и повышение ИФН-гамма. В дальнейшем, при стабилизации состояния на фоне относительной ригидности напряженности уровня сывороточного интерферона определялось значительное уменьшение степени индукции гамма-интерферона [11].

Таким образом, современный взгляд на иммунопатогенез рассеянного склероза позволяет использовать иммунологические показатели для мониторинга активности заболевания, в том числе при использовании иммуномодулирующей терапии.

Список литературы

1. Бойко А.Н, Фаворова О.О. Рассеянный склероз: молекулярные и клеточные механизмы / А.Н Бойко, О.О. Фаворова // Мол биол.- 1995.- № 29.- С 727—749
2. Бойко А.Н., Петров С.В., Нестерова В.А Механизмы развития нейродегенеративного процесса при рассеянном склерозе - нейропротективное влияние препаратов бета-интерферона сегодня и нейротрофические факторы завтра / А.Н.Бойко, С.В.Петров, В.А Нестерова // Журн неврол и психиат. Приложение «Рассеянный склероз».- 2003.- С.83-90.
3. Бринар В.В., Позер Ч.М. Лабораторные методы в диагностике рассеянного склероза / В.В.Бринар, Ч.М. Позер // Журн неврол и психиат Приложение «Рассеянный склероз».- 2002.- С. 7-14.
4. Гусев Е.И. Рассеянный склероз / Е.И.Гусев, А.Н.Бойко, И.Д. Столяров.- М.:Реал Тайм, 2009.-296с.
5. Гусев Е.И., Беляева И.А., Чехонин В.П. Сравнительный клинико-иммунохимический анализ ремиттирующего и вторично-прогрессирующего течения рассеянного склероза. / Е.И.Гусев, И.А.Беляева, В.П. Чехонин// Журн неврол и психиат.- 2000.- №6.- С. 51-57
6. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза. / И.А.Завалишин, М.Н. Захарова //Журн неврол и психиат.- 2003.-№ 103.-С. 2: 10—17.
7. Карлова И.З. Клинико-иммунологические особенности оптического неврита при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1995.-115 с.
8. Кулакова О.Г.,Бойко А.Н., Сланова А.В.Комплексный анализ функционального состояния иммунной системы у больных рссеянным склерозом на различных стадиях патологического процесса. / О.Г.Кулакова, А.Н.Бойко, А.В Сланова // Иммунология.- 2003.- №2.-С. 80
9. Нероев В. В., Карлова И. З., А. Н. Бойко Клинические особенности течения оптического неврита и изменения локального иммунного ответа у больных рассеянным склерозом / В. В. Нероев И. З. Карлова А. Н. Бойко // Журн неврол и психиат.- 2004.- №9.- С.24-26
10. Нестерова В.А., Бойко А.Н., Сланова А.В. Клинико-иммунологические особенности «мягкого» течения рассеянного склероза. / В.А. Нестерова, А.Н.Бойко, А.В. Сланова // Организация специализированной медицинской помощи больным рассеянным склерозом.- Томск: Полимаг, 2003.- С.84-85.
11. Никифорова И.Г. Особенности взаимосвязи нейроиммунологических нарушений и демиелинизирующего поражения при рассеянном склерозе: дисс...канд. / Никифорова Ирина Григорьевна; Российская академия наук. Институт мозга человека.- СПб., 2003.- 230 с.
12. Орлова Ю. Ю., Алифирова В. М., Чердынцева Н. В. Результаты трехлетнего клинико-иммунологического наблюдения за больными рассеянным склерозом, получающими копаксон / Ю. Ю. Орлова В. М. Алифирова Н. В. Чердынцева // Журн. неврол. и психиат..- 2005.- №5.- С.12-14
13. Пизова Н. В. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и системных васкулитов / Н. В.Пизова // Журн неврол и психиат.- 2004.- №10.- С.27-30
14. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко.- М.:Миклош, 2004.- 540с.
15. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы. / Под ред. Томпсона А.Д. ; пер с англ . Н.А.Тотолян.- СПб.:Политехника, 2001.- 235с.
16. Столяров И.Д., Осетрова Б.А. Рассеянный склероз. / И.Д.Столяров, Б.А. Осетрова.- СПб.:Политехника,2002.- 315с.
17. Bruck W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. // J Neurol.- 2005.-№ 252.- P. 3-9

18. Hemmer B., Cepok S., Zhou D., Sommer N. Multiple sclerosis - a coordinated immune attack across the blood brain barrier. //Curr Neurovasc Res.- 2004.-№ 1.- P. 141-150.
19. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. //Clin Neurol Neurosurg.- 2002.- № 104.-P. 168-171
20. Martin R. Immunological aspects of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis and their application for new therapeutic strategies. // J Neural Transm. Suppl .- 1997.-№ 49.- P. 53—67
21. Matsui M. Multiple sclerosis immunology for clinicians //Neurology Asia.- 2008.-№13.-P. 195 – 198

Невмержицкая Кристина Сергеевна, асс. кафедры детской неврологии и неонатологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 650013, г. Екатеринбург, ул Репина д. 3, e-mail: nks16@list.ru

Дата поступления статьи: 15.12.2010

КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕРЕД ПРЕДСТОЯЩЕЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИЕЙ

Михайлов А.Е., Кузнецова Н.Л., Блохина С.И.

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России

ГУЗ СО Детская клиническая больница восстановительного лечения Научно-практический центр «Бонум»

Выдвинута гипотеза о том, что дезинтеграция является следствием, имеющихся в организме пациентов нарушений периферического кровотока, вегетативного дисбаланса и изменений костной ткани. Для подтверждения данной гипотезы у 5 пациентов с общей соматической патологией выполнены объективные исследования.

Установлена идентичность и однонаправленность патологических изменений. На основании выдвинутой и подтвержденной гипотезы предложен комплексный подход к лечению пациентов данного профиля.

Ключевые слова: дентальная имплантация, вегетативный профиль, криохирургическая коррекция.

CORRECTI ON OF VEGETATI VE I NFRI NGEMENTS AND PERI PHERAL BLOOD-GROOVE AT PATI ENTS WI TH THE GENERAL SOMATI C PATHOLOGY BEFORE COMI NG DENTAL I MPLANTATI ON

Mikhajlov A.E., Kuznetsova N.L., Blokhina S.I.

Federal State Institution "V.D. Chaklin Ural Scientific Research Institute for Traumatology and Orthopedics", Russian Ministry of Public Health and Social Development, Sverdlovsk Region State Health Care Institution Children's Hospital and Clinics for Medical Rehabilitation Scientific and Practical Centre "Bonum"

The hypothesis that decomposition is a consequence, patients of infringements of a peripheral blood-groove available in an organism, a vegetative disbalance and changes of a bone fabric is put forward. For acknowledgement of the given hypothesis at 5 patients with the general somatic pathology objective researches are executed. Identity and an one-orientation of pathological changes is established. On the basis of the put forward and confirmed hypothesis the complex approach to treatment of patients of the given profile is offered.

Keywords: a dental implantation, a vegetative profile, cryosurgicalcorrection.

Актуальность проблемы. Основой имплантологии является представление о реакции организма на введение имплантатов и знание вопросов регенерации [1]. В последнее время метод дентальной имплантации в стоматологии занял уверенную позицию в структуре оказания стоматологической помощи [2]. Применение имплантатов позволяет увеличить

возможности ортопедического лечения при восстановлении частичных и полных дефектов зубных рядов. Несмотря на большое количество литературы по имплантологии, большинство вышедших в свет изданий либо освещают особенности хирургических этапов, либо посвящены каким-либо конкретным системам имплантатов. Вопросам анализа осложнений в период репаративной регенерации костной ткани после установки дентальных имплантатов, посвящены единичные исследования [3]. Проблема коррекции нарушений, приводящих к дезинтеграции имплантатов, на сегодняшний день изучена недостаточно.

Исследованию предшествовала гипотеза о том, что о том, что дезинтеграция является следствием, имеющихся в организме пациентов нарушений периферического кровотока, вегетативного дисбаланса и изменений костной ткани. Для подтверждения данной гипотезы у 5 пациентов с общей соматической патологией выполнены объективные исследования.

Целью исследования Оптимизация результатов лечения пациентов с частичной адентией с использованием имплантатов путем применения общих и местных криологических методов.

Материалы и методы. В исследование включены 5 человек с предварительным криологическим воздействием, у которых были установлены цилиндрические титановые имплантаты (ЦТИ). Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее реовазографию, капилляроскопию, кардиоинтервалографию, рентгенографию, денситометрию.

Для диагностики патологии костной ткани пародонта использовалась ортопантомограмма, полученная на аппарате «Orthopantomograph OP 100».

Реоэнцефалография (РЭГ) проведена на отечественном реографе РГ4-5Ц-«Кредо» и РС «Pentium-I» по тетраполярной методике с оценкой визуальных показателей реовазограммы по реографическому индексу (RU), коэффициенту асимметрии (КА), углу наклона реографической кривой к изолинии (α), приросту пульсового кровенаполнения после приема нитроглицерина (КНд и КНс), форме реограммы. Расчет осуществлен по стандартной методике (Фишкин В.И., 1981).

Анализ капилляроскопических данных проводился по общепринятой методике (Скульский Н.А., 1930; Казначеев В.П., 1975). Оценивался общий капилляроскопический фон,

количество функционирующих капилляров в поле зрения, длина капиллярных петель, ширина просвета артериальной и венозной бранш, характер кровотока, а также капилляроскопическая картина ногтевого ложа по Dejmál (1968).

Исследования ВНС проведены с помощью кардиоинтервалографии (КИГ) на аппарате «Fukuda DENSHI Gardimax FX-326 U» по стандартной методике. С помощью математического анализа сердечного ритма на основании изучения активности синусового узла по последовательности кардиоинтервалов и по вариациям их длительности делали заключение о состоянии системы управления и отдельных ее уровней. Оценку полученных параметров производили по среднеквадратичному отклонению (σ), коэффициенту вариации (V), моде (M_0), амплитуде моды (AM_0), вариационному размаху (ΔX), индексу вегетативного равновесия (ИВР), вегетативному показателю ритма (ВПР), показателю адекватности процессов регуляции (ПАПР), индексу напряжения регуляторных систем (ИН). Высчитывали интегральный показатель в виде суммы условных баллов (от 0 до 10) – показатель активности регуляторных систем (ПАРС). Наряду с клиническим осмотром полости рта для оценки

тканей пародонта использовалось определение пародонтальных индексов: гигиенического (ГИ), папиллярно-маргинально-альвеолярного (РМА), кровоточивости (ИК) и пародонтального (ПИ).

Для выполнения ПКСД был использован криохирургический портативный криокаутер КХ ЗА/Б фирмы «Хирана».

Результаты клинических и других методов исследования обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ «Statgraphics» на персональном компьютере «IBM PC/AT 486». При оценке значимости различий между группами количественных показателей применен критерий Стьюдента. Мерой центральной тенденции данных служило среднее арифметическое (M), мерой рассеяния – среднее квадратичное отклонение (σ) и стандартная ошибка (m). Проводился регрессионный и дискриминантный анализ. Достоверность изменений средних признавалась при вероятности ошибки (p) меньше или равной 0,05.

Результаты исследования. В рамках выдвинутой гипотезы проведен анализ показателей периферического кровотока, включая микроциркуляцию, плотности костной ткани, вегетативного профиля и характера сопутствующей патологии.

В результате исследования установлено, что среди пациентов имелись дефекты зубного ряда с первого по четвертый класс по Кеннеди на верхней и нижней челюстях. Средний возраст пациентов составил 45 лет. Среди них три женщины и два мужчины. Среди сопутствующей патологии обращали на себя внимание наличие вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу, патология щитовидной железы, подагра и сахарный диабет II

типа. С нарастанием тяжести сопутствующей патологии параллельно отмечено увеличение количества отсутствующих зубов и необходимость постановки большего числа имплантатов.

Сопоставление показателей РЭГ с ретроспективным анализом реопародонтографии показало идентичность изменений и единую тенденцию нарушения периферического кровотока (табл. 1).

Таблица 1
Данные реографии пародонта у больных с частичной адентией ($n=10$)

Показатели реографии	Больные с частичной адентией ($n=10$)	Контроль ($n=10$)
	$M \pm m$	$M \pm m$
RUd	$1,8 \pm 0,03^*$	$2,4 \pm 0,02^*$
Ad	$74 \pm 0,5^*$	$78 \pm 0,6^*$
RU _s	$1,5 \pm 0,05^*$	$2,4 \pm 0,02^*$
As	$73 \pm 0,4^*$	$78 \pm 0,6^*$
KA, RU	$0,3 \pm 0,02^*$	0^*

$p < 0,05^*$ Примечание: 1. Знаком * отмечена межгрупповая достоверность показателей. 2. Показатели РЭГ: RU – реоиндекс; KA – коэффициент асимметрии; α – угол наклона реокривой; d – правый, s – левый.

Аналогичные изменения получены при оценке показателей капилляроскопии. Нарушение микроциркуляции до стадии субкомпенсации выявлено у 8 пациента с частичной адентией, до стадии декомпенсации – у 2 больных. В группе контроля нарушений микроциркуляции не выявлено. Исследование периферического кровотока, включая микроциркуляцию, подтвердило различную степень его декомпенсации при частичной адентии,

проявляющиеся ишемией и венозным застоем крови, выраженность которых соответствовала степени тяжести заболевания.

По данным КИГ, выявлено функциональное напряжение систем регуляции (4–6 баллов) у всех обследованных пациентов. Функциональные пробы (орто- и клиностатические) дополнительно выявили выраженные вегетативные сдвиги в сторону преобладания

симпатической активности (4–6 баллов). Больные имели отклонения интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС).

Анализ ортопантограмм показал нарастание рентгенологической симптоматики (остеопороз и остеосклероз) в соответствии со степенью тяжести заболевания.

На основании проведенных исследований для профилактики осложнений после установки ЦТИ в 5 случаях, всем больным проводилось общее криовоздействие - периартериальная криосимпатодеструкция (ПКСД) лучевой артерии (патент № 2303418 РФ от 27.07.2007 и патент № 2354348 от 10.05.2009). Всем больным в послеоперационном периоде назначали медикаментозную терапию, направленную на закрепление полученного эффекта. Первый курс восстановительного лечения был направлен на оптимизацию функционального состояния венозного и артериального звеньев и включал: детралекс по 1 капсуле 2 раза в сутки и никошпан по 1 таблетке 3 раза в течение двух недель. Второй курс назначался для коррекции вегетативных нарушений: грандаксин по 0,05 мг утром, спазган по 1 таблетке

днем, атаракс по 1/2 таблетки на ночь в течение двух недель.

Отдаленные результаты прослежены с 2007 по 2010 гг. Установлен положительный исход лечения у всех пациентов. У 5 пациентов, которым проводилось криологическое воздействие с профилактической целью, положительный результат достигнут во всех наблюдениях.

Оценка интегральных показателей результатов продемонстрировала преимущества применения ПКСД в комплексном лечении больных с частичной вторичной адентией челюстей. Характерной особенностью было раннее восстановление кровотока до стадии компенсации; по данным реоэнцефалографии (через месяц в 3 случаях) и капилляроскопии (через месяц в том же количестве наблюдений), к концу 6-го месяца у всех пациентов и через год оно носило стойкий характер.

Таким образом, подтверждена гипотеза о том, что дезинтеграция является следствием, имеющихся в организме пациентов нарушений периферического кровотока, вегетативного дисбаланса и изменений костной ткани.

Использование криогенных технологий, включая общее воздействие -

периартериальную криосимпатодеструкцию лучевой артерии для коррекции вегетативных нарушений и периферического кровотока, а также локальное – для активизации репаративной регенерации непосредственно перед имплантацией в комплексном лечении больных с частичной адентией позволяет добиться положительных результатов в 76 % наблюдений. Такой подход представляет значительный интерес у пациентов, имеющих выраженную соматическую патологию, при которой в большинстве случаев имеются противопоказания к имплантации.

Резюме

В начале исследования нами была выдвинута гипотеза о том, что дезинтеграция является следствием, имеющихся в организме пациентов нарушений периферического кровотока, вегетативного дисбаланса и изменений костной ткани на фоне сопутствующей

патологии. Обращали на себя внимание наличие вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу, патология щитовидной железы, подагра и сахарный диабет II типа. С нарастанием тяжести сопутствующей патологии параллельно отмечено увеличение количества отсутствующих зубов и необходимость постановки большего числа имплантатов. Выявлены нарушения периферического кровотока, проявляющиеся нарушением притока и затруднением венозного оттока, преобладание симпатической активности (симпатикотония), нарастание рентгенологической симптоматики (остеопороз и остеосклероз).

С целью коррекции выявленных нарушений, проведена периартериальная криосимпатодеструкция лучевой артерии.

Список литературы

1. *Стрижаков В.А.* Применение дентальных имплантатов для восстановления дефектов зубного ряда. – Екатеринбург: УГМА, 2010. – 44 с.
2. *Никольский В.Ю., Федяев И.М.* Дентальная имплантология: учебно-методическое пособие. – М.: ООО «Медико-информационное агентство», 2007. – 168 с.
3. Руководство по дентальной имплантологии / Хоббек Джон А., Уотсон Роджер М. Пер. с англ. – М.: МЕДПресс-информ, 2007. – 224 с.

Михайлов Андрей Евгеньевич, к.м.н., ассистент каф. ортодонтической стоматологии ГОУ ВПО УГМА Росздрава, 620117, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; e-mail: knl@bk.ru

Дата поступления статьи: 07.10.2010

ПРИМЕР АВТОМАТИЗАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ БИЗНЕС-ПРОЦЕССОВ В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Семухина А.С., Никифоров Д.А.

*Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное агентство по образованию*

ГОУ ВПО «Уральский Федеральный Университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина»

В статье описан опыт автоматизации нескольких поддерживающих бизнес-процессов в медицинском учреждении: прием сотрудника на работу, публикация выпуска журнала, IT-сопровождение мероприятия, подготовка рабочего места сотрудника. Представлены модели этих процессов в нотации BPMN 2.0, разработанные в редакторе процессов Oryx. Приведен пример реализации процесса приема сотрудника на работу в системе управления бизнес-процессами ELMA. Перечислены предполагаемые выгоды от автоматизации этих бизнес-процессов.

Ключевые слова: моделирование бизнес-процессов, поддерживающие бизнес-процессы в медучреждении, управление кадрами, бизнес-процессы IT-отдела, ELMA, Oryx.

AN EXAMPLE OF AUTOMATION OF SOME SUPPORTING PROCESSES IN HEALTHCARE ORGANIZATION

Semuhina A.S., Nikiforov D.A.

Ministry of Education and Science of the Russian Federation Federal Education Agency State Educational Institution of Higher Professional Education "Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin"

The article describes the automation experience of some supporting processes in healthcare organization: recruitment, journal workflow, event IT support, job site preparation. The BPMN 2.0 models designed in process editor Oryx are presented. An example of recruitment process implementation in process management system ELMA is given.

Keywords: business-process modeling, supporting processes in healthcare organization, human resource management, IT process management, ELMA, Oryx. An expected automation benefits of these processes are outlined.

Актуальность и постановка задачи

Бизнес-процесс – устоявшаяся последовательность повторяющихся работ, направленная на получение определенного набора результатов (продуктов) с минимизацией затраченных ресурсов.

Моделирование бизнес-процессов – это описание бизнес-процессов

компании, позволяющее руководителю знать, как работают рядовые сотрудники, а рядовым сотрудникам – как работают их коллеги и на какой конечный результат направлена их деятельность [1]. Именно поэтому моделирование бизнес-процессов является актуальной задачей в управлении предприятием.

Как и в любой организации, в медицинском учреждении можно выделить управляющие, операционные и поддерживающие бизнес-процессы [2]. Для автоматизации операционных бизнес-процессов в медицинских учреждениях, как правило, используются специализированные медицинские информационные системы [3-4]. Для управляющих и поддерживающих бизнес-процессов – системы управления бизнес-процессами общего назначения [5-7]. На наш взгляд, автоматизации поддерживающих и управляющих бизнес-процессов в медицинских учреждениях уделяется недостаточное внимание.

В данной статье описан опыт автоматизации – нескольких поддерживающих бизнес-процессов в медицинском учреждении: прием сотрудника на работу, публикация выпуска журнала,

ИТ-сопровождение мероприятия, подготовка рабочего места сотрудника. Первый процесс опишем наиболее подробно.

Проектирование процесса

Первый этап автоматизации бизнес-процесса – проектирование. Была проведена серия собеседований с заместителем начальника кадрово-правового отдела (КПО). В результате, были выявлены 8 участников данного процесса: директор НПЦ «Бонум», начальник КПО, заместитель начальника КПО, руководитель подразделения, экономист, юристконсульт, эпидемиолог, инженер по охране труда. Процесс включает 16 функций и длится примерно 3 месяца. Между участниками процесса идет активный обмен документами.

В итоге была получена следующая модель (рис. 1).

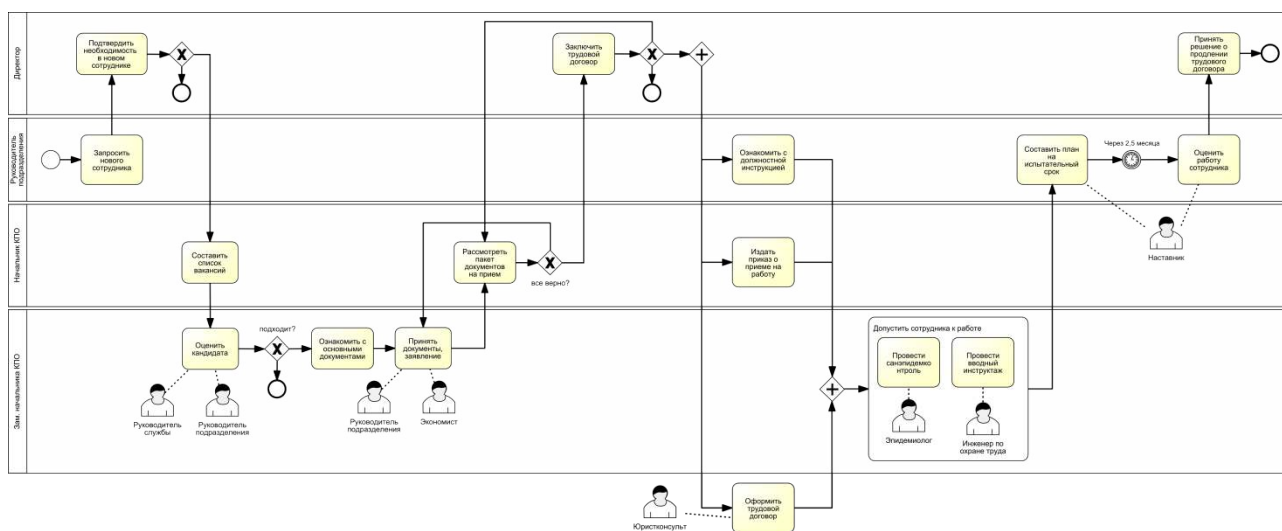


Рис. 1. Бизнес-процесс «Прием сотрудника на работу».

Процесс построен в системе графического моделирования бизнес-процессов Signavio-Оryx [8]. Редактор прост в использовании, поддерживает нотацию BPMN 2.0, не требует установки, позволяет работать над моделями группе специалистов, хранит историю изменений моделей, бесплатен для академического использования.

Процесс описан на языке BPMN 2.0 (Business Process Modeling Notation) – графическая нотация для моделирования бизнес-процессов. BPMN ориентирована как на технических специалистов, так и на бизнес-пользователей. Используется базовый набор интуитив-

но понятных элементов, которые позволяют определять сложные семантические конструкции: горизонтальная «дорожка» – зона ответственности; прямоугольник – задача, функция; ромб – ветвление («и», «или», «исключающее или»). Поток управления задаёт порядок выполнения действий и изображается сплошной линией, оканчивающейся закрашенной стрелкой [9].

Примеры других поддерживаемых бизнес-процессов в медицинском учреждении приведены на рисунках 2-4.

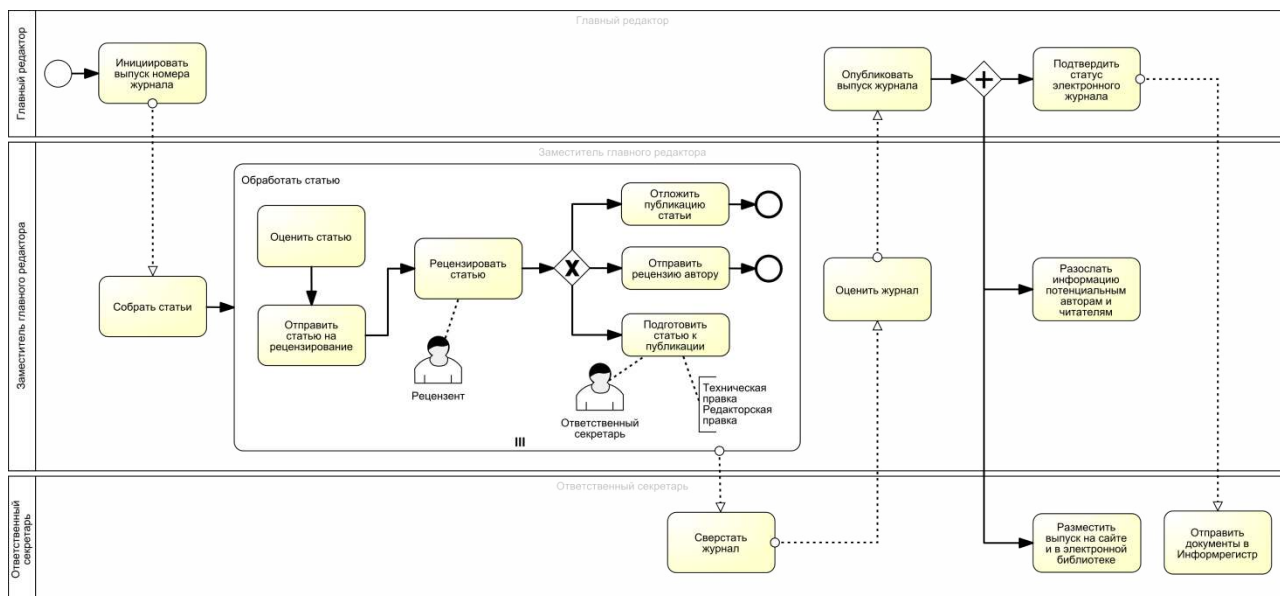


Рис. 2. Бизнес-процесс «Публикация выпуска журнала».

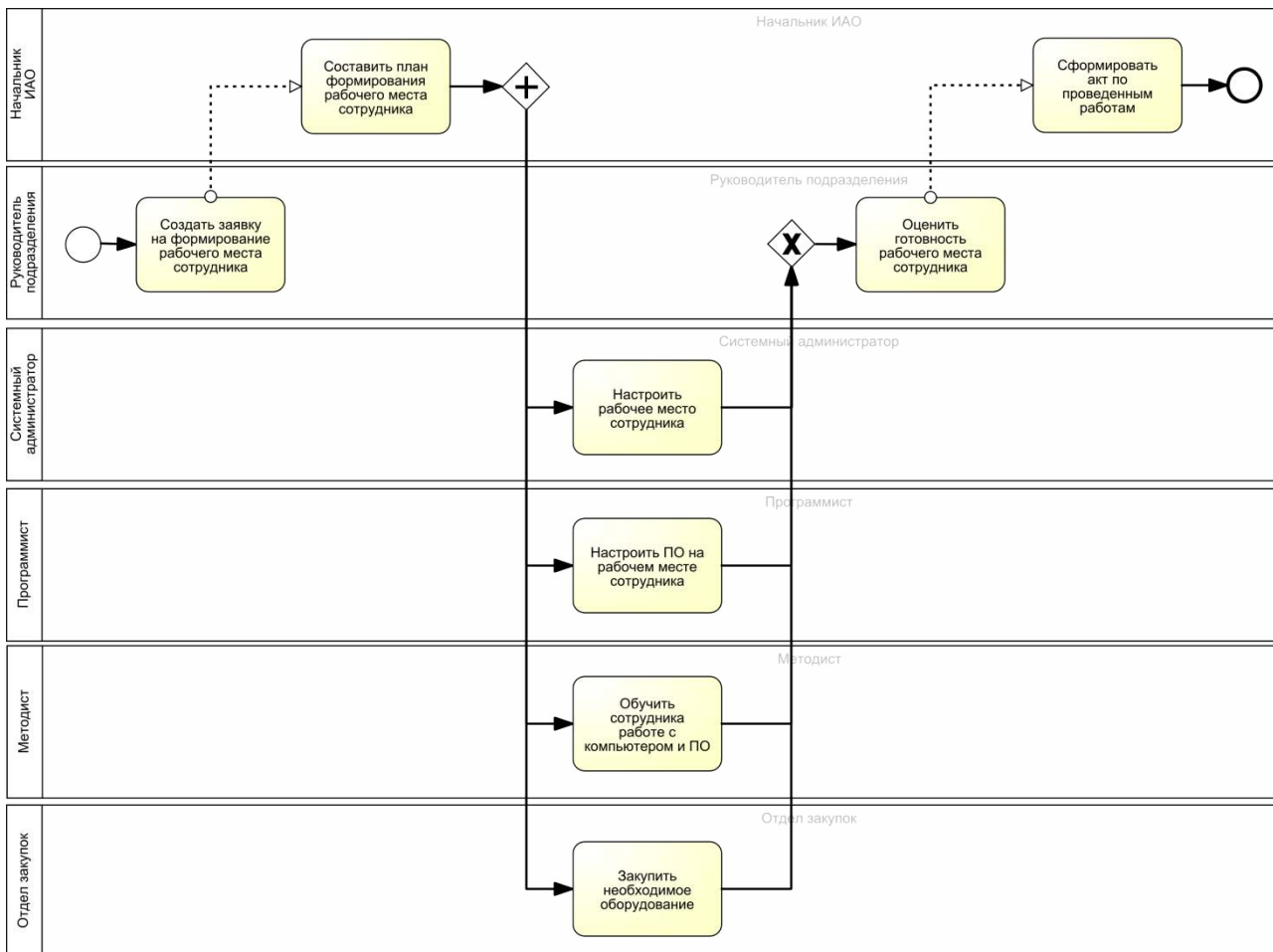


Рис. 3. Бизнес-процесс «Формирование рабочего места сотрудника».

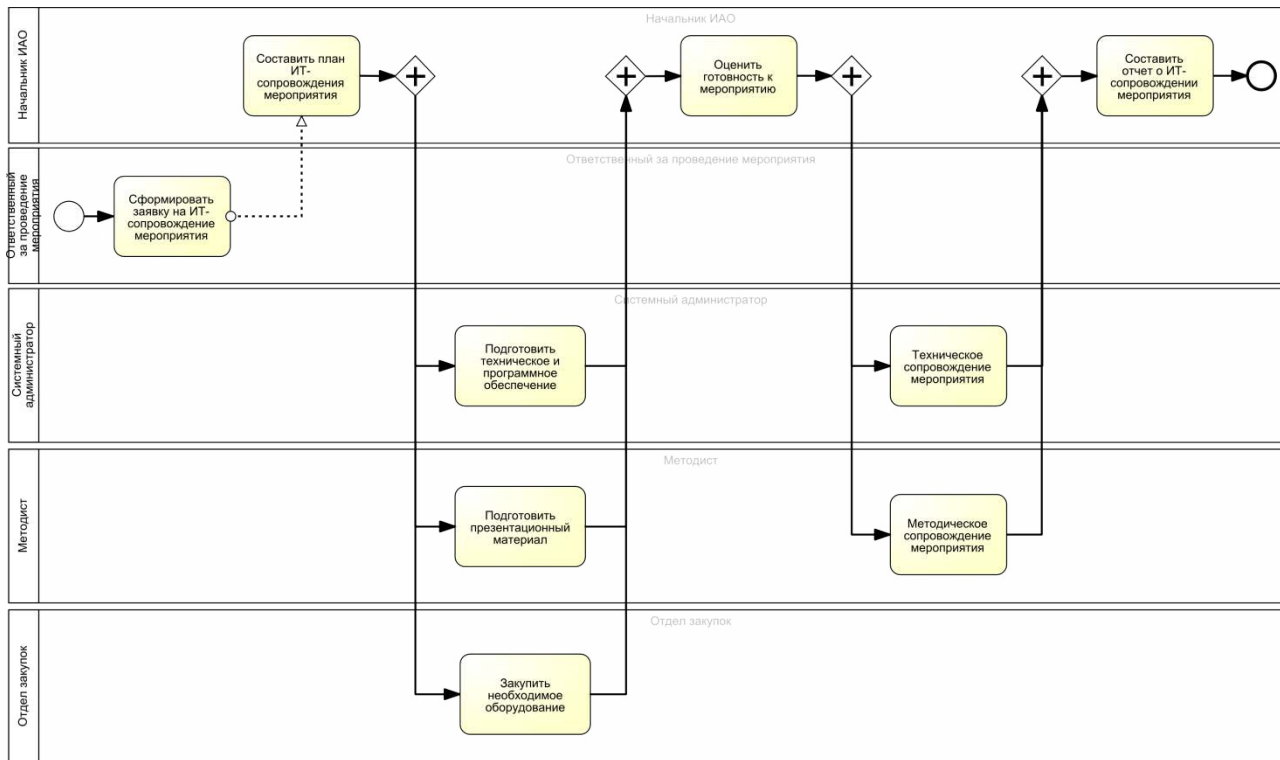


Рис. 4. Бизнес-процесс «ИТ-сопровождение мероприятия».

Автоматизация исполнения процесса

На втором этапе процесс приема сотрудника на работу был описан в системе управления бизнес-процессами ELMA [5]. В отличие от Oyx ELMA поддерживает упрощенную нотацию

BPМN, ориентированную на исполнение процессов. Однако это не мешает аналитику описывать бизнес-процессы без участия программиста. На рисунке 5 представлена карта бизнес-процесса «Прием сотрудника на работу» в ELMA.

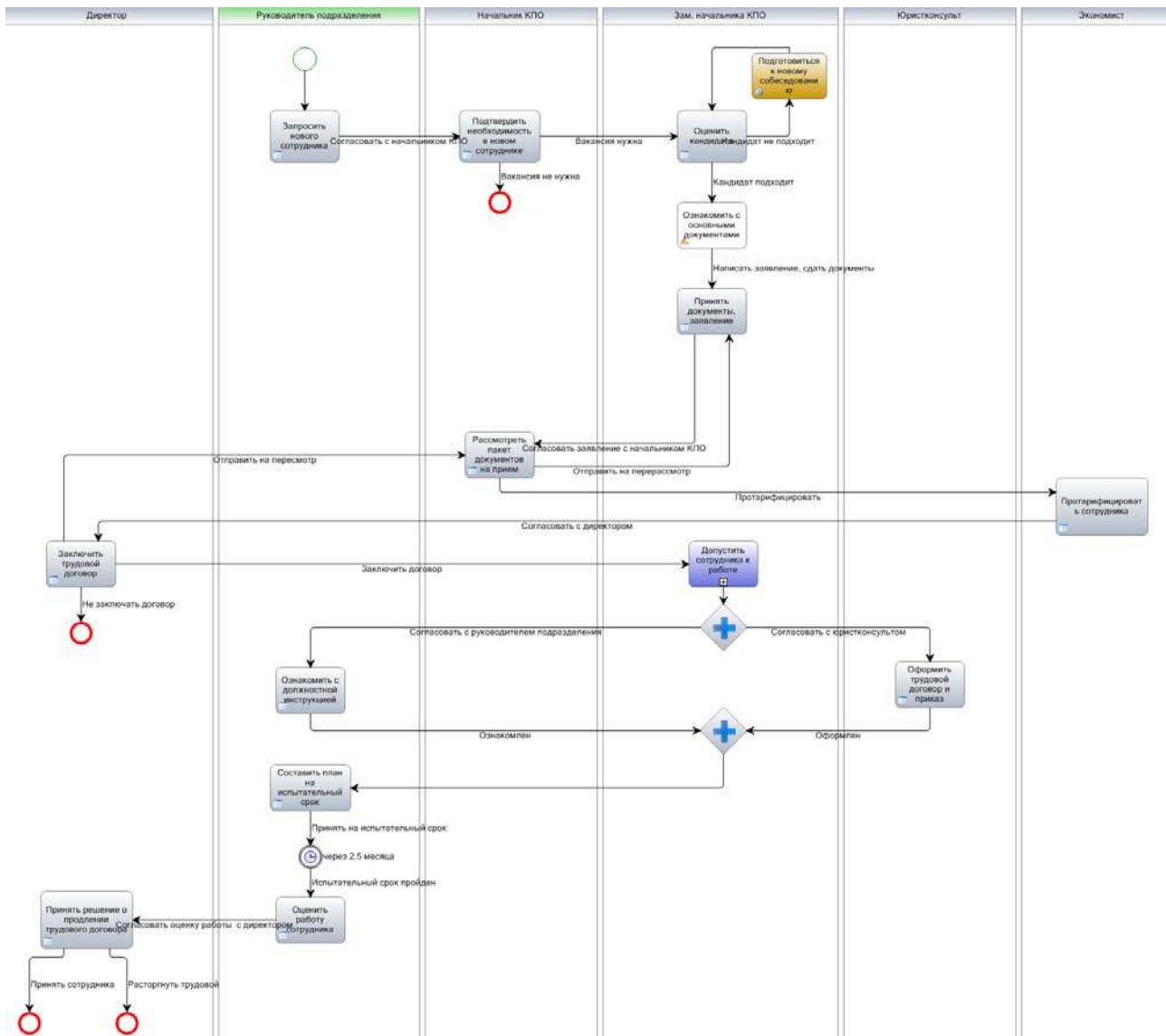


Рис. 5. Карта бизнес-процесса «Прием сотрудника на работу» в дизайнера ELMA.

Выполнение каждой задачи в бизнес-процессе сопровождается информационным обменом между сотрудниками (передаваемая информация это, например, ФИО, принимаемого

сотрудника, его дата рождения, копия паспорта, сертификата). В ELMA эти данные передаются через контекстные переменные процесса (рис. 6).

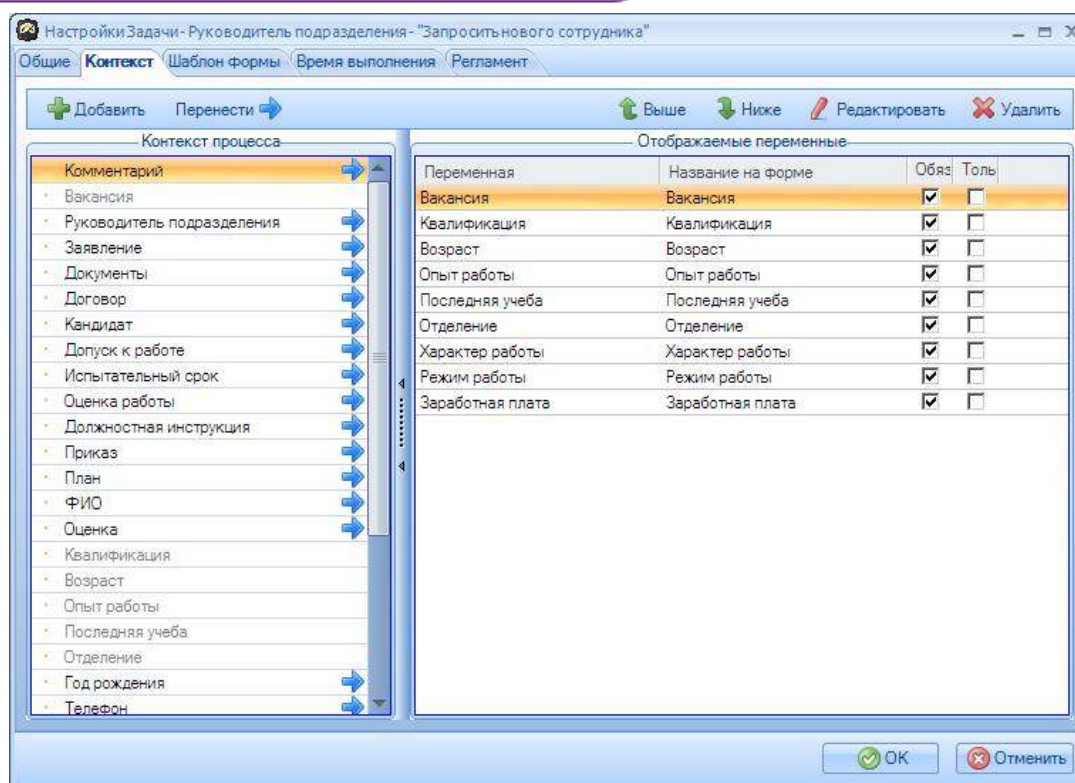


Рис. 6. Контекстные переменные бизнес-процесса «Прием сотрудника на работу» в дизайнера ELMA.

При автоматизации бизнес-процессов некоторые рутинные операции могут быть реализованы с помощью программных скриптов (рис. 7).

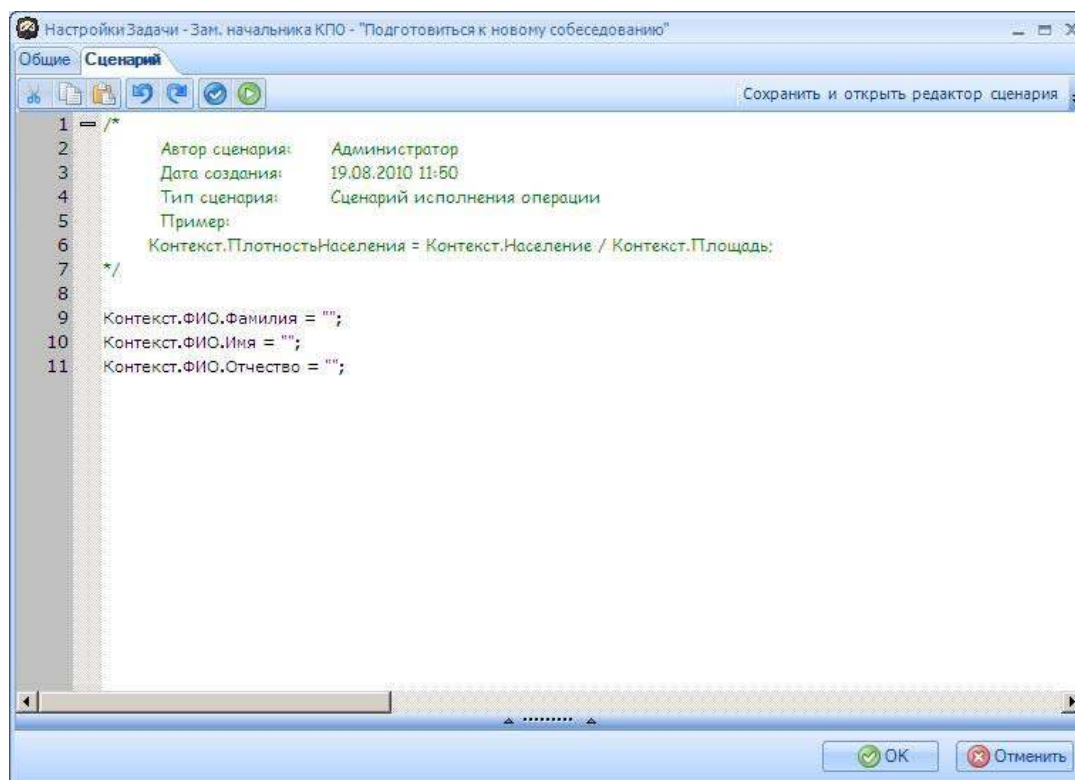


Рис. 7. Пример скрипта бизнес-процесса «Прием сотрудника на работу» в дизайнера ELMA

Модель бизнес-процесса загружается на сервер системы ELMA, после чего процесс становится доступным для исполнения. Ключевой элемент системы – это список задач, которые должен

выполнить сотрудник компании. На рисунке 8 изображен пример списка задач в рамках процесса «Прием сотрудника на работу».

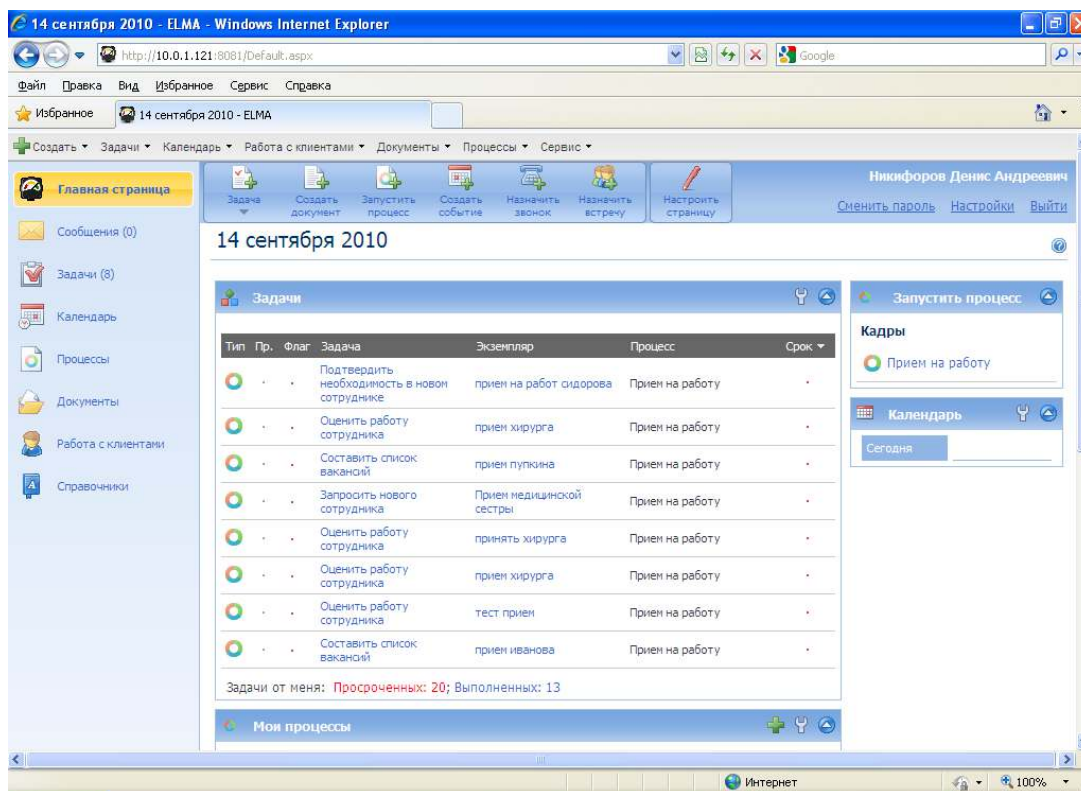


Рис.8. Пример списка задач в рамках процесса «Прием сотрудника на работу»

Выполнение каждой задачи сопровождается заполнением определенной формы (рис. 9).

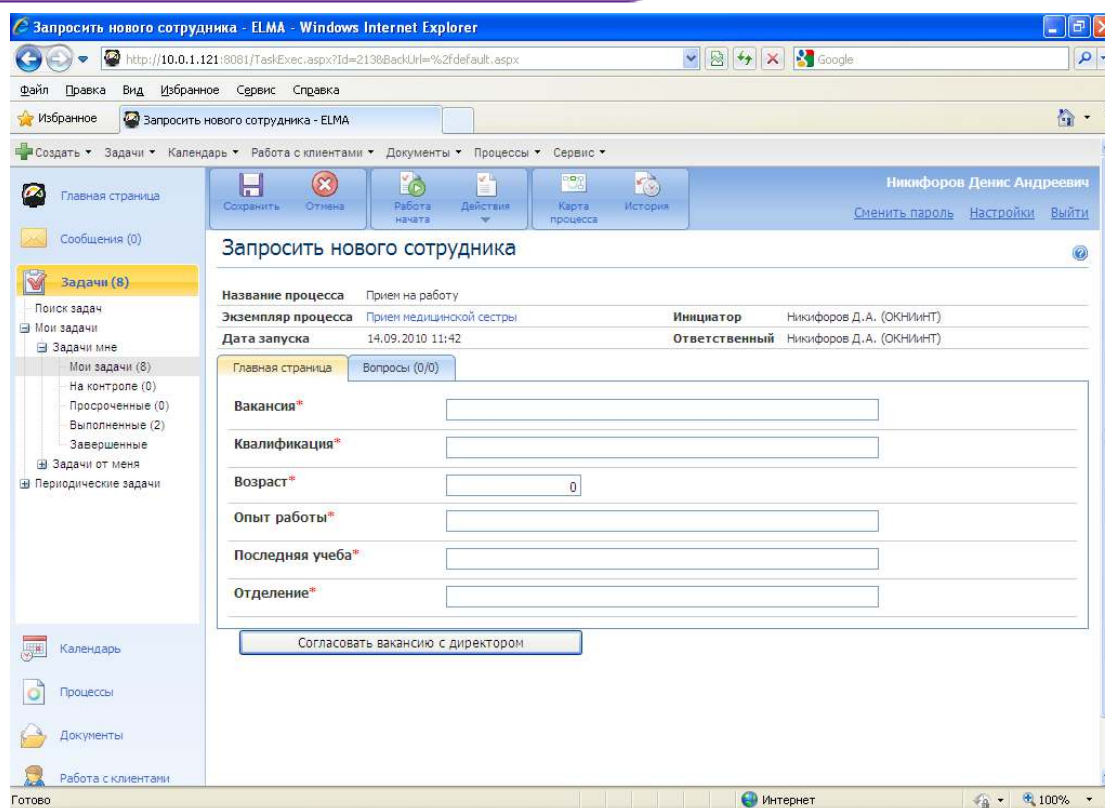


Рисунок 9. Пример пользовательской формы в рамках процесса «Прием сотрудника на работу»

Заключение

Нами были разработаны модели нескольких поддерживающих бизнес-процессов в медицинском учреждении. Некоторые из них были реализованы в системе управления бизнес-процессами ELMA. Мы предполагаем, что это позволит сократить время различных согласований между участниками процесса, сократит вероятность ошибок (например, при приеме сотрудника на

работу не забудут проверить наличие сертификата, все принимаемые сотрудники пройдут санэпидемконтроль), увеличит контролируемость процесса (ответственный всегда может узнать на каком этапе находится процесс), позволит оценивать эффективность процесса (время, затрачиваемое на разных этапах) и улучшать его.

Список литературы

1. Тищенко Г. Моделирование бизнес-процессов предприятия. [Электронный ресурс]. URL: http://bigc.ru/publications/other/metodology/modelir_bp_predprg.php (дата обращения: 05.12.2010).
2. Бизнес-процесс. [Сайт]. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/Бизнес-процесс> (дата обращения: 05.12.2010).
3. МЕДИАЛОГ. [Сайт]. URL: <http://www.medialog.ru> (дата обращения: 05.12.2010).
4. АКСИМЕД. [Сайт]. URL: www.aksimed.ru (дата обращения: 05.12.2010).

5. Система электронного документооборота и автоматизация бизнес процессов для предприятий – ELMA. [Сайт]. URL: <http://elma.elewise.ru> (дата обращения: 05.12.2010).
6. Business Studio. [Сайт]. URL: <http://www.businessstudio.ru> (дата обращения: 05.12.2010).
7. Инталев: корпоративный навигатор. [Сайт]. URL: <http://www.intalevnavigator.ru> (дата обращения: 05.12.2010).
8. Signavio Process Editor. [Сайт]. URL: <http://academic.signavio.com> (дата обращения: 05.12.2010).
9. Business Process Modeling Notation. [Сайт]. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/BPMN> (дата обращения: 05.12.2010).

Никифоров Денис Андреевич, аспирант каф. вычислительной техники УрФУ, 620149, г. Екатеринбург, ул. Бардина, 9а, тел. (343)240-42-68, e-mail nikiforov@bonum.info

Дата поступления статьи: 15.12.2010



**Федеральное государственное
учреждение
«Научно-исследовательский
детский ортопедический институт
имени Г.И. Турнера»**

**Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации**
(ФГУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера»
Минздравсоцразвития России)

Парковая ул., 64-68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603

☎ 465-28-57. Факс (812) 465-28-57

www.rosturner.ru Email: turner01@mail.ru

ИНН 7820009821 КПП 782001001

ОКПО 01966510 ОГРН 1027809001956

« _____ » _____ 2010 г. № _____

На № _____ от « _____ » _____ 2010 г.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Руководителям органов управления
здравоохранения субъектов
Российской Федерации,
руководителям НИИ, ВУЗов и
ЛПУ, травматологам-ортопедам
России

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе научно-практической конференции детских травматологов-ортопедов России с международным участием **«Реабилитация в детской травматологии и ортопедии»**.

Дата проведения: **21-22 сентября 2011г.** Место проведения: **ЕКАТЕРИНБУРГ.**

Организаторы:

ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» Минздравсоцразвития России

Министерство здравоохранения Правительства Свердловской области.

ГУЗ СО ДКБВЛ «Научно-практический центр «Бонум»

ФГУ «НИИ травматологии и ортопедии им. А.В.Чаклина» Минздравсоцразвития

ГОУ ВПО «Уральская медицинская академия Росздрава»

Темы для обсуждения:

- Опыт работы медицинских учреждений по организации восстановительного лечения до и после проведения оперативных (в том числе высокотехнологичных) вмешательств,
- Доступность и преемственность амбулаторно-поликлинического, стационарного и санаторного этапов восстановительной помощи, вопросы материально-технического обеспечения и подготовки кадров.
- Комплексная реабилитация в процессе диспансерного наблюдения детей с последствиями травм, с врожденными и приобретенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.
- Восстановительное лечение в образовательных учреждениях (яслях, детсадах, школах-интернатах).
- Новые технологии в лечении и реабилитации детей и подростков с повреждениями и заболеваниями костно-мышечной системы.

В рамках конференции будут проведены **Мастер-классы с выдачей сертификата.**

- Проф. Блохина С.И. – Организационные формы и инструментарий комплексной реабилитации детей с тяжелыми нарушениями здоровья в современных экономических условиях (Екатеринбург).
- Доцент Кенис В.М. Использование диспорта в лечении пациентов с детским церебральным параличом (теория и практика) (Санкт-Петербург).

КОНФЕРЕНЦИЯ

- Доцент Овечкина А.В., доцент Дрожжина Л.А. Лечебная гимнастика и плавание в комплексном лечении сколиоза (Санкт-Петербург).

Планируется **ВЫСТАВКА**

Оформление тезисов:

- Объем тезисов 1-2 стр.
- Текст - редактор Word, шрифт Times New Roman, размер шрифта 12, межстрочный интервал 1,5, поля 2,5 см.
- Тезисы без иллюстраций и без литературного обзора включают: цель исследования, материал и методы, результаты и их обсуждение, выводы.
- На каждую работу присылается отдельный файл, в названии файла - город и фамилии первых трёх авторов через запятую.
- **НАЗВАНИЕ** тезисов (заглавные буквы, жирный шрифт), фамилия ИО авторов (строчные буквы, жирный шрифт и курсив), учреждение, город (строчные буквы, курсив).

Тезисы высылаются по электронной почте: omoturner@mail.ru с пометкой «На конференцию по реабилитации», а также на бумажном носителе по адресу 196603, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая 64-68. НИДОИ им.Г.И.Турнера, Научно-организационный отдел. На одном экземпляре тезисов – виза руководителя и печать организации, фамилии, имя, отчество и подписи авторов, телефон, факс, e-mail для связи.

Одновременно автор может заявить **ТЕМУ ДЛЯ ДОКЛАДА**.

Тезисы принимаются **до 15 марта 2011 г.** Стоимость публикации 100 рублей за страницу. Материалы, присланные без оплаты, не рассматриваются.

Оргкомитет оставляет за собой право отбора темы докладов на конференции.

Оплата участия в мастер-классах и в Выставке по согласованию с Оргкомитетом конференции.

За публикацию тезисов деньги перечислять на счет

ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» Минздравсоцразвития России
196603. г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д.64-68
ИНН 7820009821 КПП 782001001
УФК по г. Санкт-Петербургу (ОФК 17, ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера»
Минздравсоцразвития России л/с 03721868670)
р/сч 40503810600001000001
к/сч Нет
ГРКЦ ГУ БАНКА РОССИИ ПО Г, САНКТ_ПЕТЕРБУРГУ
Г. САНКТ_ПЕТЕРБУРГ
БИК 044030001
Код организации ОКПО 01966510
Возмещение расходов на издание сборника научных работ

ОРГКОМИТЕТ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» Минздравсоцразвития, 196603, г. С.Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая 64-68. Научно-организационная лаборатория Соловьева Карина Суменовна, Долженко Наталия Валентиновна, тел/факс (812) 465-56-84. E-mail - omoturner@mail.ru

ЕКАТЕРИНБУРГ: ГУЗ ДКБВЛ НПЦ «Бонум» Минздрава Свердловской области. 620149, г. Екатеринбург, ул. Акад. Бардина, 9а. Ученый секретарь Плаксина Анна Николаевна, тел. (343) 240- 42-68, 211-88-61, 211-88-62, 211-88-63, факс (343) 240-36-97.

E-mail plaxina@bonum.info

Директор ФГУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера»,
Вице-Президент Ассоциации травматологов-ортопедов
Профессор

А.Г.Баиндурашвили

Регистрационная карта

для получения приглашения на конференцию

(передать по электронной почте omoturner@mail.ru или по факсу 8 (812) 465-56-84).

Фамилия _____

Имя, Отчество _____

Место работы _____

Должность _____

Адрес почтовый (на который Вы хотите получать информацию)

Телефон (Факс) _____

Электронный адрес _____

Форма участия (подчеркнуть): Доклад. Участие в дискуссии. Публикация тезисов. Участие в научных заседаниях. Участие в мастер-классе

Прошу включить в программу доклад на тему _____

Хочу посещать мастер - класс на тему _____.

Регистрационная карта

для заблаговременного бронирования гостиницы

(передать в Екатеринбург по электронной почте o.chernobaeva@ibc.ru

или по факсу 8 (343) 359-29-09)

Фамилия _____

Имя, Отчество _____

Место работы _____

Должность _____

Адрес почтовый (на который Вы хотите получать информацию)

Телефон _____ Факс _____

Электронный адрес _____

Прошу забронировать в гостинице: одноместный номер, место в двухместном номере (подчеркнуть). Обязуюсь оплатить бронь.

О бронирование места проживания прошу мне сообщить.

Подпись _____