

**ХАРАКТЕР ВЕГЕТАТИВНЫХ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
У ДЕТЕЙ С РАСЩЕЛИНАМИ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА НА ЭТАПАХ
ИХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

А.Ю. КУГУШЕВ, А.В. ЛОПАТИН, Е.В. НЕУДАХИН

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»
Минздрава России, e-mail: drkugushev@gmail.com*

Аннотация: сквозные расщелины верхней губы и неба являются одним из наиболее частых врожденных пороков развития. Несмотря на более 200 летнюю историю хирургического лечения и исследования, до сих пор нет единого мнения по выбору хирургической методики, сроках оперативного лечения и возможностях предоперационной подготовки. Проведен анализ корреляции электрофизиологических, гематологических и метаболических показателей обмена веществ. Предложены альтернативные показатели для определения фаз хронического стресса.

Ключевые слова: хронический стресс, расщелина губы, вегетативная дистония

**THE NATURE OF VEGETATIVE AND HORMONO-METABOLIC CHANGES IN CHILDREN
WITH CLEFT LIP AND PALATE AT THE STAGE OF SURGICAL CORRECTION**

A. KUGUSHEV, A. LOPATIN, E. NEUDAHIN

*The Federal Government Budget Institution "Russian Children's Clinical Hospital" of Health Ministry of Russia,
e-mail: drkugushev@gmail.com*

Abstract: through cleft lip and palate is one of the most common congenital malformations. Despite more than 200 year history of surgical treatment and research, there is still no consensus on the choice of surgical technique, timing of surgical treatment and opportunities for preoperative preparation. The analysis of correlation of electrophysiological, hematological, and metabolic rate of metabolism is carried out. The alternative measures for determination phase of chronic stress are proposed.

Key words: chronic stress, cleft lip, vegetative dystonia.

Расщелина верхней губы и неба – широко распространенный порок развития. По данным ВОЗ, частота рождения детей с этим пороком зависит от географического положения. В литературе отмечается общая тенденция к увеличению рождаемости детей с указанной патологией. В Российской Федерации региональные показатели частоты колеблются от 1:630 до 1:1280 [3].

Данный порок развития не ограничивается анатомическим дефектом. Он часто сопровождается нарушением таких физиологических процессов как прием пищи, дыхание, восприятие звука, защита слизистой оболочки дыхательных путей. У детей с расщелиной неба, особенно в сочетании с расщелиной верхней губы, с первых дней становится невозможным проведение естественного вскармливания без специальных приспособлений. Ребенок не может создать отрицательное давление в ротовой полости. Пищевые массы попадают в носовую полость и евстахиеву трубу, тем самым потенцируя развитие хронических очагов инфекции в этих областях. Кроме того, физиологический дефицит защитных механизмов иммунитета в этом возрасте приводит к легкости инфицирования. Таким образом, порок развития верхней губы и неба, потенцирует развитие хронической стресс-реакции. Нарушение функций органов и систем, связанное с развитием хронической стресс-реакции может усугублять течение послеоперационного периода, так как сама операция является сильным стрессором. В этом случае, для прогнозирования развития потенциальных осложнений оправдано определение состояния вегетативной нервной системы и фаз стресса.

Материалы и методы исследования. В отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ Минздрава России, за период с 2008 по 2011 год было обследовано 65 детей (основная группа), ранее не оперированных по поводу расщелины верхней губы и неба. Из исследования были исключены дети с расщелинами лица, обусловленные генетическими поломками. У 25 детей (16 мальчиков и 9 девочек) обследование проведено при повторном поступлении на этапное хирургическое лечение. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, обследованных в амбулаторных условиях.

Проводилась кардиоинтервалография по общепринятой методике с регистрацией кардиоциклов в горизонтальном и вертикальном положениях с вычислением индексов напряжения. Показатели вегетативного состояния рассматривались в сопоставлении с основными биохимическими показателями обмена веществ, уровнем стресс-гормонов, а также с уровнем лимфоцитов. Полученные данные статистически обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 17. Проведен расчет показателей средней (M), стандартной ошибки (m), а также корреляции по Пирсону. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным или меньше 0,05

Результаты и их обсуждение. У всех детей основной группы, поступающих на первый этап оперативного лечения, при регистрации кардиоциклов определялась исходная симпатикотония. Сравнение отдельных параметров кардиоинтервалографии основной группы с параметрами контрольной группы (табл. 1) показало достоверное увеличение показателя АМо, отражающее активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также увеличение *интегрального показателя* (ИН), определяющего степень напряжения центрального контура регуляции. Достоверных изменений показателей активности парасимпатической системы (Dx) и активности гуморального звена (Mo) не обнаружено. Такие изменения свидетельствуют о выраженном напряжении регуляторных механизмов и высоком риске развития дезадаптации в связи с усилением катаболических процессов.

Таблица 1

Показатели кардиоинтервалографии на этапах лечения (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n= 30)	При поступлении на 1 ^й этап лечения (n=25)	p ⁱ 1	При поступлении на 2 ^й этап лечения (n=25)	p ⁱⁱ 1	p ⁱⁱⁱ 2
Mo, сек	0,448±0,013	0,464±0,002	>0,05	0,424±0,003	>0,05	<0,001
Dx, сек	0,125±0,01	0,115±0,02	>0,05	0,182±0,01	<0,001	<0,001
Амо, %	26,11±2,49	32,56±1,73	<0,05	28,19±1,28	>0,05	<0,001
ИН, у. е.	247,7±29,1	530,5±115,8	<0,01	235,8±20,55	<0,05	<0,001
ИН2/ИН1	2,23±0,04	1,47±0,03	<0,001	2,39±0,04	>0,05	<0,001

Исследование вегетативного тонуса у детей при поступлении на второй этап оперативной коррекции позволило установить достоверные изменения по сравнению с состоянием детей перед первым этапом оперативной коррекции. У 7 детей произошла смена симпатикотонии на ваготонию, у одного ребенка – на эйтонию, у остальных сохранилась исходная симпатикотония. Необходимо отметить, что переход с симпатикотонии на ваготонию прослеживался у детей с избыточной массой тела. Значительно увеличились показатели Dx и Mo с одновременным снижением АМо и ИН. Это свидетельствует о снижении влияния симпатoadреналовой системы и центрального контура регуляции, усилении на этом фоне активности вагоинсулярной системы и гуморального канала регуляции. Таким образом, у детей возникло качественно новое состояние, характеризующееся снижением центрального контура регуляции (уменьшение напряженности стресс-реализующих реакций) и усилением автономного контура (стресс-лимитирующего). Биологическая целесообразность этих изменений состоит в ограничении процессов катаболизма, сохранении энергии для обеспечения жизненно важных структур и усиления анаболических процессов.

Подобные изменения отражались на показателях метаболизма организма. Установлена тенденция к переключению с преимущественно углеводного на липидный тип обмена веществ, которая выражалась в повышении уровня триглицеридов и эфиров холестерина (Таблица 2). Такие изменения были зарегистрированы на обоих этапах исследования, но степень их выраженности была меньше при повторном поступлении. Подобная направленность обмена веществ ведет к мобилизации компенсаторных возможностей организма и усилению энергетического обеспечения механизмов адаптации.

Таблица 2

Некоторые биохимические показатели крови (M±m)

Показатели	Контроль (n=30)	1й этап (n=25)	p1	2й этап (n=25)	p1	p2
Общий холестерин, ммоль/л	3,1±0,08	3,51±0,02	<0,001	3,93±0,04	<0,001	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,08±0,03	0,87±0,07	<0,05	1,08±0,05	>0,05	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	1,52±0,03	1,87±0,29	>0,05	2,72±0,1	<0,001	<0,05
ЛПВП (альфа холестерин), ммоль/л	1,25±0,04	0,97±0,15	>0,05	0,84±0,03	<0,001	>0,05
Общий белок, г/л	64,4±0,7	62,42±0,23	<0,05	67,38±0,22	<0,001	<0,001
Альбумин, г/л	47,5±1,25	41,7±0,28	<0,05	41,8±0,36	<0,05	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	3,89±0,04	4,99±0,02	<0,001	4,62±0,1	<0,001	<0,001
Кальций, ммоль/л	1,18±0,03	1,33±0,03	>0,05	1,14±0,05	<0,001	>0,05
Магний, ммоль/л	0,85±0,01	0,75±0,01	>0,05	0,94±0,01	<0,001	<0,05

В биохимическом анализе крови прослеживалась тенденция к изменению соотношения уровня ионизированного кальция и магния. Достоверные изменения уровня кальция и магния были только на этапах исследования (p<0,01). При сравнении с показателями контрольной группы достоверных изменений не получено. Тем не менее, соотношение кальция к магнию было разным. Так, у детей на первом этапе исследования, этот показатель варьировал и в среднем составлял 1,7. Второй этап характеризовался уменьшением этого показателя до 1,2.

Изменения вегетативного тонуса на этапах исследования сопровождались характерными гормональными перестройками. Так, у детей на первом этапе было преобладание уровня кортизола над альдостероном (табл. 3). Второй этап исследования характеризовался сменой преобладания фракций гормонов коры надпочечников. Снижение кортизола на втором этапе исследования связано скорее всего с ослаблением симпатических влияний на кору надпочечников. Таким образом, возникло новое качественное состояние, ограничивающее катаболические процессы и повышающее неспецифическую резистентность за счет рефрактерности к раздражителям.

Таблица 3

Уровни основных стресс гормонов (M±m)

Показатели	Контроль	1й этап	p1	2й этап	p1	p2
Кортизол	522,4±18,2	577,05±5,18	<0,01	394,67±1,56	<0,001	<0,001
Альдостерон	505,5±4,27	315,35±11,41	<0,001	531±2,3	<0,001	<0,001
Пролактин	340,4±24,6	430,6±5,23	<0,001	171,9±1,76	<0,001	<0,001

При состоянии хронического стресса выделяют фазы: напряженной адаптации, относительной компенсации и декомпенсации [4, 5]. Выделение названных фаз (рис. 1) позволяет судить об уровне резистентности, адаптоспособности и резервных возможностях организма, что помогает индивидуализировать лечебные мероприятия. Триггером смены фаз являются изменения вегетативной реактивности [1].

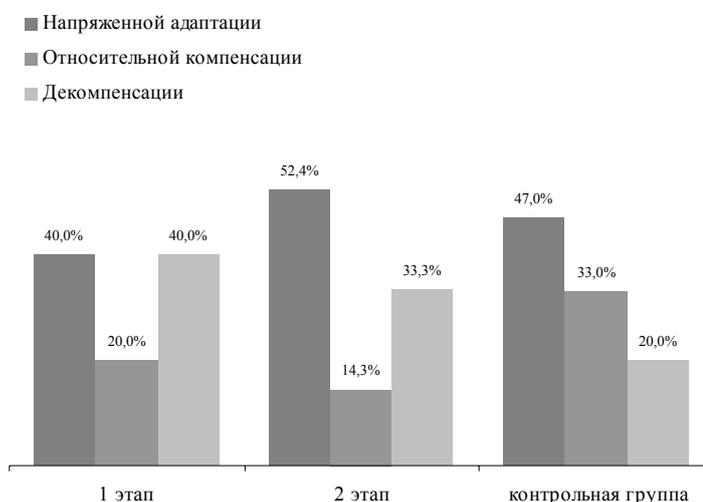


Рис. 1. Фазовая структура изменений вегетативного гомеостаза у наблюдаемых детей

Характер фазовой структуры хронического стресса зависит от исходного вегетативного тонуса (стадий – эрготропной и трофотропной) (рис. 2). С учетом этого положения и замеченных нами однонаправленных изменений кардиоинтервалографии и биохимического и гормонального анализов крови, целесообразным является утверждение о патогномичных изменениях при развитии хронического стресса.

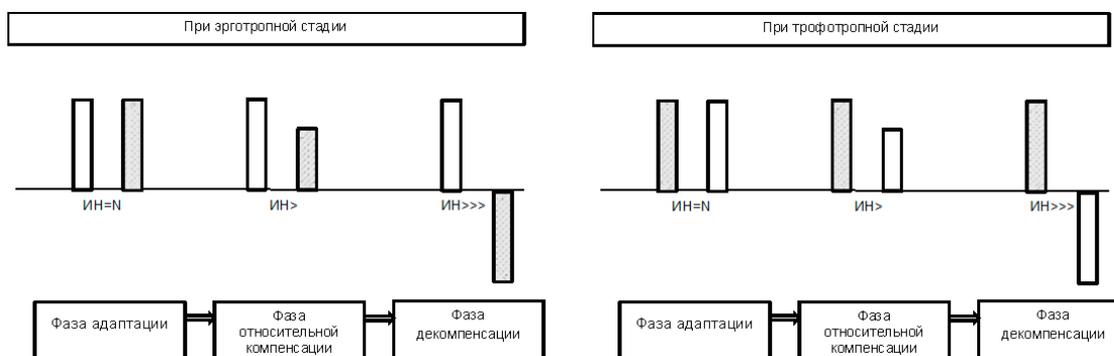


Рис. 2. Характер фазовой структуры разных стадий хронического стресса

С целью облегчения определения фаз стресса был проведен корреляционный анализ по Пирсону (табл.4). Была оценена сила корреляции между соотношениями кальция к магнию, амплитуды моды к вариационному размаху и кортизола к альдостерону. Кроме того была оценена связь между процентным содержанием лимфоцитов и показателями вегетативного гомеостаза [2].

Корреляции соотношений показателей вегетативного гомеостаза у детей с расщелинами лица

		Ca ²⁺ /Mg ²⁺	АМо/Dx	Cortisol/Aldosteron	Lymphocytes, %
Ca ²⁺ /Mg ²⁺	Корреляция Пирсона	1	0,589**	0,475*	0,831**
	Знач.(2-сторон.)		,002	0,019	0,000
	N	25	25	25	25
АМо/Dx	Корреляция Пирсона	0,589**	1	0,574**	0,393
	Знач.(2-сторон.)	0,002		0,003	0,058
	N	25	25	25	25
Cortisol/Aldosteron	Корреляция Пирсона	0,475*	0,574**	1	0,545**
	Знач.(2-сторон.)	0,019	0,003		0,006
	N	25	25	25	25
Lymphocytes, %	Корреляция Пирсона	0,831**	0,393	0,545**	1
	Знач.(2-сторон.)	0,000	0,058	0,006	
	N	25	25	25	25

Примечание: * – Корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторон.);
 ** – Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторон.).

Из табл. 4 следует, что корреляционная взаимосвязь между выбранными для исследования соотношениями разная. Наиболее сильная связь отмечена между процентным содержанием лимфоцитов и соотношения Ca²⁺/Mg²⁺, чуть меньше с показателями гормонов надпочечников. Подобная связь, по-видимому, обусловлена непосредственным влиянием гормонов коры надпочечников на гемопоз. Отмечена прямая, значимая на уровне p<0,01, корреляция между показателями кардиоинтевалографии, соотношениями кортизол/альдостерон, Ca²⁺/Mg²⁺. Такие данные свидетельствуют об общности гормонально-метаболических сдвигов в организме, которые, с целью обеспечения или поддержания долговременной адаптации, «подписывают» ВНС на поддержание нового качественного уровня срочной адаптации.

Заключение. Оперативное лечение, нормализующее структуру челюстно-лицевой области, способствует переходу организма на качественно новый уровень функционирования с усилением трофотропных реакций. При повторном поступлении, у большинства детей, сохранялась эрготропная стадия, но отмечалась положительная динамика при определении фаз стресса. Принимая во внимание однонаправленность изменений симпатической нервной системы с кальцием и парасимпатической нервной системы с магнием, полученные соотношения можно легко использовать в клинической практике, так как возможность выполнения биохимического анализа крови доступна почти во всех медицинских учреждениях.. Тем не менее, для разработки точных критериев определения фаз стресса по соотношению кальция к магнию требуется дальнейшее исследование и большая выборка.

Литература

1. Антонова, Л.К. Толерантность к физическим нагрузкам у подростков с синдромом вегетативной дистонии / Л.К. Антонова, С.М. Куршнир // Российский медицинский журнал.– 2004.– №4.– С. 20–21.
2. Гаркави, Л.Х. Понятие здоровья с позиции теории неспецифических адаптационных реакций организма. / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина // Валеология.– 1996.– №2.– С. 15–20.
3. Исаков, Л.О. Комплексная реабилитация детей с врожденными расщелинами верхней губы, неба и профилактика их развития в республике Саха (Якутия), / Л.О. Исаков // Автореф. дисс. ... к-та мед. наук.– Иркутск, 2009
4. Неудахин, Е.В. Новые теоретические аспекты хронической стрессовой реакции у детей / Е.В. Неудахин // Педиатрия: проблемы и перспективы (к 70-летию кафедры детских болезней №2 РГМУ) Сб. научн. трудов. Под ред. В.А. Таболина: Москва.– 2001.– С. 77–83.
5. Неудахин, Е.В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей / Е.В. Неудахин // Педиатрия.– 2003.– №2.– С. 98–100.

ⁱ значимость различий показателей между детьми исследуемой и контрольной группы

ⁱⁱ значимость различий показателей между детьми исследуемой и контрольной группы

ⁱⁱⁱ значимость различий показателей уровней гормонов между детьми исследуемой группы на этапах исследования