

Таблица 2  
Показатели слуха и функциональные результаты в группе после реконструкции старой радикальной полости (M±m)

Показатель, дБ	Тимпаноластика	
	протезом PORP (n=5)	протезом TORP (n=2)
До операции		
СПВЗ	48,75±10,52	42,50±9,25
КВИ	32,92±8,44	28,75±7,56
После операции		
СПВЗ	23,58±6,26	19,50±5,34
КВИ	10,69±5,51	9,25±4,29

грамма отоскопической картины пациента через 21 день после операции. Протезы PORP для оссиклопластики использованы у 5 пациентов, протезы TORP – у 2. Показатели слуха до операции и функциональные результаты, полученные у пациентов исследуемой группы, приведены в табл. 2.

Таким образом, данная методика может быть использована отоларингами для реконструкции старой радикальной полости с тимпанопластикой у больных, перенесших РО (саннирующую операцию открытого типа) на среднем ухе. Методика позволяет добиться реабилитации пациентов, перенесших РО на среднем ухе, т.е. восстановить естественную архитектуру наружного уха, избавить больных от необходимости быть под постоянным наблюдением отоларинголога, позволяет улучшить слух и сокращает сроки пребывания больного в стационаре.

### Литература

1. Аабд Н.А. Реконструктивная мастоидопластика у больных, перенесших радикальную операцию уха. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.
2. Аникин И.А. Хирургическое лечение больных, перенесших радикальную операцию уха. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Оренбург, 2000.
3. Еремеева К.В. Хирургическая реабилитация больных, перенесших общеполостную операцию на ухе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 24.
4. Кузовков В.Е. Оценка качества жизни больных хроническим гнойным средним отитом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003; 22 с.
5. Толстов Ю.П., Аникин И.А. О клиническом значении трепанационной полости у больных, перенесших радикальную операцию на среднем ухе // Вестн. оториноларингол. – 1999; 1: 44–6.
6. Федосеев В.И., Косяков С.Я., Дмитриев Н.С. Реоперации уха при хроническом гнойном среднем отите // Нов. оториноларингол. и логопатол. – 1999; 3: 63–5.

### SURGICAL REHABILITATION OF PATIENTS UNDERGOING RADICAL EAR SURGERY

Z. Kamalova, Candidate of Medical Sciences  
Bashkir State Medical University, Ufa

The paper describes the variants of surgical treatment in patients who have undergone radical ear surgery. Old radical cavity reconstruction with tympanoplasty can restore the natural architectonics of the external ear.

**Key words:** chronic suppurative otitis media, radical ear surgery, old radical cavity reconstruction, tympanoplasty.

## ОЦЕНКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. Абрамович, А. Плоскирева  
ЦНИИ эпидемиологии, Москва  
E-mail: abramovich@regpharm.com

Представлены методики оценки гематологических показателей при проведении клинических исследований в педиатрии. Показаны преимущества использования интегральных показателей – лейкоцитарных индексов; освещены основные проблемы, возникающие при применении подобных алгоритмов, намечены пути их решения.

**Ключевые слова:** клинические исследования, эффективность и переносимость, оценка результатов, лейкоцитарная формула.

Клинические исследования – неотъемлемая часть оценки эффективности, переносимости и безопасности использования новых лекарственных средств (ЛС), в том числе предназначенных для применения в педиатрии.

Общие методические принципы проведения клинических исследований и анализа полученных данных закреплены рядом международных директив [1–3]. Однако на практике предусмотренные протоколами клинических исследований механизмы оценки эффективности и безопасности изучаемой терапии существенно различаются, что затрудняет сопоставление данных, полученных в разных исследованиях, а также у детей различных возрастных групп. Поэтому разработка стандартных методик интерпретации результатов клинических исследований является актуальной задачей, решение которой позволило бы оптимизировать оценку клинического значения проведенных испытаний. Подобные методики должны базироваться на объективных данных, быть воспроизводимыми в условиях рутинной медицинской практики и использовать методы обследования, которые не представляли бы избыточной нагрузки для пациентов, особенно детей, а также не зависели бы от возраста пациентов.

В большей части клинических исследований определяют лабораторные показатели – как минимум, в начале и в конце курса терапии. Наиболее часто используемым лабораторным тестом является клинический анализ крови, включающий в себя определение уровня гемоглобина (Hb), содержания эритроцитов и лейкоцитов, СОЭ, а также расчет лейкоцитарной формулы. При этом разнонаправленность изменений показателей гемограммы у детей разного возраста и при разных заболеваниях не всегда позволяет оценить динамику и выраженность патологического процесса с помощью единого алгоритма.

В настоящее время в клинических исследованиях применяются следующие подходы к оценке гематологических показателей:

- сравнение с референсными значениями; наиболее часто этот метод используется для выявления побочных действий ЛС и других нежелательных явлений;

- расчет средних показателей (среднее арифметическое, мода, медиана) с оценкой погрешности измерений, что позволяет определить эффективность терапии для группы пациентов в целом;
- расчет интегральных показателей (индексов); этот способ дает возможность оценить в ходе клинического исследования эффективность и безопасность ЛС по единому расчетному показателю.

Последняя методика представляется наиболее перспективной, так как приведение множества отдельных параметров к 1 математическому значению позволяет стандартизировать и унифицировать клиничко-лабораторные данные. Большой научно-практический потенциал использования подобных индексов подчеркивают многие авторы [12–14].

Для интегральной оценки показателей лейкоцитарной формулы крови при широком диапазоне нозологических форм – от инфекционных болезней до острой хирургической патологии – применяются лейкоцитарные индексы, по которым определяют степень интоксикации организма. Это лейкоцитарные индексы интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу [4], В.К. Островскому [5, 6], Б.А. Рейсу [7]; ядерный индекс по Г.Д. Даштаянц [8]; индекс сдвига количества лейкоцитов [9]; интегральный коэффициент ухудшения крови [10]; энтропия лейкоцитарной формулы [11]. При их расчете используют относительные (выраженные в %) величины компонентов лейкоцитарной формулы.

Наиболее изучен ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу, который рассчитывают, вычисляя отношение количества нейтрофильных лейкоцитов разных форм (миелоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные), играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции, связанной с бактериальной инфекцией, а также количества плазматических клеток, к количеству остальных компонентов лейкоцитарной формулы (лимфоциты, моноциты, эозинофилы). Формула имеет следующий вид:

$$\frac{(4 \times \text{миелоциты} + 3 \times \text{юные} + 2 \times \text{палочкоядерные} + 1 \times \text{сегментоядерные}) \times (\text{плазматические клетки} + 1)}{(\text{моноциты} + \text{лимфоциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

Фактически ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу отражает в количественном выражении сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилов. Наиболее оправдано использование этого показателя, в том числе и в клинических исследованиях, для оценки эффективности терапии бактериальных инфекций и других состояний, сопровождающихся выраженным эндотоксикозом (ожоги, хирургическая патология и т.д.).

Однако применение традиционного алгоритма определения ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу в педиатрической практике ограничено из-за возрастных особенностей лейкоцитарной формулы. Расчеты, проведенные у детей

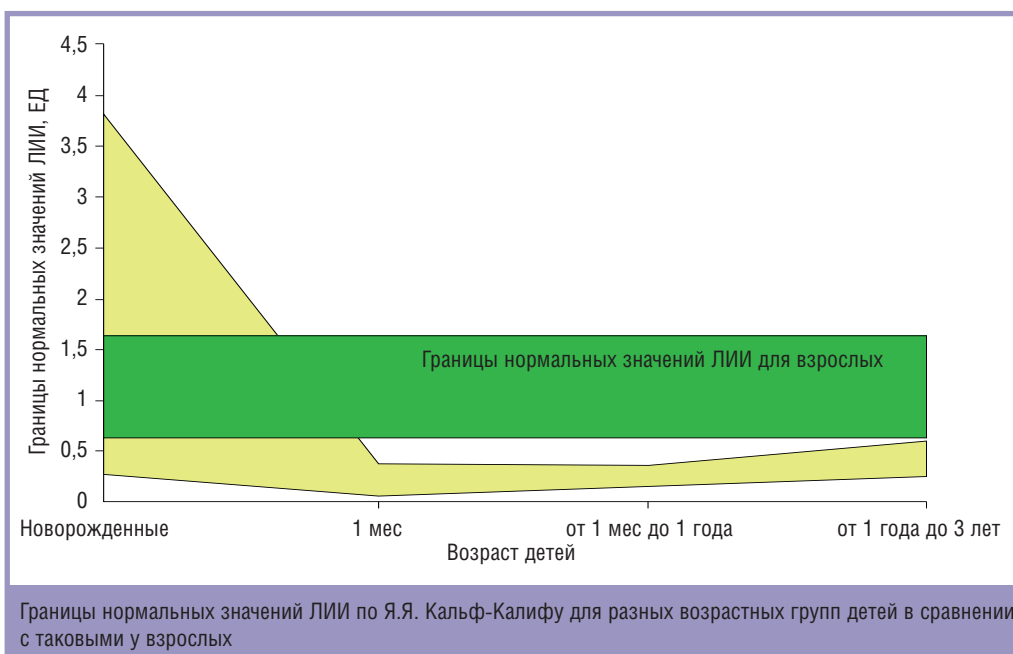
после 1-го и 2-го «перекрестов» кривых нейтрофилов и лейкоцитов, дают несопоставимые результаты. Как показано на рисунке, стандартные границы нормальных значений ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу неприменимы у детей до 4–5 лет, поэтому данные, полученные у детей младшего возраста, требуют индивидуальной оценки с учетом возрастных особенностей лейкоцитарной формулы крови.

Следует отметить, что работ, касающихся особенностей интегральных показателей крови у детей, немного [15–17].

Решением проблемы могут быть оценка динамики данного интегрального показателя в ходе клинического исследования, а также расчет соотношения показателя конкретного пациента с возрастной нормой и последующая обработка полученных относительных величин. Такой подход можно использовать и в отношении других индексов крови, рассчитываемых по относительным показателям лейкоцитарной формулы, зависящим от возраста пациента.

Помимо традиционного ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу, существуют различные его модификации. В частности, В.К. Островским и соавт. была предложена формула ЛИИ, в которой к общей сумме в числителе добавлено содержание (в %) плазматических клеток, а к знаменателю – содержание базофилов. Используется также формула расчета ЛИИ Б.А. Рейса, которая представляет собой соотношение суммы относительных значений нейтрофилов (сегментоядерные, палочкоядерные, юные формы и миелоциты) и суммы относительных значений моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Особенностью обеих формул является отсутствие коэффициентов, и не все авторы считают приведенные модификации правомерными. Однако нам они представляются наиболее адекватными, так как в расчетах учитываются все компоненты лейкоцитарной формулы.

Ядерный индекс, предложенный Г.Д. Даштаянц, представляет собой отношение суммы моноцитов, юных форм и палочкоядерных нейтрофилов к сегментоядерным нейтрофилам. Наиболее часто данный показатель используется для оценки динамики лейкограммы при видах патологии, сопровождающихся выраженным эндотоксикозом (онкологические, инфекционные заболевания).



Индекс сдвига количества лейкоцитов рассчитывают как отношение суммы количества всех форм нейтрофилов, эозинофилов и базофилов к сумме уровней лимфоцитов и моноцитов. Данный лейкоцитарный индекс является маркером активности воспалительного процесса и наличия нарушений иммунного ответа.

Известен также интегральный коэффициент ухудшения крови, который рассчитывается по шкале отклонений регистрируемых показателей гемограммы от исходного уровня. Этот интегральный коэффициент отражает в обобщенном виде степень отклонения от нормы гематологических показателей и рассчитывается по формуле:

$$D = \sqrt[n]{d_1 \times d_2 \dots d_n},$$

где  $n$  – число оцениваемых показателей;  $d_1, d_2, \dots, d_n$  – приведенные к безразмерной шкале (от 0 до 1) параметры, характеризующие степень отклонения каждого из показателей от нормы. Необходимость пересчета показателей лейкоцитарной формулы крови по соответствующей шкале, а также зависимость результата от числа переменных затрудняют широкое клиническое применение этой формулы.

Один из способов интегральной оценки гемограммы – расчет энтропии лейкоцитарной формулы. Применение данного показателя в клинической практике обосновали М.С. Егорова и Г.В. Фомин [18]. Для расчета используют формулу Больцмана в модификации Шеннона:

$$H = \sum P_i \log_2 1/P_i = -\sum P_i \log_2 P_i,$$

где  $H$  – энтропия Шеннона;  $P_i$  – вероятность некоторого события [19].

Получаемый показатель  $\Delta H$  является мерой упорядоченности системы. Увеличение энтропии лейкоцитарной формулы свидетельствует о возрастании ее неупорядоченности; при этом степень увеличения соответствует выраженности дисбаланса показателей лейкоцитарной формулы. Применение данного метода в клинической практике имеет ряд ограничений. Например, чтобы рассчитываемый показатель не зависел от числа переменных, приходится вычислять относительное значение энтропии как отношение ее величины у данного пациента к максимальному ее значению:

$$h = H/H_{\max},$$

где  $h$  – относительная энтропия лейкоцитарной формулы, %;  $H$  – энтропия лейкоцитарной формулы, определяемая по формуле Шеннона;  $H_{\max}$  – максимальное значение энтропии.

При использовании рассматриваемого метода процесс обработки клиничко-лабораторных данных становится более трудоемким. Кроме того, применение метода возможно только у взрослых пациентов, как и ЛИИ.

А.В. Гореловым, А.А. Плоскиревой и Г.Б. Кириличевой была предложена альтернативная методика расчета энтропии лейкоцитарной формулы, которая позволяет проводить ее интегральную оценку вне зависимости от возраста пациентов; при этом данные, полученные у детей разных возрастных групп, являются сопоставимыми [20], что делает метод оптимальным для оценки динамики показателей гемограммы в клинических исследованиях в педиатрии. Для расчета энтропии показатели лейкоцитарной формулы пациента (метамиелоциты, миелоциты, базофилы, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты,

моноциты) сравнивают с границами диапазонов референсных значений для соответствующего возраста и определяют степень отклонения показателей от нормы, оценивая энтропию по формуле:

$$H = \sqrt{\sum (P_n - P_i)^2},$$

где  $H$  – энтропия лейкоцитарной формулы;  $P_n$  – граничные значения нормальных для данного пола и возраста показателей лейкоцитарной формулы;  $P_i$  – величины соответствующих показателей лейкоцитарной формулы пациента.

При значении энтропии, равном 0, констатируют сохранение показателей лейкоцитарной формулы пациента в пределах возрастной нормы. То есть лейкоцитарная формула находится в состоянии гомеостаза, что в совокупности с клинической картиной заболевания (например, отсутствие симптомов интоксикации) позволяет оценить состояние больного как удовлетворительное. Значения энтропии  $>0$  указывают на нарушения динамического постоянства лейкоцитарной формулы, при этом величина энтропии коррелирует со степенью тяжести заболевания.

Преимуществом этого метода расчета энтропии лейкоцитарной формулы является то, что конечное ее значение не зависит от возраста пациента: возрастные характеристики гемограммы необходимо учитывать только непосредственно при расчете, используя соответствующие нормы.

Таким образом, использование интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови при проведении клинических исследований позволяет повысить информативность традиционных диагностических тестов и качество оценки эффективности и переносимости терапии, а в клинической практике – оптимизировать прогнозирование исходов заболевания и индивидуализировать схемы лечения и реабилитацию. Применение оптимальных стандартизированных подходов к оценке гематологических показателей перспективно при компьютерной оценке результатов клинических исследований и разработке экспертных диагностических систем.

В то же время существуют методологические проблемы, связанные с использованием в педиатрической практике ряда лейкоцитарных индексов. Их решение возможно на основе комплексного интегративного подхода с учетом особенностей гемограммы детей. В первую очередь следует определить границы нормальных величин этих показателей для лиц разных возрастных групп.

## Литература

1. General Considerations for Clinical Trials // ICH Harmonised Tripartite Guideline E8, 1997.
2. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population // ICH Harmonised Tripartite Guideline E11, 2000.
3. Statistical Principles for Clinical Trials // ICH Harmonised Tripartite Guideline E9, 1998.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачеб. дело. – 1941; 1: 31–5.
5. Островский В.К., Свитич Ю.М., Вебер В.Р. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1983; 131 (11): 21–4.
6. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В. и др. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика. – 2006; 6: 50–3.
7. Рейс Б.А., Машков Б.А., Карманов П.А. и др. Исследование токсина при перитоните // Хирургия. – 1983; 6: 77–9.



8. Даштаянц Г.А. Клиническая гематология / Киев, 1978; 230 с.
9. Яблчанский Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. – 1983; 1: 60–1.
10. Тихончук В.С., Ушаков И.Б., Карпов В.Н. и др. Возможности использования новых интегральных показателей периферической крови человека // Воен.-мед. журн. – 1992; 3: 27–31.
11. Фомин Г.В., Смирнова Н.С., Мартынюк Ю.Н. Расчет относительной энтропии лейкоцитарной формулы как методика оценки преднозологических состояний персонала. Материалы Всесоюз. конф. «Проблемы донозологической гигиенической диагностики» / Л., 1989; 235–6.
12. Мирошникова О.Н. Изменения показателей периферической крови и системы кровообращения человека как индикаторы реакции организма на действие экологических факторов. Дис... канд. биол. наук / Владивосток, 2007; 132 с.
13. Дубенская Л.И., Баженов С.М., Исаева С.А. Возможности и перспективы индивидуализированного корреляционного анализа лейкоцитарной формулы крови // Вестн. новых мед. технол. – 2003; 3: 12–4.
14. Голованова Е.Д., Дубенская Л.И., Баженов С.М. и др. Влияние темпа старения на вегетативный статус и энтропию лейкоцитарной формулы крови у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клин. геронтол. – 2005; 11 (2): 12–6.
15. Астапов А.А., Савенко А.А. Прогностическое значение лейкоцитарного индекса интоксикации при инвазивной менингококковой инфекции у детей в возрасте до трех лет. Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2012.
16. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Курзина Е.А. и др. Показатели клинического анализа крови у новорожденных, заболевших неонатальным сепсисом // Бюл. фед. центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012; 3: 41–52.
17. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Шабалова Н.Н. и др. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности как показатель наличия гипо- и гиперэргического вариантов неонатального сепсиса // Педиатр. и неонатол. – 2005; 9: 37–40.
18. Методика энтропийной оценки воздействия магнитных полей на персонал по лейкоцитарным формулам крови. ИБФ МВ СССР. Инв. Б-4587 / М., 1985; 11 с.
19. Шеннон К. Работы по теории информации и кибернетике / М.: Изд. иностр. лит., 2002.
20. Горелов А.В., Кирилличева Г.Б., Плоскирева А.А. Способ оценки энтропии лейкоцитарной формулы человека. Патент на изобретение RU 2466402 27.04.2011.

#### ESTIMATION OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS DURING CLINICAL TRIALS IN PEDIATRIC PRACTICE

*M. Abramovich, A. Ploskireva*

*Central Research Institute of Epidemiology, Moscow*

*The paper describes procedures for estimation of hematological parameters during pediatric clinical trials. It shows the benefits of using integral indicators, such as leukocyte indices, highlights the major problems occurring with their application, and outlines the ways of their solution.*

**Key words:** clinical trials; efficiency and tolerance; assessment of results; differential blood count.

## РАЗВИТИЕ РЕФЛЕКСОЛОГИИ И СОЗДАНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В РОССИИ

**В. Гойденко**, доктор медицинских наук, профессор,  
**В. Тянь**, кандидат медицинских наук  
РМАПО, Москва  
E-mail: vmt33@mail.ru

*1 марта 2013 г. исполнилось 57 лет с того времени, как методы восточной медицины (чжень-цзю) были признаны Минздравом СССР и включены в государственную систему медицинской помощи населению. Представлены краткая история развития рефлексологии и рефлексотерапии в России и роль кафедры рефлексологии и мануальной терапии РМАПО в создании в нашей стране государственной научно-практической службы рефлексотерапии.*

**Ключевые слова:** развитие рефлексологии в России, государственная научно-практическая служба рефлексотерапии.

Исполнилось 57 лет с того времени, как методы восточной медицины были официально признаны в нашей стране и включены в государственную систему медицинской помощи населению. Именно тогда начался процесс активного исследования нашими учеными тайн восточной медицины, их научного обоснования, подготовки квалифицированных кадров, внедрения в практическое здравоохранение диагностических, лечебных и профилактических методов восточной медицины, получивших вначале в СССР название чжень-цзю терапии, затем – иглотерапии и в настоящее время – рефлексотерапии. Заметим, что в Китае методы рефлексотерапии с успехом применяются в диагностике, лечении и профилактике заболеваний уже на протяжении 2–6 тыс. лет.

В XIX–XX столетиях многие видные отечественные ученые (А.Я. Виолин, П. Чаруковский, А.А. Татаринов, П.Л. Кориневский, В.В. Корсаков, Э.С. Вяземский и др.) указывали на эффективность иглоукалывания при разных заболеваниях, однако широкого распространения в нашей стране этот метод не получил из-за его недостаточного натурфилософского теоретического обоснования. Честь создания фундаментальных научных основ рефлексологии принадлежит нашим замечательным ученым В.Н. Бехтереву, И.П. Павлову, И.М. Сеченову, Н.Е. Введенскому, А.А. Ухтомскому, Л.А. Орбели, А.Р. Киричинскому, Е.И. Гусеву, П.К. Анохину, А.М. Чернуху и др. Особую роль в открытии законов функционирования нервной системы сыграл И.М. Сеченов, доказавший, что «все акты сознательной и бессознательной жизни по способу происхождения суть рефлексы».

В 1956 г. для изучения теоретических основ и практического освоения методов иглоукалывания и прижи-