

I. БИОМЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И СИНЕРГЕТИКА

ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Дудин Н.А., Еськов В.В., Сидоркина О.Н., Никитина Ю.В.

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО – Югры»

При проведении консервативной терапии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, осложненного критической ишемией нижних конечностей установлено, что объем квазиаттрактора в m -мерном фазовом пространстве состояний значительно уменьшился во второй и особенно четвертой группах (комплексная терапия с озонотерапией), и увеличился при исследовании плазменного звена гемостаза у четвертой группы пациентов. Комплексная терапия с использованием озонотерапии и пайлер-света является терапией выбора с позиции теории хаоса.

Ключевые слова: *система гемостаза, фазовое пространство, квазиаттрактор, ишемия нижних конечностей.*

Введение

Хроническими заболеваниями периферических артерий нижних конечностей в целом страдает 2-3 % населения общей популяции. По данным J. Dormandy [2], в США и Европе у 6,3 млн. лиц после 50 лет выявлена перемежающаяся хромота, при этом клинические проявления заболеваний сосудов нижних конечностей выявлены у 6,3% пациентов, субклинические формы обнаружены у 19,1%, то есть в 3 раза чаще [1, 2].

Надежды на реконструктивно-восстановительные операции не полностью оправдались из-за развития поздних и ранних осложнений. Неудачи в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей во многом обусловлены неадекватной коррекцией системы гемостаза. К сожалению, до настоящего времени нет единого взгляда на значимость тех или иных факторов риска и

стандартизированных подходов к оценке величины тромбогенной опасности, поскольку невозможно определить в каждом клиническом случае их критичность [4, 9]. В публикациях различных авторов делаются акценты на особенностях оперативного вмешательства и применяемого наркоза либо на детализацию преимущественно приобретенных факторов риска. Традиционная консервативная терапия, включающая антикоагулянты, реологические препараты и ангиопротекторы, оказывается недостаточно эффективной и сопровождается потерей конечности в 37% больных в течение одного года от начала заболевания, что приводит к инвалидизации пациента [3, 5, 8].

Актуальность изучения нарушений в системе гемостаза, при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, с использованием методов системного

анализа и синтеза, базирующихся на теории хаоса и самоорганизации, обусловлена тем, что при данном заболевании многоуровневый и многокомпонентный каскад нарушений системы гемостаза связан со взаимодействием множества переменных кластеров, объединяющихся на основе функционального взаимодействия в систему патогенеза тромбгеморрагических осложнений [5, 6].

Компоненты вектора состояния системы гемостаза постоянно изменяются не только под воздействием различных видов консервативной терапии, но и вследствие воздействия других биологических систем для поддержания равновесия в системе гемостаза. Таким образом, в рамках нового подхода возникают возможности иной трактовки системы гемостаза, изучение его особенностей в условиях действия различных видов консервативной терапии.

Системный анализ и синтез таких патогенетических кластеров при нарушениях в системе гемостаза у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволяет в рамках компартментно-кластерного подхода произвести анализ поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) при данном заболевании, дать оценку эффективности стандартно проведенной терапии, так и при дополнительных видах терапии. Это обеспечивает прогноз поведения ВСОЧ при разных видах консервативной терапии [5, 6].

Цель исследования: выявление закономерностей поведения вектора состояния организма больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в фазовом пространстве состояний на основании изучения параметров системы гемостаза при разных видах консервативной терапии.

Объект и методы исследования

При изучении функций отдельного организма (пациента) возникает необходимость проецирования среднестатистических данных по конкретной нозологической единицы на данного пациента, у которого могут быть другие показатели и требуется другая тактика лечения. В ряде случаев возникают такие отклонения показателей гемостаза у конкретного пациента, которые могут уходить даже за пределы трех сигм. В статистике такие отклонения просто отбрасываются, однако врачи работают именно с этими показателями при лечении пациентов, так как такие пациенты могут уходить в критические зоны крайне неблагоприятных последствий, то есть зоны летального риска. Показатели, выходящие за пределы трех сигм эпизодичны, но именно они увеличивают параметры квазиаттракторов движения вектора состояния организма человека в фазовом пространстве состояний и повышает риск осложнений (вплоть до летальных исходов).

Особенности описаний биологической динамической системы с позиций теории хаоса и самоорганизации базируются на

системных подходах [5, 6, 7]. Если лечебные воздействия нескольких видов проводят в отношении групп пациентов, находящихся в приблизительно одинаковых условиях по состоянию функций организма (например, группы людей с одинаковыми нозологическими единицами) и регистрируют параметры функций организма каждого человека из группы до воздействия и после воздействия, то эти параметры образуют наборы (компарменты) диагностических признаков в пределах одной фазовой координаты x_i – из набора всех координат m -мерного фазового пространства состояний с одинаковыми диагностическими характеристиками. При этом, каждый человек со своим набором признаков (компоненты вектора состояния организма данного человека) в данный момент времени задается точкой в этом так, что группа пациентов образует некоторое “облако” (квазиаттрактор) в фазовом пространстве состояний, а разные группы (из-за разных воздействий на них) образуют разные “облака” – квазиаттракторы в фазовом пространстве состояний.

В целом, решение задачи диагностики при таком подходе достигается за счет того, что, получаемые данные от группы пациентов или от одного пациента путем повторов измерений в виде набора m блоков данных (компарментов), где m – число измеряемых диагностических признаков, переносят в виде точек в m -мерное фазовое пространство

состояний и измеряют параметры полученных квазиаттракторов [6,7].

Данный метод нами используется для групповых сравнений (разных групп людей при разных видах терапевтических воздействий, например, разные виды лекарств и физиотерапевтических воздействий, когда имеются несколько кластеров данных (каждый кластер для каждой группы обследуемых, или для каждого типа воздействий на группы обследуемых) и эти кластеры описываются своим вектором состояния организма человека, входящего в обследуемую k -ю группу в виде $x^k = (x_1^k, x_2^k, \dots, x_m^k)$, где $i = 1, 2, \dots, m$ – номер диагностического признака (параметра организма обследуемого), а k – номер кластера (номер группы пациентов или номер конкретного воздействия – лекарства, где $k = 1, 2, \dots, p$). При этом для каждого вектора x^k в одном и том же фазовом пространстве состояний размерностью m имеются одинаковые наборы компонент (диагностических признаков) x_i^k , которые в свою очередь имеют наборы (общим числом n , где n – число пациентов в группе, а j – номер пациента в группе, $j = 1, 2, \dots, n$) конкретных множеств они образуют квазиаттрактор в ФПС значений самих диагностических признаков по каждой из координат x_i^k . Объемы квазиаттракторов и координаты их центров являются интегративными мерами оценки эффективности лечебного воздействия. [5, 6].

В связи с разработанным методом для сравнения были выполнены исследования параметров системы гемостаза пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (obliterating atherosclerosis of the lower limbs), получающих разные виды консервативной терапии.

Нами был произведен сравнительный анализ параметров квазиаттракторов вектора состояния в 7-ми и 6-ти – мерном фазовом пространстве состояния организма пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии, получающих 4 разных вида консервативной терапии. Расчет параметров квазиаттракторов производился по программам для ЭВМ, зарегистрированным в Федеральном агентстве по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (свидетельство №2006613212), Russia.

Исследования проводились в период с 2005 по 2012гг. на базе сосудистого отделения клинической городской больницы №1 г. Сургут. Было обследовано 186 пациентов в возрасте от 42 до 70 лет. Критерии включения в исследуемую группу: 1. Нозологическая форма-облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. 2. Степень ишемии конечности - III- IV по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. 3. Возраст – с 41 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 51,97 лет. Критериями исключения являлись – облитерирующий тромбангиит;

гангрена нижней конечности; возраст до 40 лет и после 75 лет; наличие тяжелой сопутствующей патологии; пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в ближайшие 1,5 года, острый инфаркт миокарда в ближайший год. Длительность заболевания колебалась от одного года до 10 лет, явления критической ишемии существовали от 2 до 20 недель. Всем пациентам было выполнялись разные виды оперативного лечения, до и после операции проводились разные виды консервативной терапии.

Все пациенты в зависимости от проводимой консервативной терапии были рандомизированы на 4 группы: 1 группа – пациентам данной группы проводили стандартную (приказ Мин.здрава и соц. Развития №401 от 26.05.2006г.) консервативную терапию, в состав которой входили: Per os - Аспирин – кардио 100 мг по 1 таб. 1 раз в сутки или Кардиомагнил 75 мг по 1 таб. 1 раз в сутки на весь цикл пребывания пациента в стационаре; Трентал 400 мг по 1 таб. 3 раза в сутки в течении двух месяцев с момента поступления пациента в стационар; Плавикс 75 мг по 1 таб. 3 раза в сутки в течение двух месяцев с момента поступления в стационар; Галидор по 1 таб. 2 раза в сутки в течении двух месяцев с момента поступления в стационар. Внутривенные инъекции: Физиологический раствор NaCl 0,9% - 200 мл с Тренталом 5 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки – 10 дней; Реополиглюкин 200 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки – 10 дней; Галидор 2,0 мл 1 раз в сутки

внутримышечно; Гепарин 5 тыс.ед. подкожно однократно перед оперативным лечением. В первой группе 25 пациентов было с 3ст. критической ишемией нижних конечностей и 22 пациента с 4 ст. по классификации А.В. Покровского-Фонтейна.

2-я группа – пациенты данной группы совместно со стандартной, общепризнанной терапией получали озонированный физиологический раствор. Внутривенная озонотерапия осуществлялась путем барбатирувания 400 мл. физиологического раствора озон-кислородной газовой смесью в течении 30 мин. со скоростью до 2 мг/л. Сразу же после озонации раствор вводился внутривенно со скоростью 30-40 капель в минуту. Курс состоял из 8-12 процедур, количество которых определялось клинической картиной заболевания. Во второй группе 26 пациентов было с 3ст. критической ишемией нижних конечностей и 21 пациента с 4 ст. по классификации А.В.Покровского-Фонтейна.

3 группа – пациенты данной группы совместно со стандартной терапией получали физиотерапию в виде пайлер-света (аппарат Биоптрон-2, Zepher, Швейцария) состояло из полихроматического света, близкого по спектральному составу (480-3400 нм) и интенсивности (40 мВт/см²) к естественному. Методика проведения светотерапии заключалась в расположении аппарата параллельно коже конечности на 10 см. Экспозиция света выполнялась на 3 зоны – паховую, подколенную

область и тыл стопы, по 8 мин. на каждую зону. Курс состоял из 10-15 процедур, количество которых определялось клинической картиной заболевания. В третьей группе 23 пациентов было с 3ст. критической ишемией нижних конечностей и 23 пациента с 4 ст. по классификации А.В. Покровского-Фонтейна.

4 группа – пациенты получали дополнительно к стандартной терапии озонотерапию и аппликации пайлер-света в дозировках аналогичных при использовании во 2-й и 3-й группах. В первой группе 26 пациентов было с 3ст. критической ишемией нижних конечностей и 20 пациента с 4 ст. по классификации А.В. Покровского-Фонтейна.

Выявлена сопутствующая патология практически у половины больных сопутствующий коронарокардиосклероз и ИБС. У каждого 8-го пациента выявляется облитерирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Каждый 10-й больной страдает гипертонической болезнью и каждый 16-й пациент лечился по поводу язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Все указанные заболевания в большинстве своем являются частным проявлением системного облитерирующего атеросклероза.

В работе использовались следующие приборы для получения параметров гемостаза координат x_j вектора состояния организма человека:

1. Анализатор для исследования системы гемостаза: «СА-1500» («Sysmex», Япония)

2. Комплект оборудования для исследований методом ИФА: «Multiscan FC» («Termo Fisher Scientific», Финляндия), WASHER «FLEXIWASH», Shaker thermostated ST-3.

3. Biochemical analyzer «AU400» («Olimpas», Япония)

Исследование Д-димера (мкг/л) проводилось на анализаторе системы гемостаза «СА-1500», использовались реактивы «Siemens». Для исследований бралась плазма (пробирки с цитратом натрия). Дополнительные тесты: растворимые фибрин-мономерные комплексы (мг. %), XIIa-зависимый фибринолиз (мин), протромбиновый индекс по Квику (%), гомоцистеин (мкмоль/л), активизированное частичное тромбопластиновое время (сек.), тромбиновое время (сек), антитромбин 3 (%), протеин С (%) и S (%), плазминоген (%) выполнялись с применением реактивов отечественного производства «Технология стандарт» (Россия). Использовалась плазма (пробирки с цитратом натрия). Проводили исследование количества тромбоцитов (10^9 /л), фибриноген (г/л). Все эти параметры формировали 13 компонент ВСОЧ в ФПС, для которых и рассчитывались квазиаттракторы.

Работа выполнялась в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и одобрена этическим комитетом Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сургутский государственный

университет Ханты-Мансийского округа-Югры». От каждого обследуемого пациента получено информированное согласие на использование материалов в научных целях.

Результаты исследований и их обсуждение

Величины параметров системы гемостаза оценивали до лечения в четырех выше указанных вариантах и после его завершения. Для каждой группы пациентов было выполнено по 26 измерений (в целом 104 измерения).

Было проведено попарное сравнение расстояний между центрами для всех пар квазиаттракторов движения вектора состояния организма, то есть – вектора состояния организма пациентов до лечения и после лечения.

В таблице 1 представлены параметры фибринолитического и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после проведения консервативной терапии (содержит 7 параметров, т.е. $m=7$). В качестве координат вектора состояния организма человека x_i , образующих наше фазовое пространство состояния выступали: x_1 - Д-димер (мкг/л), x_2 - растворимые фибрин-мономерные комплексы (мг%), x_3 - XIIa-зависимый фибринолиз (мин), x_4 - протромбиновый индекс по Квику (%), x_5 -гомоцистеин (мкмоль/л), x_6 - тромбоциты (10^9 /л), x_7 - фибриноген (г/л).

Таблица 1

Параметры квазиаттракторов поведения вектора состояния фибринолитического и тромбоцитарного звена системы гемостаза пациентов до и после проведения консервативной терапии, в 7-ми мерном фазовом пространстве.

		N	m	rX	vX
1 группа	До лечения	47	7	211.01	3.53×10^{11}
	После лечения			197.411	5.41×10^{11}
2 группа	До лечения	47	7	223.614	2.28×10^{11}
	После лечения			183.161	0.95×10^{11}
3 группа	До лечения	46	7	219.945	3.73×10^{11}
	После лечения			226.068	2.75×10^{11}
4 группа	До лечения	46	7	239.358	1.37×10^{11}
	После лечения			207.799	0.31×10^{11}

Здесь: N- количество пациентов в группе, m - число исследуемых параметров, rX- общий показатель асимметрии; vX- объем 7-ми мерного фазового пространства.

При анализе данных таблицы 1 отмечается изменения во второй группе общего показателя асимметрии rX в 1,22 раза. В четвертой группе общий показатель асимметрии rX уменьшился в 1,15 раза. Объем 7-мерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор, существенно изменяется после проводимой терапии во второй группе в 2,3 раза и особенно в четвертой группе в 4,5 раза.

В таблице 2 принимались в расчет параметры плазменной системы гемостаза пациентов облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после проведения консервативной терапии (содержат 6 параметров, т.е. $m = 6$ измерений). В качестве

координат вектора состояния организма человека x_i , образующих наше новое (отличное от предыдущего) фазовое пространство состояния выступали: x_1 - активированное частичное тромбопластиновое время (сек); x_2 - тромбиновое время (сек); x_3 - антитромбин III (%); x_4 - протеин C(%); x_5 - протеин S(%); x_6 - пламиноген (%).

У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с синдромом критической ишемии на фоне проведения консервативной терапии с использованием пайлер-света в третьей группе общий показатель асимметрии rX увеличение в 1,7 раза. В четвертой группе общий показатель асимметрии rX увеличился в 3,83 раза, в первой и второй группе общий показатель асимметрии практически не изменяется.

Объем 6-мерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор, существенно изменяется в третьей -1,76 раза и особенно в четвертой группе в 2,73 раза. Во второй группе данный показатель не изменяется, а в первой отмечается уменьшение объема 6-мерного параллелепипеда, ограничивающего квазиаттрактор в 4,63 раза (таб. 2).

Средне статистические значения при этом изменялись незначительно. По параметрам x_1 , x_4 , x_5 вообще различия статистически не достоверны.

Таблица 2

Данные расчета параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния плазменного звена системы гемостаза пациентов до и после проведения консервативной терапии, в 6-ти мерном фазовом пространстве.

		N	M	χ^2	vX
1 группа	До лечения	47	6	11.709	3.09×10^9
	После лечения			12.814	0.67×10^9
2 группа	До лечения	47	6	13.199	1.05×10^9
	После лечения			13.265	1.27×10^9
3 группа	До лечения	46	6	4.848	1.22×10^9
	После лечения			8.243	3.34×10^9
4 группа	До лечения	46	6	11.921	1.84×10^9
	После лечения			45.668	3.26×10^9

Здесь: N- количество пациентов в группе, m - число исследуемых параметров, χ^2 - общий показатель асимметрии, vX - объем 6-ти мерного ФПС.

В целом, параметры квазиаттракторов вектора состояния организма человека для сравниваемых групп отличаются как по объемам, так и по координатам их центров (стохастического и геометрического) и наибольшая разница выявляется при сравнении показателей фибринолитического и тромбоцитарного звеньев гемостаза во второй и четвертой группе. В обеих группах отмечалось влияние на гемостаз озонотерапии. Изменения общего показателя асимметрии и объема 7-ми мерного фазового пространства параметров фибринолитического и тромбоцитарного звеньев гемостаза больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, свидетельствуют о

более значительном лечебном эффекте именно для групп пациентов, к которым применялась комплексная терапия с использованием озонотерапии и пайлер-света (таб.1). При анализе средне статистических значений отмечается не существенные изменения. По отдельным параметрам вектора состояния организма человека (x_3, x_4, x_5) различия вообще статистически не достоверны.

Параметры квазиаттракторов вектора состояния организма человека для сравниваемых групп отличаются как по объемам, так и по координатам их центров (стохастического и геометрического) и более значительная разница выявляется при сравнении показателей плазменного звена гемостаза в третьей и четвертой группе. Наиболее выраженные изменения отмечаются в 4 группе пациентов. Как в 3, так и в 4 группе отмечалось влияние на систему гемостаза пайлер – свет. В 1 и 2 группах изменения показателей незначительны, эффект лечения нестабилен.

Таким образом, мы отмечаем изменения показателей в зависимости от видов проводимой терапии. Установлено, что разные виды консервативной терапии влияют на разные звенья гемостаза. Нами было установлено, что озонотерапия в большей степени влияет на фибринолитическое и тромбоцитарное звенья гемостаза, а лечение при помощи аппарата биоптрон более значительно влияет на плазменное звено гемостаза.

При применении различных видов консервативной терапии отмечается разноплановое влияние на систему гемостаза. Очевидно, что только при проведении комплексной консервативной терапии можно добиться стабильного терапевтического эффекта.

Выводы

1. Изменения параметров квазиаттракторов вектора состояния организма человека в семи-мерном фазовом пространстве состояний более существенны чем результаты статистической обработки их первичных данных: у пациентов четвертой группы при исследовании фибринолитического звена гемостаза исходный объем V_x уменьшился 4,5 раза, во второй группе в 2,3 раза. В то время как в 1-й и 3-й группах параметры изменяются слабо. При изучении параметров плазменного звена гемостаза значительные изменения отмечаются в третьей и четвертой группах, где на фоне консервативной терапии с использованием пайлер-света отмечается увеличение объема V_x в 3 группе в 1,76 раза, в четвертой в 2,73 раза.
2. Новые методы изучения состояния механизмов системы гемостаза могут быть использованы для оценки адекватности и эффективности проводимой терапии. Это позволяет подойти к научному прогнозированию изменений системы гемостаза во время проведения консервативной терапии с использованием лекарственных и

физиотерапевтических воздействий.

3. Крайне важно внедрять в медицинскую практику раннее распознавание неадекватности реакции организма на проводимую терапию методом расчета изменений параметров квазиаттракторов ВСОЧ.

Литература

1. Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T., Foster J.D., Nuyujukian P., Ryu S.I., Shenoy K.V. Neural population dynamics during reaching // *Nature*. – 2012 – Vol. 487 – P.51-58.
2. Dormandy J.A. The fate of patients with critical ischemia / J.A. Dormandy L. Heeck, S. Vig // *Semin. Vasc. Surg.* – 1999 – № 12. – P.142-147.
3. Doweik L. Fibrinogen predicts mortality in high risk patients with peripheral artery disease. / L. Doweik, T. Maca, M. Schillinger, A. Budinsky, S. Sabeti, E. Minar // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2003. – Vol.26, №4 – С. 381-386.
4. Eric Benoit, Thomas F. O'Donnell, Georgios D. Kitsios, Mark D. Iafrati. Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012 – Vol. 55, №3 – P. 781-789.
5. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E. Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states // *Measurement Techniques (Medical and Biological*

- Measurements) – 2011 – Vol.53 (12) – P. 1404-1410.
6. Eskov V.M., Gavrilenko T.V., Kozlova V.V., Filatov M.A. Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems // Measurement Techniques. – 2012 – Vol. 55, №9 – P.1096-1102.
 7. Eskov V.M., Eskov V.V., Filatova O.E., Filatov M.A. Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science // Journal of Biomedical Science and Engineering – 2012 – Vol.5, №10 – P.602-607.
 8. Meijer W.T. Peripheral arterial disease in the elderly of the Rotterdam Study / W.T. Meijer, A. W. Hoes, D. Rutgers // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.- 1998 - №18 – P.185-192.
 9. Practical hemostasis and thrombosis / ed. by D. O'Shaughnessy, M. Makris, D. Lillicrap // Blackwell Publishing Ltd, 2005, 224 p.

Key words: *hemostasis system, phase space, quasiattractor, ischemia of the bottom extremities.*

CHAOTIC DYNAMICS OF PARAMETERS HEMOSTASIS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF BOTTOM EXTREMITIES

*Dudin N. A. Eskov V. V.,
Sidorkina O. N., Nikitina Yu. V.*

It was presented that quasiattractor volume in m -dimensional phase space of conditions considerably decreased in the second and especially the fourth groups (complex therapy with an ozonoterapiya), and increased at research of a plasma link of a hemostasis at the fourth group of patients. Complex therapy with use of an ozonoterapiya and a piler light is choice therapy from a position of the theory of chaos.