

УДК 616-092.4 (57+61)

**ХАОТИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

В.В. ЕСЬКОВ, О.Н. СИДОРКИНА, Н.А. ДУДИН

Сургутский государственный университет, Россия,
тел. +7 (3462) 52-16-40, e-mail: o-247@yandex.ru

Аннотация. При проведении консервативной терапии у больных *облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей* (ОААНК), осложненного критической ишемией нижних конечностей (КИНК), установлено при исследовании фибринолитического и тромбоцитарного звеньев гемостаза, что объем квазиаттрактора в *m*-мерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС) 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.

**CHAOTIC DYNAMICS OF HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS WITH CRITICAL
LOWER LIMB ISCHAEMIA**

V.V. ESKOV, O.N. SIDORKINA, N.A. DUDIN

Surgut State University, Russia,
phone. +7 (3462) 52-16-40, e-mail: o-247@yandex.ru

Abstract. While conservative therapy of patients with arteriosclerosis obliterans complicated with critical lower limb ischaemia, it was found when in the study of fibrinolytic and platelet hemostasis, the volume of quasi-attractor in the *m*-dimensional phase space of states significantly decreased in the second and especially in the fourth group (combined therapy with ozone therapy), and increased in the study of plasma hemostasis of the fourth group of patients. Combined therapy with the use of ozone therapy and piler-light is the treatment of choice from the perspective of chaos theory.

Key words: hemostasis, phase space, quasi-attractor, lower extremity ischemia.

Хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей в целом страдает 2-3 % населения общей популяции. По данным J.Dormandy [4], в США и Европе у 6,3 млн лиц после 50 лет выявлена перемежающаяся хромота, при этом клинические проявления артериальной недостаточности нижних конечностей верифицированы у 6,3% пациентов, субклинические формы обнаружены у 19,1%, то есть в 3 раза чаще [6, 7].

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. Традиционная консервативная терапия, включающая антикоагулянты, реологические препараты и ангиопротекторы, оказывается недостаточно эффективной и сопровождается потерей конечности в 37% больных в течении одного года от начала заболевания, что приводит к инвалидизации пациента [5, 7, 9].

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 [6, 7].

Цель исследования - выявить закономерности поведения вектора состояния организма больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в фазовом пространстве состояний на основании изучения параметров системы гемостаза при разных видах консервативной терапии.

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 [1-3].

Системный анализ и синтез таких патогенетических кластеров при нарушениях в системе гемостаза

у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволяет в рамках компарментно-кластерного подхода произвести анализ поведения вектора стояния 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 [1-3].

Материалы 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 ВСОЧ 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 [2, 7, 8]. 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 ФПС с одинаковыми диагностическими характеристиками. При этом, каждый человек со своим набором признаков (компоненты вектора состояния организма данного человека – ВСОЧ) 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 ФПС.

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 [7, 8].

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 [7, 8].

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. В работе использовались следующие приборы для получения координат x_j ВСОЧ:

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

Нами был произведен сравнительный анализ параметров квазиаттракторов вектора состояния в 7-ми и 6-ти – мерном ФПС 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.

Было обследовано 186 пациентов в возрасте от 42 до 70 лет, которые вошли в 4 группы: 1 группа – пациенты получавшие стандартную, общепринятую консервативную терапию; 2 группа – пациенты получавшие дополнительно к стандартной терапии озонотерапию; 3 группа – пациенты получавшие дополнительно к стандартной терапии аппликации пайлер-света; 4 группа – пациенты получавшие дополнительно к стандартной терапии озонотерапию и аппликации пайлер-света.

Исследование Д-димера проводилось на анализаторе системы гемостаза «СА-1500», использовались реактивы «Siemens». Для исследований бралась плазма (пробирки с цитратом натрия). Дополнительные тесты: Растворимые фибрин-мономерные комплексы, XIIa-зависимый фибринолиз, Протромбиновый индекс по Квику, гомоцистеин, Активизированное частичное тромбопластиновое время, Тромбиновое время, Антитромбин 3, протеин С и S, пламиноген выполнялись с применением реактивов отечественного производства «Технология стандарт» (Россия). Использовалась плазма (пробирки с цитратом натрия). Все эти параметры формировали 13 компонент ВСОЧ в ФПС, для которых и рассчитывались квазиаттракторы.

Результаты и их обсуждение. Величины параметров системы гемостаза оценивали до лечения в четырех выше указанных вариантах и после его завершения, а также в сравнении со средними нормами для каждого параметра. 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 табл. 1 представлены параметры фибринолитического и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до проведения консервативной терапии, (содержит 9 квазиаттракторов для 7-ми мерного фазового пространства) и параметры фибринолитического и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после проведенного консервативного лечения (тоже для 7-ми мерного фазового пространства). В качестве координат ВСОЧ x_i , образующих наше ФПС 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).

В табл. 1 представлены результаты расчетов, где N- количество пациентов в группе, M- число исследуемых параметров, rX- общий показатель асимметрии, vX- объем 7-ми мерного ФПС. 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. Что свидетельствует о более значительном лечебном эффекте именно для этих групп пациентов, к которым применялась комплексная терапия, в аспекте фибринолитического и тромбоцитарного звена системы гемостаза (табл.1).

Средне статистические значения при этом изменялись, но не существенно. По отдельным параметрам ВСОЧ (x_3, x_4, x_5) различия вообще статистически не достоверны.

Таблица 1

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

Параметры	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
N	47	47	47	47	46	46	46	46
M	7	7	7	7	7	7	7	7
rX	211.01	197.411	223.614	183.161	219.945	226.068	239.358	207.799
vX	3.525×10^{11}	5.408×10^{11}	2.279×10^{11}	9.541×10^{10}	3.73×10^{11}	2.745×10^{11}	1.374×10^{11}	3.031×10^{10}

В целом, параметры квазиаттракторов ВСОЧ 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. Более выраженные изменения отмечаются в 4 группе, когда пациенты получали комплексную терапию в сочетании и физиотерапией. В 1 и 2 группах эффект лечения нестабилен, изменения показателей незначительны.

В табл. 2 принимались в расчет параметры плазменной системы гемостаза пациентов с облитери-

рующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до проведения консервативной терапии, (содержит 9 квазиаттракторов для 6-ти мерного фазового пространства) и параметры плазменного звена системы гемостаза пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после проведенного консервативного лечения (тоже для 6-ти мерного фазового пространства). В качестве координат ВСОЧ x_i , образующих наше новое (отличное от предыдущего) ФПС выступали: x_1 - активированное частичное тромбопластиновое время (сек.); x_2 - тромбиновое время (сек); x_3 - антитромбин III (%); x_4 - протеин С; x_5 - протеин S; x_6 - плазминоген (%).

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 увеличился в 1,7 раза. В четвертой группе при проведении комплексной консервативной терапии с использованием озонотерапии и пайлер-света общий показатель асимметрии rX увеличился в 3,83 раза, что говорит о выраженном терапевтическом эффекте. 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 (табл. 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- мерном фазовом пространстве

Параметры	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	До лечения	После лечения						
N	47	47	47	47	46	46	46	46
M	6	6	6	6	6	6	6	6
rX	11.709	12.814	13.199	13.265	4.848	8.243	11.921	45.668
vX	3.091×10^9	0.667×10^9	1.045×10^9	1.265×10^9	1.843×10^9	3.259×10^9	1.222×10^9	3.339×10^9

Примечание: N- количество пациентов в группе, M- число исследуемых параметров, rX - общий показатель асимметрии, vX - объем 6-ти мерного ФПС.

Параметры квазиаттракторов ВСОЧ 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. В обеих группах отмечалось влияние на гемостаз пайлер - света., что и оказало положительный эффект на плазменное звено гемостаза. В 1 и 2 группах эффект лечения нестабилен, изменения показателей незначительны.

В целом показатель ВСОЧ зависит 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 биопротон более значительно влияет на плазменное звено гемостаза.

При применении различных видов консервативной терапии отмечается разноплановое влияние на систему гемостаза с выраженным эффектом озонотерапии. 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 vX 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 vX 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 прогно-

зированию 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. *Еськов, В.М.* Философско-биофизическая интерпретация жизни в рамках третьей парадигмы / В.М. Еськов, А.А. Хадарцев, А.В. Гудков, С.А. Гудкова, Л.И. Сологуб // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 1. – С. 38–41.

2. *Еськов, В.М.* Стационарные режимы функциональных систем организма и их идентификация в рамках компартментно-кластерного подхода / В.М. Еськов, Н.А. Фудин, А.А. Хадарцев, В.А. Папшев, Ю.М. Попов // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – Т. X, № 4. – С. 63 – 67.

3. *Еськов, В.М.* Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно кластерного подхода / В.М. Еськов, О.Е. Филатова, Н.А. Фудин, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. 2004. – Т. XI, № 4. – С. 5–6.

4. *Dormandy, J.A.* The fate of patients with critical ischaemia / J.A. Dormandy, L. Heeck, S. Vig // Semin. Vasc. Surg. – 1999. – №12. – С. 142–147.

5. *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. – Т. 26. – №4. – С. 381–386.

6. *Eskov, V.M.* Characteristic features of measurements and modeling for biosystems in phase spaces of states / V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova // Measurement Techniques (Medical and Biological Measurements). – 2011. – V.53 (12). – P. 1404–1410.

7. *Eskov, V.M.* Measurement of the dynamic parameters of microchaos in the behavior of living biosystems / V.M. Eskov, T.V. Gavrilenko, V.V. Kozlova, M.A. Filatov // Measurement Techniques. – Vol.55. – N9. – 2012. – P.1096–1102.

8. *Eskov, V.M.* Two types of systems and three types of paradigms in systems philosophy and system science / V.M. Eskov, V.V. Eskov, O.E. Filatova, M.A. Filatov // Journal of Biomedical Science and Engineering. – Vol.5. – N10. – 2012. – P.602–607.

9. *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. – С. 185–192.