

УДК 616.006

**Н.Ю. Михайлов, Г.В. Жукова, Н.М. Машенко, С.А. Зинькович,
Л.Х. Гаркави, И.Е. Шепелев**

**РИТМОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМОТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

Исследована связь между частотными характеристиками сигнала пульсовой волны, гематологическими показателями и объемом оперативного вмешательства, обусловленного стадией распространенности злокачественного процесса в легких. Указаны диапазоны частот, в которых эта связь максимальна.

Пульсовая волна; лейкоцитарная формула крови; онкология.

**N.Yu. Mikhailov, G.V. Zhukova, N.M. Mashenko, S.A. Zinkovich, L.H. Garkavi,
I.E. Shepelev**

**RHYTHM AND GEMOTOLOGICAL INDICATORS OF THE PATIENTS WITH
ONCOLOGY LUNGS DISEASES**

High-frequency oscillations in a pulse wave signal in the range of 1-50 Hz and differential blood count indicators and their relation to volume of a transaction depended on staging of malignant lung tumor have been investigated. The ranges with maximum correlation relation are specified.

Pulse wave signal; differential blood count; oncology.

В настоящее время остается актуальной проблема разработки неинвазивных методов экспресс-диагностики состояния организма с целью оптимизации лечения различных заболеваний и профилактики возможных осложнений. В силу целого ряда причин в онкологии востребованность таких методов особенно высока. Это связано с травматичностью применяемых при опухолевом процессе оперативных вмешательств и токсичностью традиционных средств противоопухолевого лечения (цитостатики, ионизирующие излучения), а также с высоким риском развития рецидивов и метастазов.

Известно, что патологические изменения в организме связаны с нарушением регуляторных взаимоотношений, ухудшением функционирования нейроэндокринной и иммунной систем, приводящем к ослаблению многоуровневых защитных механизмов. Было показано, что эти процессы проявляются в изменении характера интегральных реакций организма – развитии таких общих неспецифических адаптационных реакций, как стресс или напряженные антистрессорные реакции низких уровней реактивности [1].

Имеются сведения о ритмическом характере процессов в живом организме и значительном влиянии частотных характеристик на медико-биологические эффекты слабых физических воздействий [1,2]. Это послужило основанием для изучения связи между параметрами биоритмических процессов и характером общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР), оцениваемым с помощью гематологических показателей – лейкоцитарной формулы периферической крови [1]. В результате таких исследований был создан программно-аппаратный комплекс «Пульс-Антистресс», позволяющий по спектральным характеристикам пульсовой волны оценивать адаптационный статус людей без онкологических заболеваний и, в ряде случаев, прогнозировать ухудшение состояния и выявлять патологические изменения в организме до стадии их манифестации [3]. Встал вопрос о разработке аналогичного экспресс-метода оценки состояния онкологических больных.

Материалы и методы. В настоящем исследовании была предпринята попытка установления связи между спектральными характеристиками сигнала пульсовой волны в частотном диапазоне 1–50 Гц и состоянием пациентов с различными патологическими процессами в легких. Были изучены результаты 130 измерений сигнала пульсовой волны у 32-х пациентов торакального отделения Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Злокачественные опухоли были диагностированы у 22-х больных, доброкачественные опухоли и туберкуломы – у 10-ти человек. Измерения проводили с 8 до 10 часов утра в день перед операцией, на следующий день после операции, затем 1–3 раза в последующий период пребывания в стационаре, а также через 2 недели после операции - в конце лечения. Одновременно брали периферическую кровь на анализ с подсчетом лейкоцитарной формулы. В качестве информативных частотных параметров в диапазоне 1–50 Гц сигнала пульсовой волны были выбраны 64 коэффициента вариации гармоник и 64 коэффициента корреляции гармоник с ритмом сердца (ритмограммой).

Среди пациентов преобладали мужчины (70 %). Возраст обследованных находился в диапазоне 30–70 лет, большинство пациентов (более 2/3) составляли возрастную группу 45–65 лет. При злокачественных заболеваниях легких (преимущественно, при раке легкого) произведено 100 измерений, при доброкачественных новообразованиях и туберкуломах – 30 измерений. Для оценки стадии злокачественного заболевания были выбраны 95 измерений.

Для сравнения представленности различных AP у пациентов со злокачественными опухолями легких использовали предложенную ранее балльную шкалу, учитывающую характер AP и выраженность признаков напряженности (уровни реактивности) по параметрам лейкоцитарной формулы и некоторым другим гематологическим показателям [1]. При этом самый низкий балл соответствует стрессу низких уровней реактивности, сопровождающемуся наиболее глубокими нарушениями в регуляторных системах организма. Такому состоянию на уровне параметров лейкоцитарной формулы, в частности, соответствует наиболее выраженная относительная лимфопения. Баллы возрастают по мере улучшения характера AP, а также по мере повышения уровня реактивности, на котором эти AP развиваются, отражающемся, в частности, на выраженности признаков напряженности в параметрах лейкоцитарной формулы. Наиболее высокий балл имеет AP повышенной активации высоких уровней реактивности, которая характеризуется наиболее высоким в границах нормальных значений относительным содержанием лимфоцитов крови и отсутствием признаков напряженности. В настоящем исследовании при анализе результатов использовали не только конкретные характеристики каждой идентифицированной по лейкоцитарной формуле AP каждого пациента, но ещё и усредненную характеристику в баллах тех AP, которые развивались в течение послеоперационного периода.

Исследование гематологических показателей. Известно, что адаптационная реакция на стресс и напряженные антистрессорные реакции являются неспецифическим фоном развития злокачественных опухолей и отражают значительные нарушения в состоянии нейроэндокринной и иммунной систем [1,4,5]. В то же время было показано, что у больных со злокачественными опухолями различных локализаций активизация антистрессорных процессов способствует повышению противоопухолевой резистентности [1]. Это проявляется в двух вариантах: противоопухолевых эффектах неспецифических антистрессорных воздействий и антистрессорном влиянии некоторых специфических факторов противоопухолевого лечения. В частности, у пациентов с местно-распространенным раком легкого применение интраоперационной аутогемохимиотерапии способствовало более выраженному снижению частоты послеоперационных и иных ос-

ложнений и увеличению продолжительности жизни больных по сравнению с результатами только оперативного лечения. При этом отмечено развитие антистрессорных адаптационных реакций без признаков напряженности и снижение отношения числа случаев развития стресса к числу случаев развития физиологических антистрессорных реакций более чем в 6 раз, что сопровождалось нормализацией корковой активности мозга, восстановлением активности медиаторного звена симпатoadреналовой системы, повышением активности Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы [6].

В ходе настоящего исследования было показано, что соотношение оценок адаптационного статуса по параметрам лейкоцитарной формулы крови и по выбранному диапазону сигнала пульсовой волны у больных со злокачественными опухолями было сходным с отмеченным для группы больных с доброкачественными опухолями или туберкуломами. При этом в 30 % случаев наблюдалось хорошее соответствие оценок, полученных разными методами. Случаи явного несовпадения характера и напряженности АР составляли 39–41 %, частичного несовпадения (значительная разница в оценке либо характера, либо напряженности АР) – 28–29 %. Таким образом, у больных со злокачественными и доброкачественными опухолями легких, а также у пациентов с туберкуломами имеется выраженное расхождение между выбранными ритмологическими и гематологическими показателями, используемыми для оценки адаптационного статуса.

Дальнейший анализ исследованных показателей осуществлялся только в отношении пациентов со злокачественными опухолями легких после операции в течение 2-х недель, составлявших абсолютное большинство обследованных больных.

Таблица 1

Распределение усредненных показателей адаптационного статуса по параметрам лейкоцитарной формулы в баллах у 22 больных при разных стадиях злокачественного процесса в легких

Стадия распространенности процесса	Диапазон в баллах	Значения ниже 100 баллов, %	Значения в диапазоне 100–1000 баллов, %	Значения, превышающие 1000 баллов, %
I	54–1125	28	43	28
II	21–823	25	75	0
III	15–1200	40	40	20

В таблице представлены обобщенные данные о характере и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций (АР) у пациентов с разными стадиями злокачественного процесса, а, следовательно, и с разным объемом оперативного вмешательства. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии выраженных различий в структуре адаптационного статуса у сравниваемых категорий больных.

По нашему мнению, данное обстоятельство, а также отмеченное выше выраженное расхождение между выбранными ритмологическими и гематологическими показателями адаптационного статуса могли отражать существенные изменения регуляторных взаимоотношений в организме при наличии опухолевого процесса в легких или развитии туберкулеза. Кроме того, и то, и другое могло быть обусловлено также и наличием разнообразных осложнений у исследованных пациентов, непосредственно связанных, например, с различными сопутствующими заболеваниями, а не со стадией распространенности процесса и объемом оперативного вмешательства. Таким образом, при рассматриваемых патологических процессах в

легких параметры лейкоцитарной формулы крови могут не всегда оставаться достаточно информативными для оценки состояния пациентов.

Статистическое исследование параметров пульсовой волны. С учетом вышеизложенного анализ ритмологических характеристик представляет особый интерес. В отличие от итогов исследования гематологических показателей, спектральные характеристики сигнала пульсовой волны в выбранном диапазоне 1–50 Гц (коэффициент вариации, коэффициент корреляции), измерявшегося в послеоперационном периоде, позволили разделить пациентов на группы в соответствии с объемом оперативного вмешательства, коррелировавшим со стадией распространенности процесса. Количество примеров в группе по стадиям заболевания составило: I – 35, II – 35, III – 25. С помощью линейного дискриминантного анализа Фишера была исследована возможность разделения предложенных параметров пульсовой волны по классам внутри группы результатов и их информативность. Рассмотрены: коэффициент вариации (диапазоны 1–12,5 Гц и 1–25 Гц), коэффициент корреляции (диапазоны 1–12,5 Гц и 1–25 Гц) и их комбинации. Критерием для оценки информативности для выбранного набора параметров служили: матрица классификации, характеризующая точность определения каждого класса в исследуемой группе и значение Лямбды Уилкса. Набор параметров считался информативным, если значения точности в матрице классификации для каждого класса в исследуемой группе превышали 70 %, а Лямбда Уилкса была не более 0,3.

Исходя из указанных условий, получено, что частотные диапазоны 1–12,5 Гц, 1–25 Гц для коэффициента вариации и коэффициента корреляции, содержащие по 16 и 32 гармоник соответственно, не позволяют в полной мере говорить об их информативности с точки зрения исследуемой группы по стадиям онкологического заболевания (Лямбда Уилкса превышала 0,6, точность менялась от 0 до 60 %).

Использование одновременно коэффициента вариации и коэффициента корреляции в частотном диапазоне 1–12,5 Гц позволило значительно улучшить результаты. Была получена приемлемая точность (78 %) и Лямбда Уилкса (0,29), что подтвердилось после применения канонического анализа (рис. 1).

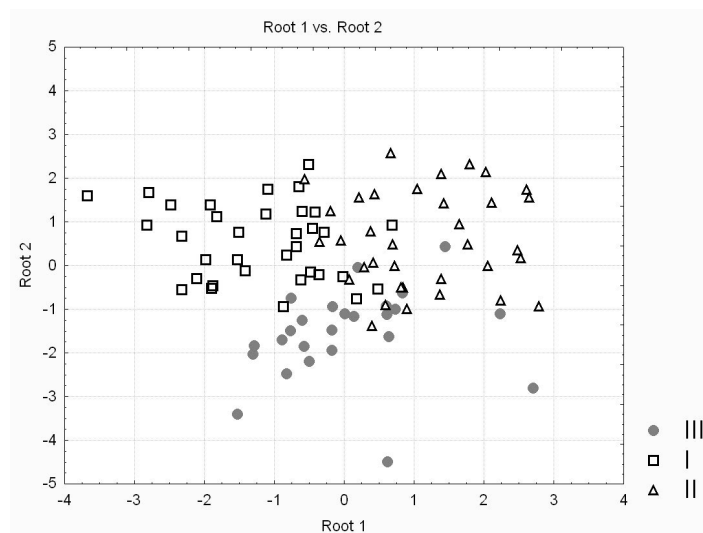


Рис. 1. Распределение примеров, их коэффициентов корреляции и коэффициентов вариации гармоник в диапазоне 1–12,5 Гц по стадиям заболевания по результатам канонического анализа (I, II, III – стадии заболевания)

Нейросетевое исследование информативности параметров пульсовой волны. С целью дальнейшего изучения возможности осуществления классификации трех стадий злокачественного онкологического заболевания по пульсовой волне индивидуума и исследования их информативности были применены нейросетевые методы. Проблема выявления информативных параметров в данном случае ставится таким образом, чтобы определить целостный набор значимых признаков из множества заданных. В качестве заданных являются 64 коэффициента вариации и 64 коэффициента корреляции гармоник пульсовой волны, полученные для частотного диапазона 1–50 Гц. Для оценки значимости данных параметров каждый из наборов коэффициентов вариации и корреляции был разбит на 4 не перекрывающиеся группы по 16 параметров в каждой группе. Первая группа содержала коэффициенты для первых 16 гармоник, вторая группа – для последующих 16 гармоник и т.д. Таким образом, были получены 8 обучающих наборов данных, каждый из которых имеет 16 входных признаков и 3 выходных признака по числу трех стадий заболевания. Наборы с большим количеством входных параметров не рассматривались исходя из ограниченности обучающей выборки, объем которой составлял 95 примеров.

В качестве классификатора мы использовали многослойную нейронную сеть, обучаемую алгоритмом обратного распространения ошибки [7]. Анализировались результаты обучения многослойной нейронной сети для каждого из обучающих наборов данных. Набор данных, имеющих более высокую точность классификации, соответственно характеризуется более высокой значимостью своих входных параметров. Известно, что в многослойной нейронной сети достигаемая точность классификации при обучении находится в зависимости от количества нейронов в скрытом нейронном слое. Поэтому для осуществления исследования заранее было определено минимально необходимое количество нейронов для 100-процентной классификации при обучении, затем полученное число было уменьшено на треть и установлено в качестве заданного размера многослойной нейронной сети для всех обучающих наборов. Данный подход позволил нам нивелировать зависимость получаемых процентов точности классификации от количества нейронов, а связывать её лишь со значимостью параметров пульсовой волны соответствующей группы. На рис. 2 показаны результаты экспериментов. Результаты для четырех групп коэффициентов вариации показаны на рис. 2,а), для четырех групп коэффициентов корреляции на рис. 2,б). Из рисунков видно, что наибольшей значимостью для определения стадии заболевания с использованием коэффициентов вариации гармоник пульсовой волны обладают последние 16 параметров из 64 заданных, а наибольшей значимостью с использованием коэффициентов корреляции гармоник пульсовой волны обладают первые 16 параметров из 64 заданных.

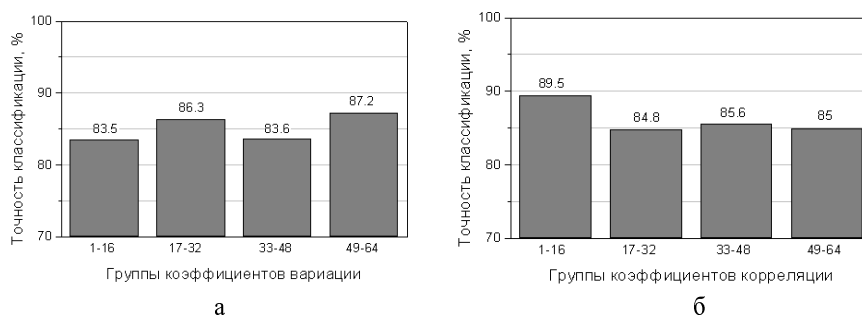


Рис. 2. Зависимость точности классификации при обучении от группы параметров пульсовой волны

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности выбранных спектральных характеристик сигнала пульсовой волны у больных со злокачественным процессом в легких как показателей, отражающих изменения состояния под влиянием различных объемов хирургического вмешательства, обусловленных стадией распространенности опухолевого процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Гаркави Л.Х.* Активационная терапия. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 2006. – 256 с.
2. *Холодов Ю.А.* Магнитобиологические основы магнитотерапии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1995. – № 6. – С. 5-11.
3. *Михайлов Н.Ю., Толмачев Г.Н., Шепелев И.Е., Пляка П.С.* Высокочастотные колебания в сигнале пульсовой волны и их связь с адаптационными реакциями // Биофизика. – 2008. – Т. 53. – Вып. 3. – С. 482-487.
4. *Selye H.* Correlation stress and cancer // Amer. J. Proctol. – 1979. – Vol. 30, № 4. – P. 18-28.
5. *Айрапетов К.Г.* Традиционная и модифицированная аутогемохимиотерапия в комплексном лечении неходжкинских лимфом: Дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2002.
6. *Зинькович С.А.* Интраоперационная аутогемохимиотерапия в лечении рака легкого: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005.
7. *Rumelhart, D.E., Hinton, G.E., and Williams R.J.* Learning Internal Representations by Error Propagation. In Parallel distributed processing: Explorations in the Microstructure of Cognition., Vol. 1. Cambridge, MA: MIT Press (1986). – P. 318-362.

Михайлов Назар Юрьевич

Южный научный центр Российской академии наук.
E-mail: mnazar@yandex.ru.
344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194.
Тел.: 88632433858.

Жукова Галина Витальевна

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи» (РНИОИ).
E-mail galya_57@mail.ru.
г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63.
Тел.: 88632519633.

Машенко Наталья Михайловна

E-mail: nataros@rambler.ru.

Зинькович Сергей Анатольевич

E-mail: rnioi@list.ru.

Гаркави Любовь Хаимовна

E-mail: nataros@rambler.ru.

Шепелев Игорь Евгеньевич

НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана Южного федерального университета.
E-mail: shepelev@krinc.ru.
344090, г. Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/1.
Тел.: 88632433088.

Mikhailov Nazar Yurievich

South Science Centre of Russian Academy of Science.
E-mail: mnazar@yandex.ru.
194, Stachki av., Rostov-on-Don, 344090, Russia.
Phone: +78632433858.

Zhukova Galina Vitalievna

FGA «Federal agency of the high-tech medical support Rostov oncology research institute».
E-mail: galya_57@mail.ru.

63, 14 line street, Rostov-on-Don, Russia.
Phone: +78632519633.

Maschenko Natalia Mihailovna
E-mail: nataros@rambler.ru.

Zinkovich Sergey Anatolievich
E-mail: rnioi@list.ru.

Garkavi Lubov Haimovna
E-mail: nataros@rambler.ru.

Shepelev Igor Evgenievich
Research Institute of Neurocybernetics Southern Federal University.
E-mail: shepelev@krinc.ru.
194/1, pr. Stachki, Rostov-na-Donu, 344090, Russia.
Phone: +78632433088.

УДК 616.054.4:616

В.П. Омельченко, А.А. Демидова, К.С. Караханян

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ**

Изменения variability ритма сердца наряду с электрической нестабильностью кардиомиоцитов являются признаками диабетического сердца при артериальной гипертензии и нарушениях углеводного обмена.

Артериальная гипертензия; диабетическое сердце; variability сердечного ритма.

V.P. Omel'chenko, A.A. Demidova, K.S. Karahanjan

**APPLICATION OF METHODS OF NONLINEAR DYNAMICS
FOR AN ESTIMATION OF A FUNCTIONAL CONDITION OF
CARDIOVASCULAR SYSTEM AT VARIOUS FUNCTIONAL ASSAYS**

Infringements of variability of an intimate rhythm in a combination to attributes of electric instability of a myocardium are one of factors of diabetic heart.

Arterial hypertension; diabetic heart; variability of an intimate rhythm.

Отклонения, возникающие в регулирующих системах сердца, как правило, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятного исхода. Сердечный ритм служит индикатором этих отклонений, а потому исследование variability сердечного ритма (BCP) у больных с такой сложной патологией, как артериальная гипертензия (АГ) на фоне нарушений углеводного обмена, имеет важное прогностическое и диагностическое значение. Одним из осложнений сахарного диабета (СД) является автономная кардиальная нейропатия (АКН), которая значительно повышает риск развития коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и внезапной смерти больных [1]. Развитие диабетической кардиомиопатии и нейропатии опосредовано прямым воздействием метаболических нарушений на нервную ткань, усилением неферментного глико-