

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Косенок Сергей Михайлович
Должность: ректор
Дата подписания: 19.06.2024 12:30:46
Уникальный программный ключ:
e3a68f3eaa1e62674b54f4998099d3d6bfdd1836

Биохимические маркёры костного метаболизма у больных СД-2
типа с различными клиническими вариантами течения

Таблица 7.86

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
ионизированный кальций сыворотки крови (ммоль/л)	$1,18 \pm 0,00$ 1,18±0,05 1,18; 1,06; 1,27	$1,11 \pm 0,01$ 1,18±0,08 1,13; 0,89; 1,22) $p_1 < 0,001$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,001$	$1,12 \pm 0,00$ 1,12±0,05 1,12; 1,01; 1,23	$1,11 \pm 0,01$ 1,11±0,10 1,13; 0,9; 1,35 $p_6 > 0,05$ / $p_{6\text{ M-Y}} < 0,05$
неорганический фосфор сыворотки крови (ммоль/л)	$1,21 \pm 0,01$ 1,21 ±0,08 1,2; 1,1; 1,4	$1,17 \pm 0,02$ 1,17 ±0,12 1,2; 0,9; 1,5	$1,17 \pm 0,02$ 1,17 ±0,15 1,2; 0,8; 1,5	$1,16 \pm 0,04$ 1,16 ±0,23 1,2; 0,64; 1,6
магний сыворотке крови (ммоль/л)	$0,94 \pm 0,01$ 0,94±0,08 0,98; 0,79; 1,05	$0,77 \pm 0,02$ 0,77±0,14 0,07; 0,6; 1,0 $p_1 < 0,05$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,001$	$0,71 \pm 0,01$ 0,77±0,09 0,78; 0,5; 0,8	$0,71 \pm 0,02$ 0,71±0,13 0,7; 0,5; 1,0 $p_4 < 0,05$ / $p_{4\text{ M-Y}} = 0,17$
щелочная фосфатаза сыворотки (u/L)	$172,4 \pm 28,65$ 172,4±5,23 172,5; 112; 241	$177,2 \pm 7,85$ 177,2±43,02 177; 99; 274	$232,7 \pm 6,38$ 232,7±34,98 233; 169; 354	$225,6 \pm 13,05$ 225,6±71,48 225,5; 132; 533 $p_4 < 0,01$ / $p_{4\text{ M-Y}} < 0,01$
N-MID TM – остеокальцин (нг/мл)	$22,99 \pm 1,13$ 22,99±1,13 24,05; 11,5; 34	$15,6 \pm 1,23$ 15,6±6,78 14,85; 6; 32,9 $p_1 < 0,001$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,001$	$15,1 \pm 1,09$ 15,1±5,99 13; 11; 34	$12,08 \pm 0,30$ 12,08±1,67 12; 8; 18 $p_3 < 0,05$ / $p_{3\text{ M-Y}} < 0,05$ / $p_4 < 0,01$ / $p_{4\text{ M-Y}} < 0,05$
Serum CrossLaps TM (нг/мл)	$0,38 \pm 0,01$ 0,38±0,06 0,4; 0,22; 0,47	$0,44 \pm 0,00$ 0,44±0,03 0,44; 0,4; 0,54 $p_1 < 0,001$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,001$	$0,53 \pm 0,01$ 0,53±0,06 0,53; 0,41; 0,69	$0,68 \pm 0,00$ 0,68±0,05 0,69; 0,53; 0,76 $p_3 < 0,001$ / $p_{3\text{ M-Y}} < 0,001$ / $p_4 < 0,001$ / $p_{4\text{ M-Y}} < 0,001$
CrossLaps TM (мкг/ммоль Кр.);	$210,0 \pm 13,44$ 210,0±73,6 208; 105; 331	$286,7 \pm 25,9$ 286,7±141,9 280,4; 72,8; 575 $p_1 < 0,01$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,05$	$382,7 \pm 15,18$ 382,7±83,15 401; 46; 482 $p_2 < 0,01$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,01$	$437,0 \pm 11,65$ 437,0±63,79 450; 320; 575 $p_3 < 0,05$ / $p_{3\text{ M-Y}} < 0,001$ / $p_4 < 0,001$ / $p_{4\text{ M-Y}} < 0,001$

Примечания:

p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента, $p_{\text{M-Y}}$ – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;

200

p_1 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Известно, что ионы кальция принимают участие в регуляции соотношения между резорбцией костной ткани и формированием новой. Биологический смысл феномена ремоделирования кости состоит в приспособлении механических свойств кости к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Рост и обновление скелета (для предотвращения «усталости» ткани) сопровождается регенерацией микроповреждений и поддержанием возможности перехода минералов в кровь и обратно. У взрослых остеобласты продуцируют чуть меньше костной ткани, чем требуется. Следствием этого является отрицательный баланс массы кости. Данный феномен известен как «ассоциированная с возрастом остеопения». Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации (I группа $1,11 \pm 0,01$ ммоль/л) и декомпенсации (III группа $1,11 \pm 0,01$ ммоль/л) достоверно ниже показателей условно здоровых лиц ($1,18 \pm 0,00$ ммоль/л; $p_1 < 0,001$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,001$; $p_6 > 0,05$ / $p_{6\text{ M-Y}} < 0,05$).

Определение в крови фосфора и магния относится к обязательным рутинным методам исследования. Как показало наше исследование, у больных СД-2 типа в стадии компенсации углеводного обмена (I группа) концентрация магния в сыворотке достоверно ниже ($0,77 \pm 0,02$ ммоль/л) показателей здоровых ($0,94 \pm 0,01$ ммоль/л; $p_1 < 0,05$ / $p_{1\text{ M-Y}} < 0,001$). Достоверных изменений концентрации неорганического фосфора в сыворотке в исследуемых выборках больных не выявлено.

К маркёрам резорбции костной ткани относят определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа. Коллаген I-го типа составляет более 90 % органического матрикса кости и синтезируется непосредственно в костях. Во время обновления костной ткани коллаген I-го типа деградирует, а небольшие пептидные фрагменты попадают в кровь. Продукты деградации коллагена могут определены как в крови (Serum CrossLapsTM), так и в моче (CrossLapsTM).

Исследование выявило большую чувствительность метода исследования С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в моче – CrossLapsTM, в сравнение с Serum CrossLapsTM. Так во всех исследуемых группах больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения

201

наблюдается прогрессивное увеличение экскреции С-концевых тепепептидов, образующихся при деградации коллагена I типа с мочой (соответственно $286,7 \pm 25,9$ мкг/ммоль Кр. $382,7 \pm 15,18$ мкг/ммоль Кр.; $437,0 \pm 11,65$ мкг/ммоль Кр.) в сравнение с показателями здоровых ($210,0 \pm 13,44$ мкг/ммоль Кр. $p_1 < 0,01/p_{1\text{ м-у}} < 0,05$; $p_2 < 0,01/p_{1\text{ м-у}} < 0,01$; $p_3 < 0,05/p_{3\text{ м-у}} < 0,001$; $p_4 < 0,001/p_{4\text{ м-у}} < 0,001$). Аналогичная закономерность нарастания концентрации С-концевых тепепептидов, образующиеся при деградации коллагена I типа в плазме крови у больных по мере ухудшения компенсации углеводного обмена выявлена при анализе Serum CrossLapsTM: в первой группе исследуемых Serum CrossLapsTM определялся в концентрации ($0,44 \pm 0,00$ нг/мл) достоверно выше показателей условно здоровых лиц ($0,38 \pm 0,01$ нг/мл; $p_1 < 0,001/p_{1\text{ м-у}} < 0,001$), в третьей группе ($0,68 \pm 0,00$ нг/мл) – достоверно ниже показателей I ($p_4 < 0,001/p_{4\text{ м-у}} < 0,001$) и II группы ($0,53 \pm 0,01$ нг/мл; $p_3 < 0,001/p_{3\text{ м-у}} < 0,001$).

Следующий этап исследования заключался в системном анализе ранговой значимости показателей коэффициентов параметров костного метаболизма и системному синтезу с целью идентификации параметров порядка.

Во всех представленных рисунках (рис. 7.49– 7.56) и таблицах (табл. 7.87–7.99) под символами ($X_1 \dots X_7$) понимаются следующие показатели: X_1 – концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови (ммоль/л); X_2 – концентрация неорганического фосфора в сыворотке (ммоль/л); X_3 – концентрация магния в сыворотке крови (ммоль/л); X_4 – щелочная фосфатаза сыворотки (у/л); X_5 – N-MIDTM – остеокальцин (нг/мл); X_6 – Serum CrossLapsTM – С-концевые тепепептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа (нг/мл); X_7 – CrossLapsTM – С-концевые тепепептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа в моче (мкг/ммоль Кр.).



Рис. 7.49. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 2-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа).

Таблица 7.87

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии компенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,339	0,069	0,040	0,456	0,548	0,123	0,756

Сравнение всех 4-х представленных графиков и таблиц выявило существенное различие весовых коэффициентов (значимости) исследуемых параметров ВСОЧ кластера костного метаболизма (компонентов x_i вектора состояния больных СД) при СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения в сравнении с условно здоровыми лицами.

Существенную значимость в диагностике различий между выборками больных СД-2 типа и условно здоровых лиц (рис. 7.49, табл. 7.87) имеют увеличение экскреции с мочой С-концевых тепепептидов, образующиеся при деградации коллагена I типа ($X_7 = 0,756$), снижение концентрации остеокальцина ($X_5 = 0,548$), увеличение активности щелочной фосфатазы сыворотки ($X_4 = 0,456$), а также снижение концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови ($X_1 = 0,339$).

В идентификации различий между больными СД-2 типа в стадии субкомпенсации углеводного обмена и условно здоровыми лицами (рис. 7.50, табл. 7.88) существенную значимость имеют увеличение экскреции CrossLapsTM ($X_7 = 0,843$), повышение активности щелочной фосфатазы сыворотки ($X_4 = 0,789$), наряду с нарастанием концентрации Serum CrossLapsTM ($X_6 = 0,526$).

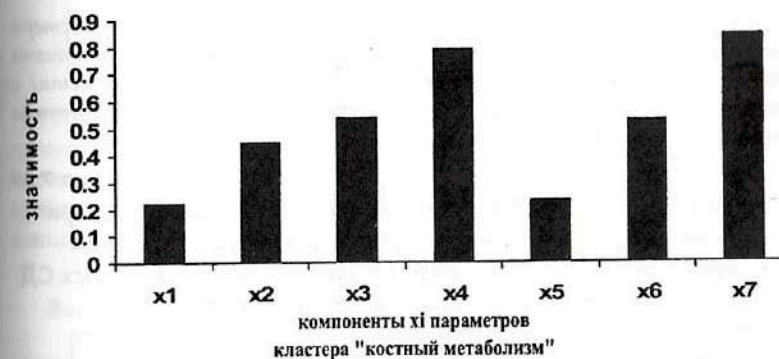


Рис. 7.50. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 2-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации.

Таблица 7.88
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии субкомпенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,223	0,450	0,535	0,789	0,230	0,526	0,843

Идентификации различий между больными СД-2 типа в стадии декомпенсации углеводного обмена и условно здоровыми лицами (рис. 7.51, табл. 7.89) существенную значимость приобретают снижение концентраций концентрации неорганического фосфора в сыворотке ($X_2 = 0,689$) и ионизированного кальция в сыворотке крови ($X_1 = 0,585$), наряду с сохранением существенной диагностической значимости увеличения экскреции CrossLaps™ ($X_7 = 0,520$).



Рис. 7.51. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 2-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и декомпенсации.

Таблица 7.89
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД 2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,585	0,689	0,056	0,165	0,253	0,453	0,520

Диагностическими критериями, имеющими существенную диагностическую значимость в идентификации различий между группами больных компенсации и субкомпенсации углеводного обмена (рис. 7.52, табл. 7.90)

являются снижение ионизированного кальция в сыворотке крови ($X_1 = 0,561$), повышение активности щелочной фосфатазы сыворотки ($X_4 = 0,521$), наряду с нарастанием концентрации CrossLaps™ ($X_6 = 0,405$).

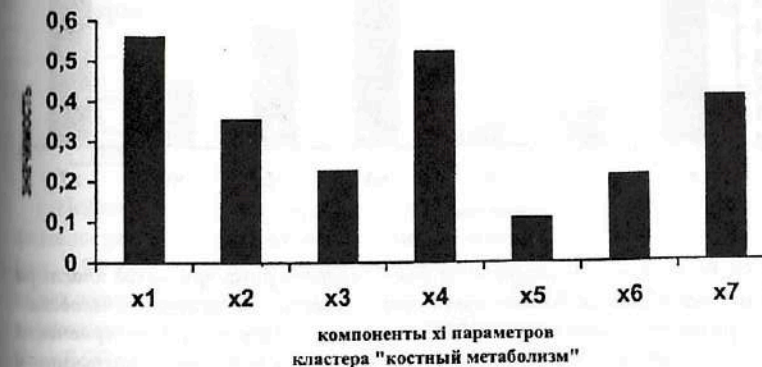


Рис. 7.52. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 2-х групп: больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и субкомпенсации.

Таблица 7.90
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и субкомпенсации (II группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,561	0,354	0,226	0,521	0,107	0,212	0,405

Идентификация различий между группами больных компенсации и декомпенсации углеводного обмена (рис. 7.53, табл. 7.91) являются повышение активности щелочной фосфатазы сыворотки ($X_4 = 0,715$), снижение ионизированного кальция в сыворотке крови ($X_1 = 0,529$) и нарастание концентрации CrossLaps™ ($X_6 = 0,715$).

Таблица 7.91
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (компенсация и декомпенсация)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,529	0,128	0,063	0,715	0,423	0,228	0,715



Рис. 7.53. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 2-х групп: больных СД-2 типа в стадии компенсации и декомпенсации.

Выявлена существенная значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии компенсации и декомпенсации (рис. 7.54, табл. 7.92) таких диагностических критериев как снижение концентрации магния ($X_3 = 0,750$) и кальция ($X_1 = 0,465$) в сыворотке крови.



Рис. 7.54. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 2-х групп: больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

Таблица 7.92

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 3х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,465	0,151	0,750	0,155	0,318	0,360	0,057

Нейрокомпьютерный анализ выявил существенную значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа и условно здоровых лиц (рис. 7.55, табл. 7.93) таких критериев как увеличение экскреции с мочой С-концевых тепопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа ($X_7 = 0,857$), увеличение Serum CrossLaps™ ($X_6 = 0,587$), снижение концентраций остеокальцина ($X_5 = 0,587$) и ионизированного кальция в сыворотке крови ($X_1 = 0,429$).



Рис. 7.55. Результаты ранжирования 7-ми лабораторных признаков кластера «костный метаболизм», (компонент x_i вектора состояния организма человека ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка всех 4-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля), больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (в стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.93

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,429	0,152	0,195	0,258	0,587	0,685	0,857

Решение задачи минимизации предоставляет собственно параметры порядка, то есть те диагностические признаки, без которых идентификация различий между исследуемыми выборками не возможна. При удалении из нейросети признаков, уровень значимости которых ниже 0,2 (рис. 56, табл. 7.94),



Рис. 7.56. Решение задачи минимизации: результаты ранжирования 5-ти лабораторных признаков кластера «костный метаболизм» (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок: условно здоровых лиц (группа контроля), больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (в стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.94

Решение задачи минимизации: весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «костный метаболизм», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,305	0	0	0,386	0,453	0,785	0,891

Именно системный анализ и синтез позволяет вычленять необходимый минимум диагностических критериев, а именно, увеличение экскреции мочой С-концевых телопептидов, образующиеся при деградации коллагена I типа ($X_7 = 0,891$), увеличение Serum CrossLaps™ ($X_6 = 0,785$), снижение концентраций остеокальцина ($X_5 = 0,453$) и ионизированного кальция в сыворотке крови ($X_1 = 0,305$), которые позволяют решать задачи идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии компенсации и декомпенсации, а так же условно здоровых лиц.

Третий этап исследования этого кластера заключался в анализе результатов обработки данных аттрактора «кластер: костный метаболизм» больных

СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (обобщенно для всех исследуемых групп и с ранжированием по степени компенсации углеводного обмена), а также условно здоровых лиц (табл. 7.95– 7.99), представляющие размеры каждого из интервалов Δx_i для соответствующих параметров порядка x_i и показатели асимметрии (Asy-try) для каждой координаты x_i . В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров порядка ($m = 7$). Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии (rX) и общий объем многомерного параллелепипеда V (General V value), которые в итоге дают представление о параметрах.

Из представленных табличных данных (табл. 7.95–7.99) видно, что наибольший общий объем параллелепипеда (General V value), ограничивающего аттрактор «кластер: костный метаболизм» в 7-мерном фазовом пространстве выявлен при объединении всех испытуемых, т.е. в совокупности у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и условно здоровых лиц (General V value 8.70E+0015), общий показатель асимметрии (rX) для этой же обобщенной группы также наибольший – 603.875.

В последующем проводился сравнительный анализ результатов обработки данных аттрактора «кластер: костный метаболизм» больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа) углеводного обмена и условно здоровых лиц (группа контроля) в 7-мерном фазовом пространстве (табл. 7.95– 7.99).

Таблица 7.95

Результаты обработки данных аттрактора кластера: «костный метаболизм» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (в стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации) и условно здоровых лиц в 7-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 120 Number of Phase plane dimension m = 7 General asymmetry value rX = 603.875	
Interval X1 = 46	Asymmetry rX1 = 0.0000
Interval X2 = 151	Asymmetry rX2 = 0.0166
Interval X3 = 75	Asymmetry rX3 = 0.1800
Interval X4 = 255	Asymmetry rX4 = 0.0725
Interval X5 = 318	Asymmetry rX5 = 0.2296
Interval X6 = 36	Asymmetry rX6 = 0.0556
Interval X7 = 5718	Asymmetry rX7 = 0.1048
General V value = 8.70E+0015	

Таблица 7.96

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«костный метаболизм» условно здоровых лиц в 7-мерном
фазовом пространстве

контроль	
Number of measures: 30	
Number of Phase plane dimension m = 7	
General asymmetry value rX = 74.339	
Interval X1 = 21	Asymmetry rX1 = 0.0714
Interval X2 = 3	Asymmetry rX2 = 0.1667
Interval X3 = 26	Asymmetry rX3 = 0.1154
Interval X4 = 129	Asymmetry rX4 = 0.0349
Interval X5 = 225	Asymmetry rX5 = 0.0111
Interval X6 = 25	Asymmetry rX6 = 0.1400
Interval X7 = 2260	Asymmetry rX7 = 0.0327
General V value = 2.69E+0012	

У больных СД-2 типа в стадии компенсации объём многомерного параллелепипеда V (General V value = 2.62E+0012) практически не отличается от аналогичного параметра группы условно здоровых лиц (General V value = 2.69E+0012), наряду с увеличением общего показателя асимметрии - rX (rX = 374.153) в сравнение с показателями группы контроля (rX = 74.339). Наименьший General V value и общий показатель асимметрии у больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (General V value = 2.06E+11; rX = 11.045).

Таблица 7.97

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«костный метаболизм» больных СД-2 типа в стадии компенсации
в 7-мерном фазовом пространстве

I группа	
Number of measures: 30	
Number of Phase plane dimension m = 7	
General asymmetry value rX = 374.153	
Interval X1 = 33	Asymmetry rX1 = 0.1667
Interval X2 = 6	Asymmetry rX2 = 0.0000
Interval X3 = 4	Asymmetry rX3 = 0.0000
Interval X4 = 175	Asymmetry rX4 = 0.0543
Interval X5 = 269	Asymmetry rX5 = 0.1431
Interval X6 = 14	Asymmetry rX6 = 0.1429
Interval X7 = 5022	Asymmetry rX7 = 0.0741
General V value = 2.62E+0012	

Таблица 7.98

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«костный метаболизм» больных СД-2 типа в стадии
субкомпенсации в 7-мерном фазовом пространстве

II группа	
Number of measures: 30	
Number of Phase plane dimension m = 7	
General asymmetry value rX = 128.641	
Interval X1 = 22	Asymmetry rX1 = 0.0455
Interval X2 = 70	Asymmetry rX2 = 0.0286
Interval X3 = 30	Asymmetry rX3 = 0.2333
Interval X4 = 185	Asymmetry rX4 = 0.1541
Interval X5 = 23	Asymmetry rX5 = 0.3261
Interval X6 = 28	Asymmetry rX6 = 0.0357
Interval X7 = 1960	Asymmetry rX7 = 0.0638
General V value = 1.08E+0013	

Таблица 7.99

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«костный метаболизм» больных СД-2 типа в стадии декомпенсации
в 7-мерном фазовом пространстве

III группа	
Number of measures: 30	
Number of Phase plane dimension m = 7	
General asymmetry value rX = 11.045	
Interval X1 = 45	Asymmetry rX1 = 0.0111
Interval X2 = 96	Asymmetry rX2 = 0.0521
Interval X3 = 5	Asymmetry rX3 = 0.1000
Interval X4 = 166	Asymmetry rX4 = 0.0060
Interval X5 = 100	Asymmetry rX5 = 0.0900
Interval X6 = 23	Asymmetry rX6 = 0.1522
Interval X7 = 25	Asymmetry rX7 = 0.0600
General V value = 2.06E+0011	

В целом, по результатам изучения этого кластера можно сделать следующие выводы:

1. У больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами анализа маркеров резорбции и костеобразования позволяет охарактеризовать нарушения костного обмена, приводящих к снижению костной массы.
2. Остеопатия при СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения характеризуется низкой интенсивностью костного формирования и преобладанием процессов костной резорбции, что соответствует хронической стадии диабетической остеоартропатии.
3. Системный анализ и синтез, основанный не нейросетевых технологиях, позволяет выделять необходимый минимум параметров порядка (диагностических критериев) без которых идентификация различий больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения невозможна.
4. Параметрами порядка, позволяющими решать задачи идентификации различий между выборками больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и условно здоровых лиц, являются экскреция с мочой С-концевых телопептидов, образующиеся при деградации коллагена I типа (CrossLaps™), С-концевые телопептиды, образующиеся при деградации коллагена I типа, определяемые в сыворотке крови (Serum CrossLaps™), остеокальцин и ионизированный кальций в сыворотке крови.
5. Анализ результатов обработки данных аттрактора «кластер: костный метаболизм» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения выявил уменьшение объема многомерного параллелепипеда V и общего показателя асимметрии гХ у больных СД-2 типа в стадии декомпенсации в сравнении с аналогичными показателями в группе условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии компенсации и субкомпенсации углеводного обмена.

7.8. Системный анализ и синтез критериев нарушений мембран тромбоцитов у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения.

Последний 8-ой кластер, изученный нами, также выявил ряд особенностей в поведении координат ВСОЧ в фазовом пространстве состояний.

Как видно из представленных данных (табл. 7.100) интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) выше показателей здоровых, при одновременном снижении активности ферментов АОЗ. Изменение показателей ПОЛ и ферментов АОЗ имеют фазный характер в зависимости от выраженности изменения инсулиновой секреции и диабетических осложнений. У больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения наблюдается усиление ПОЛ, что приводит к характерным изменениям – синдрому перекисидации, включающему повреждение мембран тромбоцитов, инактивации и трансформации ферментов в системе ПОЛ-АОЗ.

Таблица 7.100

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты: «ПОЛ - АОЗ» в мембранах тромбоцитов.

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
Диеновые конъюгаты нмоль/л	18,60±0,12 18,60±0,68 18,75;17,3;19,9	23,61±0,32 23,61±1,76 23,25;20,3;26,6 P _{1c} < 0,001/ P _{1 м-у} < 0,001	24,33±0,59 24,33±3,24 24;20,25;30,6;	27,38±0,37 27,38±2,01 26,9;24,5;31,2 P _{3c} < 0,001/ P _{3 м-у} < 0,001 P ₄ < 0,001/ P _{4 м-у} < 0,001
ШИФФОВЫЕ основания усл.ед.фл.	7,74±0,02 7,74±0,08 7,74; 7,88	9,19±0,04 9,19±0,20 9,14;8,84;9,61 P _{1c} < 0,001/ P _{1 м-у} < 0,001	11,99±0,15 11,99±0,80 12,22;8,59; 12,69; P _{2c} < 0,01/ P _{2 м-у} < 0,001	10,29±0,10 10,29±0,52 10,31;9,35;11,2 P _{3c} < 0,05/ P _{3 м-у} < 0,001 P _{4c} < 0,05/ P _{4 м-у} < 0,001
ТБК, мкмоль/л	2,25±0,09 2,25±0,51 2,32;1,03;3,58;	3,02±0,05 3,02±0,30 3,01;2,41;3,72 P ₁ < 0,001/ P _{1 м-у} < 0,001	3,14±0,19 3,14±0,18 3,07;1,54;5,64	4,06±0,15 4,06±0,79 3,82;3,49;7,81 P _{3c} < 0,001/ P _{3 м-у} < 0,001 P _{4c} < 0,001/ P _{4 м-у} < 0,001
СОД, усл.ед.торм./ мг белка	2,61±0,03 2,61±0,14 2,62;2,34;2,83	2,77±0,02 2,77±0,13 2,78;2,52;2,96 P _{1c} < 0,001/ P _{1 м-у} < 0,001	2,81±0,06 2,81±0,33 2,78;2,21;3,58	2,37±0,04 2,37±0,23 2,35;1,86;2,84 P _{3c} < 0,001/ P _{3 м-у} < 0,001 P _{4c} < 0,001/ P _{4 м-у} < 0,001
Каталаза, мкмоль/мин/ мгбелка	0,86±0,01 0,86±0,05 0,84;0,76;0,97	0,87±0,01 0,87±0,03 0,88;0,79;0,96 P _{1c} < 0,001/ P _{1 м-у} = 0,343	0,81±0,02 0,81±0,12 0,78; 0,54; 0,98 P _{2c} < 0,01/ P _{2 м-у} = 0,06	0,77±0,01 0,77±0,05 0,78; 0,69; 0,88 P _{4c} < 0,001/ P _{4 м-у} < 0,001
Г-6-ФДГ, мили Ед. акт./ мг белка	0,23±0,00 0,23±0,02 0,23;0,2;0,27	0,26±0,00 0,26±0,01 0,26;0,23;0,29 P _{1c} < 0,001/ P _{1 м-у} < 0,001	0,28±0,01 0,28±0,04 0,27;0,20;0,39	0,35±0,01 0,35±0,03 0,35;0,28;0,39; P _{3c} < 0,001/ P _{3 м-у} < 0,001 P _{4c} < 0,001/ P _{4 м-у} < 0,001

Примечания:

Р – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента, Р_{м-у} – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;

P_1 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 P_2 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 P_3 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 P_4 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 P_5 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 P_6 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Для больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) выявлено увеличение в клеточных мембранах тромбоцитов концентрации наиболее токсичных продуктов липопероксидации – ДК и ТБК-активных продуктов по сравнению с показателями здоровых ($P_{1c} < 0,001/ P_{1м.у} < 0,001$). В III группе обследованных (СД-2 типа в стадии декомпенсации) концентрация ДК и ТБК-активных продуктов была выше показателей больных II и I групп ($P_{2c} < 0,001/ P_{3м.у} < 0,001$, $P_4 < 0,001/ P_{4м.у} < 0,001$); в II группе больных (СД-2 типа в стадии субкомпенсации) уровень ТБК-активных продуктов имеет сильную положительную корреляцию с концентрацией ШО ($r = 0,5053$, $p = 0,004$), а у больных III группы – с концентрацией ДК ($r = 0,4729$, $p = 0,008$). Динамика уровня конечных продуктов свободнорадикального окисления – ШО – имеет фазный характер: у I группы больных концентрация ШО достоверно выше ($P_{1c} < 0,001/ P_{1м.у} < 0,001$) показателей здоровых. В дальнейшем нарастание ШО у больных II группы по сравнению с показателями больных с I группы ($P_{2c} < 0,01/ P_{2м.у} < 0,001$) сменяется последующим достоверным снижением этого показателя у больных III группы в сравнении с показателями больных I и II групп ($P_{3c} < 0,05/ P_{3м.у} < 0,001$; $P_{4c} < 0,05/ P_{4м.у} < 0,001$). Анализ полученных данных свидетельствует о снижении резистентности мембран тромбоцитов к окислительному стрессу у больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, так как шиффообразование является одним из важных защитных механизмов.

Тесная связь между активностью СРО липидов мембран тромбоцитов и нарушением различных звеньев системы гемостаза подтверждается наличием выраженной отрицательной корреляции между концентрацией ТБК-активных продуктов и агрегацией с ристомидином, характеризующей тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза, ($r = -0,4119$, $p = 0,024$), антитромбином III ($r = -0,4119$, $p = 0,024$), слабой отрицательной – с временем рекальцификации, составляющей коагуляционного гемостаза, ($r = -0,3733$, $p = 0,042$) у больных I группы. У больных II группы концентрация ДК сильно положительно коррелировала с тромбиновым временем ($r = 0,5169$, $p = 0,003$), а уровень ШО – сильно отрицательно с активностью протеина С ($r = -0,5631$, $p = 0,001$). В III

группе больных между концентрацией ШО и антитромбином III установлена слабая отрицательная корреляционная зависимость ($r = -0,3920$, $p = 0,032$). Такая динамика может представлять особенности проживания (и патологии) человека на севере РФ.

Активность каталазы имеет тенденцию к повышению в I группе больных по сравнению с показателями здоровых ($P_{1c} < 0,001/ P_{1м.у} = 0,343$). У больных III группы активность каталазы достоверно снижена по сравнению с показателями I группы (соответственно ($P_{4c} < 0,001/ P_{4м.у} < 0,001$)).

У больных III группы прослеживается сильная положительная корреляция между концентрациями ТБК-активных продуктов и ДК ($r = 0,4729$, $p = 0,008$).

Активность фермента Г-6-ФДГ, участвующего в восстановлении глутатиона, который, в свою очередь, обеспечивает безрадикальное восстановление липоперекисей и инактивирование токсических метаболитов, достоверно выше у I группы больных по сравнению с показателями здоровых ($P_{1c} < 0,001/ P_{1м.у} < 0,001$). В III группе обследованных активность исследуемого фермента достоверно выше по сравнению с показателями больных I и II групп ($P_{3c} < 0,001/ P_{3м.у} < 0,001$; $P_{4c} < 0,001/ P_{4м.у} < 0,001$).

Таблица 7.101

Основные фракции фосфолипидов и холестерина
в мембранах тромбоцитов

Показатель ммоль/л	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
ЛФХ	<u>0.0043±0.004</u> 0,0043±0,0005 0,0041; 0,0034; 0,0055;	<u>0.0047±0.000</u> 0,0047±0,0004 0,0047; 0,0038; 0,0055; $P_1 < 0,001/$ $P_{1м.у} < 0,001$	<u>0.0052±0.000</u> 0,0052±0,001 0,0052; 0,0023; 0,0086; $P_2 < 0,001/$ $P_{2м.у} = 0,21$	<u>0.0061±0.000</u> 0,0061±0,0003 0,0061; 0,054; 0,0070; $P_3 < 0,05/$ $P_{3м.у} < 0,01$ $P_4 < 0,001/$ $P_{4м.у} < 0,001$
ФС	<u>0.0365±0.001</u> 0,0365±0,004 0,0365; 0,0207; 0,0448;	<u>0.0415±0.001</u> 0,0415±0,003 0,0423; 0,0312; 0,047; $P_1 < 0,001/$ $P_{1м.у} < 0,001$	<u>0.0395±0.003</u> 0,0395±0,015 0,04225; 0,0051; 0,0669;	<u>0.0361±0.000</u> 0,0361±0,0025 0,0363; 0,0293; 0,0399 $P_4 < 0,001/$ $P_{4м.у} < 0,001$
СФМ	<u>0.0695±0.001</u> 0,0695±0,007 0,0693; 0,0571; 0,0833;	<u>0.0740±0.002</u> 0,0740±0,009 0,074; 0,061; 0,089; $P_1 < 0,001/$ $P_{1м.у} = 0,055$	<u>0.0750±0.004</u> 0,0750±0,024 0,0725; 0,0356; 0,125;	<u>0.0597±0.001</u> 0,0597±0,006 0,0587; 0,0512; 0,073; $P_3 < 0,05/$ $P_{3м.у} < 0,05$ $P_4 < 0,001/$ $P_{4м.у} < 0,001$

Продолжение табл. 7.101

Показатель ммоль/л	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
ФХ	0,1662±0,004 0,1662±0,019 0,1655; 0,13; 0,201;	0,1815±0,003 0,1815±0,018 0,182; 0,148; 0,221; P ₁ < 0,001/ P _{1 M-Y} < 0,01	0,1915±0,011 0,1915±0,059 0,2055; 0,0831; 0,286;	0,1557±0,003 0,1557±0,014 0,152; 0,129; 0,196; P ₃ < 0,05/ P _{3 M-Y} < 0,05 P ₄ < 0,001/ P _{3 M-Y} < 0,001
ФЭА	0,1287±0,003 0,1287±0,016 0,126; 0,108; 0,188;	0,1624±0,003 0,1624±0,018 0,162; 0,132; 0,231; p ₁ < 0,001/ p _{1 M-Y} < 0,001	0,1476±0,010 0,1476±0,052 0,143; 0,013; 0,243;	0,1249±0,003 0,1249±0,026 0,1115; 0,0998; 0,182 p ₃ < 0,05/ p _{3 M-Y} < 0,05 p ₄ < 0,001/ p _{4 M-Y} < 0,001
ФЛ _{сум.}	0,4053±0,007 0,4053±0,040 0,4; 0,337; 0,482;	0,4612±0,008 0,4612±0,041 0,461; 0,352; 0,586; P ₁ < 0,001/ P _{1 M-Y} < 0,001	0,4616±0,025 0,4616±0,138 0,456; 0,212; 0,72;	0,3811±0,006 0,3811±0,033 0,378; 0,339; 0,487; P ₃ < 0,05/ P _{3 M-Y} < 0,05 P ₄ < 0,001/ P _{4 M-Y} < 0,001
ХС	0,2383±0,002 0,2383±0,012 0,2395; 0,212; 0,258;	0,2734±0,003 0,2734±0,014 0,277; 0,243; 0,296; P ₁ < 0,001/ P _{1 M-Y} < 0,001	0,3412±0,016 0,3412±0,086 0,339; 0,212; 0,595; P ₂ < 0,001/ P _{2 M-Y} < 0,001	0,3557±0,003 0,3557±0,018 0,355; 0,327; 0,393; P ₄ < 0,001/ P _{4 M-Y} < 0,001
Коэфф. ХС/ ФЛ	0,587	0,592 P ₁ < 0,001	0,739 P ₂ < 0,001	0,933 P ₄ < 0,001

Примечания:

Р - уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента, Р_{M-Y} - уровень значимости достоверности различий по критерию Манна - Уитни;
 P₁ - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 P₂ - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 P₃ - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 P₄ - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 P₅ - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 P₆ - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Взаимосвязь между активностью ферментов АОЗ мембран тромбоцитов и системой гемостаза подтверждается наличием слабой положительной корреляцией между СОД и агрегацией УИА ($r = 0,3980$, $p = 0,029$) у больных I группы, сильной отрицательной - между активностью каталазы и агрегацией с ристомидином ($r = -0,4148$, $p = 0,023$), а также сильной положительной корреляции каталазы и ПТИ% ($r = 0,4632$, $p = 0,010$) у больных II группы.

Во всех клинических группах выявлена структурная модификация липидного бислоя мембран тромбоцитов, характер этих изменений взаимосвязан с выраженностью нарушений углеводного обмена.

Как видно из представленных данных (табл. 7.101) при СД-2 типа в стадии компенсации углеводного обмена выявлено достоверное увеличение общих ФЛ в мембранах тромбоцитов у больных (I группы обследованных) по сравнению с показателями здоровых ($p_1 < 0,001$ / $p_{1 M-Y} < 0,001$). Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем ФЛ_{сум.} и концентрацией ФС ($r = 0,5079$, $p = 0,004$), СФМ ($r = 0,5486$, $p = 0,002$), ФХ ($r = 0,7775$, $p = 0,000$), ФЭА ($r = 0,8311$, $p = 0,000$), а также ДК ($r = 0,7775$, $p = 0,000$). СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа обследованных) характеризуется достоверным снижением уровня суммарных ФЛ относительно показателей больных в стадии компенсации и субкомпенсации (соответственно I и II групп) ($p_3 < 0,05$ / $p_{3 M-Y} < 0,05$; $p_4 < 0,001$ / $p_{4 M-Y} < 0,001$). Причем на снижение концентрации суммарных фосфолипидов в мембранах тромбоцитов оказывала сильное положительное влияние редукция ФЭА ($r = 0,8742$, $p = 0,000$) и ФХ ($r = 0,6682$, $p = 0,000$); уровень суммарных фосфолипидов сильно коррелировал с активностью каталазы ($r = 0,5238$, $p = 0,003$).

Концентрация ФЛ_{сум.} у больных II группы (аналогично изменениям в I группе) сильно положительно коррелировала с ФС ($r = 0,8278$, $p = 0,000$), СФМ ($r = 0,9515$, $p = 0,000$), ФХ ($r = 0,9348$, $p = 0,000$), ФЭА ($r = 0,8796$, $p = 0,000$); следует подчеркнуть, что у больных СД-2 в стадии субкомпенсации уже выявляется очень тесная положительная корреляция с накоплением основной мембранодестабилизирующей фракции - ЛФХ ($r = 0,9760$, $p = 0,000$). Полученные изменения в составе ФЛ сопровождаются достоверным накоплением ХС мембран тромбоцитов у больных I группы по сравнению с показателями у здоровых ($p_1 < 0,001$ / $p_{1 M-Y} < 0,001$), а также больных II и III групп по сравнению с показателями I группы обследованных ($p_2 < 0,001$ / $p_{2 M-Y} < 0,001$; $p_4 < 0,001$ / $p_{4 M-Y} < 0,001$).

Избыточное накопление ХС способствует существенным мембранным сдвигам, так как при этом нарушается одна из интегральных характеристик - соотношение ХС/ФЛ, это приводит к увеличению жёсткости мембраны, изменению активности ключевых ферментов трансмембранного переноса ионов (Ca^{2+} - вторичного посредника активации тромбоцитов). В I группе обследованных коэфф. ХС/ФЛ_{сум.} выше по сравнению с показателями здоровых ($p < 0,001$). У больных II и III групп коэфф. ХС/ФЛ_{сум.} был также достоверно выше показателей больных I группы больных ($p_2 < 0,001$, $p_4 < 0,001$).

Анализ спектра фракций ФЛ выявил фазный характер изменений. Уровень ФЭА у больных с I группы выше относительно аналогичных показателей здоровых лиц ($p_1 < 0,001/ p_{1\text{м.у}} < 0,001$). Можно предположить, что в мембранах тромбоцитов больных СД-2 в стадии компенсации, протекают процессы, отражающие напряженность адаптивных реакций организма, так как ФЭА определяет надежность биохимических процессов в клетке. По мере нарастания секреторной дисфункции β -клетки и усугубления углеводного обмена (в III группе обследованных) ФЭА определяется в концентрации ниже по сравнению с показателями I и II групп больных ($p_3 < 0,05/ p_{3\text{м.у}} < 0,05; p_4 < 0,001/ p_{4\text{м.у}} < 0,001$). Уровень трудноокисляемого ФХ изменяется однонаправленно с ФЭА: в I группе ФХ определяется в концентрации достоверно большей ($p_1 < 0,001/ p_{1\text{м.у}} < 0,01$) относительно показателей здоровых; в III группе - уровень ФХ более низкий относительно показателей I и II групп ($p_3 < 0,05/ p_{3\text{м.у}} < 0,05; p_4 < 0,001/ p_{4\text{м.у}} < 0,001$).

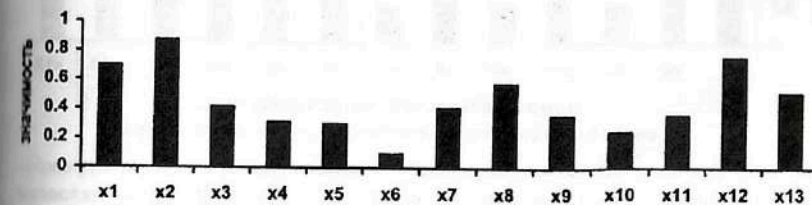
У больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа обследованных) уровень СФМ достоверно ниже показателей I и II групп ($p_3 < 0,05/ p_{3\text{м.у}} < 0,05; p_4 < 0,001/ p_{4\text{м.у}} < 0,001$), что отражает истощение адаптивных реакций организма у больных III группы и, как следствие, невозможность поддержания должного уровня основного стабилизатора клеточных мембран тромбоцитов. Уровень ЛФХ выше в I группе больных ($p_1 < 0,001/ p_{1\text{м.у}} < 0,001$) по сравнению с показателями здоровых; в III группе больных - накопление ЛФХ достоверно выше относительно показателей I и II групп ($p_3 < 0,05/ p_{3\text{м.у}} < 0,01; p_4 < 0,001/ p_{4\text{м.у}} < 0,001$). Уровень ФС в I группе больных выше показателей здоровых ($p_1 < 0,001/ p_{1\text{м.у}} < 0,001$); в III группе ФС ниже показателей I группы больных ($p_3 < 0,001/ p_{3\text{м.у}} < 0,001$).

Следующий этап исследования заключался в системном анализе ранговой значимости показателей коэффициентов диагностических критериев кластера «тромбоцитарная мембрана» и системном синтезе с целью идентификации параметров порядка.

Во всех представленных рис. 7.58–7.65 и табл. 7.102–7.114 под символами ($X_1 \dots X_{13}$) понимаются следующие показатели, определяемые в мембране тромбоцита: X_1 – ДК – диеновые конъюгаты, (нмоль/л); X_2 – ШО – шиффовые основания (усл.ед.фл.); X_3 – ТБК – активные продукты (мкмоль/л); X_4 – СОД – супероксидсмутаза (усл.ед.торм./мг белка); X_5 – Каталаза (мкмоль/мин/мг белка); X_6 – Г-6-ФДГ (мили Ед. акт./мг белка); X_7 – ОХ – общий холестерин (ммоль/л); X_8 – ФЛ – суммарные фосфолипиды (ммоль/л); X_9 – ЛФХ – лизофосфатидилхолина (ммоль/л); X_{10} – ФС – фосфатидилсерина (ммоль/л); X_{11} – СФМ – сфингомиелины (ммоль/л); X_{12} – ФХ – фосфатидилхолина (ммоль/л); X_{13} – ФЭА – фосфатидилэтаноламина (ммоль/л).

Существенную диагностическую значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии компенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.57, табл. 7.102) имеют накопление диеновых конъюгатов (X_1

= 0,698) и шиффовых оснований ($X_2 = 0,875$), накопление общего холестерина ($X_7 = 0,411$) и суммарных фосфолипидов ($X_8 = 0,577$), сочетающееся с нарастанием концентрации фосфатидилхолина ($X_{12} = 0,755$) и фосфатидилэтаноламина ($X_{13} = 0,511$).



компоненты x_i параметров гемостаза, определяющие вектор состояния организма человека

Рис. 7.57. Результаты ранжирования 13-ми компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа).

Таблица 7.102

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии компенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,698	0,875	0,412	0,311	0,301	0,098	0,411

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,577	0,357	0,245	0,359	0,755	0,511

Нейрокомпьютерный анализ выявил существенную значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.58, табл. 7.103) следующих параметров порядка: прогрессирующее нарастание диеновых конъюгатов ($X_1 = 0,676$) и шиффовых оснований ($X_2 = 0,753$), накопление агрессивного лизофосфатидилхолина ($X_9 = 0,657$), накопление общего холестерина ($X_7 = 0,411$) и суммарных фосфолипидов ($X_8 = 0,577$), сочетающееся с увеличением концентрации сфингомиелина ($X_{11} = 0,713$), фосфатидилхолина ($X_{12} = 0,598$).



Рис. 7.58. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.103
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии субкомпенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,511	0,753	0,217	0,477	0,219	0,458	0,201

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,372	0,657	0,345	0,713	0,598	0,438



Рис. 7.59. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.104
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии декомпенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,254	0,651	0,296	0,419	0,508	0,766	0,351

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,637	0,475	0,553	0,368	0,455	0,211

Ранжирование диагностических признаков, используемых в идентификации различий между больными СД-2 типа в стадии декомпенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.59, табл. 7.104) выявило существенную диагностическую значимость следующих диагностических признаков: повышение активности Г-6-ФДГ ($X_6 = 0,766$) и концентрации ШО ($X_2 = 0,651$), на фоне снижения активности каталазы ($X_5 = 0,508$), а также снижение концентрации суммарных фосфолипидов ($X_8 = 0,637$) и ФС ($X_{10} = 0,553$).

Из представленных рис. 7.60 и табл. 7.105 видно, что существенную диагностическую значимость при идентификации различий между больными СД-2 типа в стадии компенсации и в стадии субкомпенсации имеют прогрессирующее увеличение концентрации ДК ($X_1 = 0,676$) и ШО ($X_2 = 0,753$), снижение активности каталазы ($X_5 = 0,631$), увеличение концентрации суммарных ФЛ ($X_8 = 0,633$) за счет высокоагрессивного ЛФХ ($X_9 = 0,547$) и вероятно компенсаторного увеличения концентраций СФМ ($X_{11} = 0,582$) и ФХ ($X_{12} = 0,773$).



Рис. 7.60. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.105

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,676	0,753	0,224	0,219	0,631	0,099	0,258

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,633	0,547	0,195	0,582	0,773	0,421

Существенную диагностическую значимость при идентификации различий больных СД-2 типа в стадии компенсации и декомпенсации (рис. 7.61, табл. 7.106) имеют следующие параметры порядка: увеличение концентрации ТБК-активных продуктов ($X_3=0,813$) и активности Г-6-ФДГ ($X_6=0,879$), накопление общего холестерина ($X_7=0,807$) со снижением концентрации фосфатидилсерина ($X_{10}=0,656$) и фосфатидилэтаноламина ($X_{13}=0,532$).



Рис. 7.61. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.106

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,235	0,345	0,813	0,501	0,235	0,879	0,807

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,324	0,371	0,656	0,354	0,217	0,532

Идентификация различий больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и декомпенсации (рис. 7.62, табл. 7.107) основывается на ранжировании следующих параметров порядка: прогрессирующее увеличение концентрации ТБК-активных продуктов ($X_3=0,712$), общего холестерина ($X_7=0,853$) со снижением концентрации суммарных фосфолипидов ($X_8=0,627$) наряду с выраженным снижением сфингомиелина ($X_{11}=0,633$) и фосфатидилэтаноламина ($X_{13}=0,681$).



Рис. 7.62. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.107

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,146	0,075	0,712	0,366	0,609	0,549	0,853

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,627	0,475	0,259	0,633	0,342	0,681

НейроЭВМ позволил выявить существенную значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа и условно здоровых лиц (рис. 7.63, табл. 7.108) таких критериев как прогрессирующее накопление ТБК-активных продуктов ($X_3=0,542$), фазную динамику активности СОД ($X_4=0,366$) и концентраций суммарных фосфолипидов ($X_8=0,677$), фосфатидилсерина ($X_{10}=0,786$), сфингомиелина ($X_{11}=0,698$) и фосфатидилэтаноламина ($X_{13}=0,887$).

Решение задачи минимизации (сравнение всех четырех групп) при удалении из нейросети признаков, уровень значимости которых ниже 0,3, определил собственно параметры порядка для идентификации различий больных СД-2 типа и условно здоровых лиц. Обучение и тестирование прошли успешно.



Рис. 7.63. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 4-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами (компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.108
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,336	0,207	0,542	0,677	0,201	0,356	0,439
X8	X9	X10	X11	X12	X13	
0,677	0,198	0,786	0,698	0,514	0,887	

Диаграмма перераспределения значимости между признаками приведена в рис. 7.64, табл. 7.109.

Как видно из представленных данных, абсолютными параметрами порядка анализируемого кластера «тромбоцитарная мембрана», на которых должна базироваться идентификация различий между группами больных СД-2 типа и условно здоровыми являются: концентрация ДК ($X_1 = 0,542$), ТБК- активных продуктов ($X_2 = 0,678$), активность СОД ($X_3 = 0,721$) и Г-6-ФДГ ($X_4 = 0,344$), концентрация общего холестерина ($X_5 = 0,399$) и суммарных фосфолипидов ($X_6 = 0,599$), фосфатидилсерина ($X_{10} = 0,808$), сфингомиелина ($X_{11} = 0,711$), фосфатидилхолина ($X_{11} = 0,577$) и фосфатидилэтаноламина ($X_{13} = 0,892$).



Рис. 7.64. Решение задачи минимизации: результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «тромбоцитарная мембрана», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок: условно здоровых лиц (группа контроля), больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа).

Таблица 7.109
Решение задачи минимизации: коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «тромбоцитарная мембрана», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,495	0	0,678	0,721	0	0,344	0,399
X8	X9	X10	X11	X12	X13	
0,599	0	0,808	0,711	0,577	0,892	

Третий этап исследования заключался в анализе результатов обработки данных аттрактора «тромбоцитарная мембрана» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (обобщенно для всех исследуемых групп и с ранжированием по степени компенсации углеводного обмена), а также условно здоровых лиц (таблица 7.110– 7.114), представляющие размеры каждого из интервалов Δx_i для соответствующих параметров ВСОЧ x_i и показатели асимметрии (Asy-try) для каждой координаты x_i . В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров ВСОЧ $m = 13$. Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии (rX) и общий объем многомерного параллелепипеда V (General V value), которые в итоге дают представление о параметрах фазового пространства исследуемого кластера.

Как видно из табличных данных (табл. 7.110) общий объём многомерного параллелепипеда (General V value) исследуемого кластера «тромбоцитарная мембрана» обобщенно для всех групп обследованных составил $1.02E+0025$, итоговое значение (по всем координатам) показателя асимметрии - $rX = 179.383$.

На следующем этапе нашего исследования производился сравнительный анализ результатов обработки данных аттрактора «кластер: тромбоцитарная мембрана» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения: стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа) углеводного обмена и условно здоровых лиц (группа контроля) в 13-мерном фазовом пространстве (табл. 7.110-7.114).

Таблица 7.110
Результаты обработки данных аттрактора кластера «тромбоцитарная мембрана» для всех групп обследованных течения в 13-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 120 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 179.383$	
Interval X1 = 217	Asymmetry $rX1 = 0.0749$
Interval X2 = 13	Asymmetry $rX2 = 0.0385$
Interval X3 = 200	Asymmetry $rX3 = 0.0633$
Interval X4 = 280	Asymmetry $rX4 = 0.1143$
Interval X5 = 107	Asymmetry $rX5 = 0.2288$
Interval X6 = 69	Asymmetry $rX6 = 0.1377$
Interval X7 = 133	Asymmetry $rX7 = 0.2117$
Interval X8 = 93	Asymmetry $rX8 = 0.1154$
Interval X9 = 340	Asymmetry $rX9 = 0.0500$
Interval X10 = 89	Asymmetry $rX10 = 0.2161$
Interval X11 = 83	Asymmetry $rX11 = 0.2229$
Interval X12 = 101	Asymmetry $rX12 = 0.1733$
Interval X13 = 247	Asymmetry $rX13 = 0.1812$
General V value = $1.02E+0025$	

Анализ динамики General V value, ограничивающего аттрактор «кластер: тромбоцитарная мембрана» в 13-мерном фазовом пространстве у больных СД-2 типа выявил прогрессирующее увеличение General V value у больных СД-2 типа в стадии декомпенсации ($2.14E+0027$) в сравнении с показателями условно здоровых лиц, I и II групп (соответственно General V value = $1.98E+0023$; General V value_I = $2.12E+0023$; General V value_{II} = $1.12E+0025$).

Таблица 7.111

Результаты обработки данных аттрактора кластера «тромбоцитарная мембрана» условно здоровых лиц в 13-мерном фазовом пространстве

контроль Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 187.385$	
Interval X1 = 28	Asymmetry $rX1 = 0.0000$
Interval X2 = 29	Asymmetry $rX2 = 0.0222$
Interval X3 = 255	Asymmetry $rX3 = 0.0216$
Interval X4 = 49	Asymmetry $rX4 = 0.0440$
Interval X5 = 21	Asymmetry $rX5 = 0.0238$
Interval X6 = 7	Asymmetry $rX6 = 0.0775$
Interval X7 = 46	Asymmetry $rX7 = 0.0652$
Interval X8 = 443	Asymmetry $rX8 = 0.3014$
Interval X9 = 521	Asymmetry $rX9 = 0.1653$
Interval X10 = 413	Asymmetry $rX10 = 0.2477$
Interval X11 = 262	Asymmetry $rX11 = 0.0267$
Interval X12 = 74	Asymmetry $rX12 = 0.0084$
Interval X13 = 177	Asymmetry $rX13 = 0.1300$
General V value = $1.98E+0023$	

Таблица 7.112

Результаты обработки данных аттрактора кластера «тромбоцитарная мембрана» больных СД-2 типа в стадии компенсации в 13-мерном фазовом пространстве

I группа Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 235.113$	
Interval X1 = 63	Asymmetry $rX1 = 0.0118$
Interval X2 = 8	Asymmetry $rX2 = 0.0010$
Interval X3 = 131	Asymmetry $rX3 = 0.0344$
Interval X4 = 44	Asymmetry $rX4 = 0.0562$
Interval X5 = 17	Asymmetry $rX5 = 0.0294$
Interval X6 = 6	Asymmetry $rX6 = 0.0107$
Interval X7 = 53	Asymmetry $rX7 = 0.0860$
Interval X8 = 234	Asymmetry $rX8 = 0.0342$
Interval X9 = 173	Asymmetry $rX9 = 0.0033$
Interval X10 = 158	Asymmetry $rX10 = 0.1517$
Interval X11 = 289	Asymmetry $rX11 = 0.0502$
Interval X12 = 69	Asymmetry $rX12 = 0.0238$
Interval X13 = 96	Asymmetry $rX13 = 0.1977$
General V value = $2.12E+0023$	

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«тромбоцитарная мембрана» больных СД-2 типа в стадии
субкомпенсации в 13-мерном фазовом пространстве

Таблица 7.113

II группа	
Number of measures: 30	
Number of Phase plane dimension m = 13	
General asymmetry value $rX = 265.633$	
Interval X1 = 121	Asymmetry $rX1 = 0.1155$
Interval X2 = 410	Asymmetry $rX2 = 0.3293$
Interval X3 = 410	Asymmetry $rX3 = 0.1098$
Interval X4 = 137	Asymmetry $rX4 = 0.0620$
Interval X5 = 46	Asymmetry $rX5 = 0.1136$
Interval X6 = 370	Asymmetry $rX6 = 0.1514$
Interval X7 = 383	Asymmetry $rX7 = 0.1632$
Interval X8 = 601	Asymmetry $rX8 = 0.0079$
Interval X9 = 634	Asymmetry $rX9 = 0.0379$
Interval X10 = 618	Asymmetry $rX10 = 0.0563$
Interval X11 = 894	Asymmetry $rX11 = 0.0473$
Interval X12 = 193	Asymmetry $rX12 = 0.0322$
Interval X13 = 214	Asymmetry $rX13 = 0.1870$
General V value = $1.12E+0025$	

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«тромбоцитарная мембрана» больных СД-2 типа в стадии
декомпенсации в 13-мерном фазовом пространстве

Таблица 7.114

III группа	
Number of measures: 30	
Number of Phase plane dimension m = 13	
General asymmetry value $rX = 338.953$	
Interval X1 = 67	Asymmetry $rX1 = 0.0672$
Interval X2 = 1016	Asymmetry $rX2 = 0.0398$
Interval X3 = 738	Asymmetry $rX3 = 0.0377$
Interval X4 = 95	Asymmetry $rX4 = 0.0204$
Interval X5 = 19	Asymmetry $rX5 = 0.0789$
Interval X6 = 109	Asymmetry $rX6 = 0.1606$
Interval X7 = 66	Asymmetry $rX7 = 0.0601$
Interval X8 = 148	Asymmetry $rX8 = 0.1162$
Interval X9 = 158	Asymmetry $rX9 = 0.0636$
Interval X10 = 106	Asymmetry $rX10 = 0.1415$
Interval X11 = 218	Asymmetry $rX11 = 0.1101$
Interval X12 = 67	Asymmetry $rX12 = 0.1970$
Interval X13 = 782	Asymmetry $rX13 = 0.4077$
General V value = $2.14E+0027$	

Прогрессивное увеличение объема многомерного параллелепипеда сопровождается закономерным ростом общего показателя асимметрии (General asymmetry value $rX_I = 2.12E+0023$; General asymmetry value $rX_{II} = 265.633$; General asymmetry value $rX_{III} = 338.953$) в сравнении с показателями условно здоровых лиц (General asymmetry value $rX_K = 187.385$).

Анализ данных этого кластера позволил сделать выводы:

1. У больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Севера РФ, выявлены маркеры снижения резистентности мембран к окислительному стрессу, которые коррелируют с нарушениями в системе гемостаза, что предрасполагает к утяжелению микроангиопатий. Это в конечном итоге, приводит к срыву адаптационных механизмов, направленных на нейтрализацию липоперексидов, оказывающих наибольшее повреждающее воздействие на мембрану и повышающих риск сосудистых осложнений.

2. Фазный характер изменений в системе «ПОЛ – АОЗ» сопровождается модификацией липидного бислоя мембран тромбоцитов, характеризующейся накоплением холестерина и изменением фосфолипидного спектра тромбоцитарной мембраны.

3. Системный анализ и синтез с использованием нейросетевых методик позволяет произвести идентификацию параметров порядка кластера «тромбоцитарная мембрана» с выявлением абсолютных параметров порядка анализируемого кластера «гемостаз», на которых должна базироваться идентификация различий между группами больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и условно здоровых лиц.

4. Системный анализ и синтез параметров аттракторов поведения вектора состояния больных СД-2 типа в 13-мерном фазовом пространстве выявил прогрессивное увеличение объема многомерного параллелепипеда по мере ухудшения компенсации углеводного обмена, сопровождающееся закономерным ростом общего показателя асимметрии.

8. ОЦЕНКА ХАОТИЧНОЙ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ ВЕКТОРА СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В АСПЕКТЕ ТЕОРИИ АДАПТАЦИИ

Показатели variability сердечного ритма (ВСР) больных с нарушениями углеводного обмена представлены в таблице 8.1.

При сравнении спектральных характеристик ВСР у больных с нарушением углеводного обмена (табл. 8.1) выявлены следующие особенности: у больных СД 2 типа среднее 5-минутное отклонение по всей записи кардиоинтервалов R-R (SDNN) ($30,17 \pm 11,38$ мс) достоверно ниже показателей пациентов с избыточным весом ($37,98 \pm 11,97$ мс, $p_{ст} = 0,01$ / $p_{м-у} = 0,01$) и референтных значений (SDNN = 40-80 мс). Снижение SDNN кардиоинтервалов R-R указывает на усиленное влияние симпатической регуляции. Спектральная мощность очень низких частот (VLF) сердечного ритма (СР) имеет тенденцию к доминированию у больных с избыточным весом - 1995 ± 1526 мс², больных СД 2 типа - 1549 ± 2147 мс², что выше референтных значений (1000-1400 мс²). Доминирование спектральной мощности очень низких частот (VLF) СР является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и свидетельствует о энергодифицитном состоянии у больных с нарушением углеводного обмена, и отражает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы.

У больных СД 2 типа спектральная мощность низких частот (LF) - $733,7 \pm 663,1$ мс² достоверно ниже показателей больных с избыточным весом - $1314 \pm 931,4$ мс² ($p_{ст} = 0,01$ / $p_{м-у} = 0,01$) и референтных значений (1300-1600 мс²). Снижение LF свидетельствует о нарушении реактивной способности регуляции артериального давления у больных с нарушением углеводного обмена и отражает действие сосудистого центра продолговатого мозга на гладкую мускулатуру сосудов.

Спектральная мощность высоких частот (HF) КИ у больных СД 2 типа ($236,5 \pm 193,3$ мс²) имеет тенденцию к снижению относительно показателей пациентов с избыточным весом ($567,4 \pm 764,4$ мс²; $p_{ст} = 0,04$ / $p_{м-у} = 0,07$) и референтных значений ($HF \geq 1000$ мс²).

Изменение мощности спектра сердечного ритма, анализируемого по снижению спектральной мощности высоких частот (HF) КИ у пациентов обеих групп, свидетельствует о преобладании влияния симпатического отдела ВНС.

Индекс симпатической активности (СИМ) у больных СД 2 типа ($13,67 \pm 9,29$ Ед.) достоверно выше показателей пациентов с избыточным весом ($8,52 \pm 4,95$ Ед.; $p_{ст} = 0,01$ / $p_{м-у} = 0,01$). Индекс парасимпатической активности

(ПАР) у больных СД 2 типа ($4,48 \pm 4,04$ Ед.) достоверно ниже показателей пациентов с избыточным весом ($7,40 \pm 4,32$ Ед.; $p_{ст} = 0,01$ / $p_{м-у} = 0,01$). Преобладание индекса симпатической активности, наряду со снижением индекса парасимпатической активности у больных СД 2 типа, свидетельствует о большем функциональном напряжении в сравнении с показателями пациентов с избыточным весом.

Таблица 8.1

Показатели ВСР больных с нарушениями углеводного обмена

	SDNN мс	VLF мс ²	LF мс ²	HF мс ²	LF/HF
I группа					
M±m	$37,98 \pm 11,97$ $p_{ст} = 0,01$ $p_{м-у}^c = 0,01$	1995 ± 1526	$1314 \pm 931,4$ $p_{ст} = 0,01$ $p_{м-у}^c = 0,01$	$567,4 \pm 764,4$ $p_{ст} = 0,04$ $p_{м-у}^c = 0,07$	$4,576 \pm 4,362$
M±σ	$37,98 \pm 12,61$	$1995 \pm 1529,93$	$1314 \pm 1253,56$	$567,4 \pm 725,16$	$4,576 \pm 4,01$
<x>+dx	$34,07; 43,13$	$1463,93; 2563,07$	$994,21; 1894,79$	$317,98; 838,95$	$2,92; 5,80$
Dx	4,53	549,57	450,29	260,49	1,44
II группа					
M±m	$30,17 \pm 11,38$	1549 ± 2147	$733,7 \pm 663,1$	$236,5 \pm 193,3$	$3,817 \pm 2,93$
M±σ	$30,17 \pm 11,17$	$1549 \pm 2107,19$	$733,7 \pm 650,69$	$236,5 \pm 189,74$	$3,817 \pm 2,88$
<x>+dx	$25,66; 34,68$	$697,81; 2400,41$	$470,79; 996,54$	$159,87; 313,17$	$2,66; 4,98$
Dx	4,51	851,30	262,88	76,65	1,16

p - уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,

	LF/HF	СИМ Ед.	ПАР Ед.	R-R мс	SpO2 %
I группа					
M±m	$4,576 \pm 4,362$	$8,52 \pm 4,95$ $p_{ст} = 0,01$ $p_{м-у}^c = 0,01$	$7,40 \pm 4,32$ $p_{ст} = 0,01$ $p_{м-у}^c = 0,01$	$763 \pm 133,7$	$97,33 \pm 1,88$ $p_{ст} = 0,01$ $p_{м-у}^c = 0,00$
M±σ	$4,576 \pm 4,01$	$8,52 \pm 5,26$	$7,40 \pm 4,55$	$763 \pm 124,06$	$97,33 \pm 1,73$
<x>+dx	$2,92; 5,80$	$6,92; 10,70$	$5,96; 9,23$	$715,12; 804,25$	$96,82; 98,06$
Dx	1,44	4,53	549,57	450,29	260,49
II группа					
M±m	$3,817 \pm 2,93$	$13,67 \pm 9,29$	$4,48 \pm 4,04$	$740,4 \pm 107,9$	$95,85 \pm 1,97$
M±σ	$3,817 \pm 2,88$	$13,67 \pm 9,12$	$4,48 \pm 3,97$	$740,4 \pm 105,88$	$95,85 \pm 1,94$
<x>+dx	$2,66; 4,98$	$9,98; 17,35$	$2,88; 6,08$	$697,59; 783,15$	$95,07; 96,63$
Dx	1,16	3,68	1,6	42,78	0,78

Примечания:

$p_{м-у}$ - уровень значимости достоверности различий по критерию Манна - Уитни;
 $p_{ст}^c$ - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);

P_2 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 P_3 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 P_4 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 P_5 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 P_6 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

У больных СД 2 типа парциальное давление кислорода артериальной крови (SPO₂) - $95,85 \pm 1,97$ %, что достоверно ниже показателей пациентов с избыточным весом - $97,33 \pm 1,88$ % ($p_{cr} = 0,01$ / $p_{m-p} = 0,000$). Снижение парциального давления кислорода артериальной крови (SPO₂) у больных II группы по сравнению с показателями больных I группы свидетельствуют о некоторой степени гипоксии.

Сильная корреляция выявлена между показателями индекса активности СИМ и VLF у пациентов с избыточным весом, кроме того, связь средней силы имеется между индексом активности ПАР и HF у пациентов I группы, и СИМ и VLF, ПАР и HF у пациентов II группы, что соответствует данным других исследователей. Также была выявлена слабая связь между показателями SPO₂ артериальной крови и VLF у пациентов I группы (табл. 8.2).

Таблица 8.2
Корреляция между показателями ВСР

Группы пациентов	Показатели ВСР	СИМ	ПАР	SPO ₂
I группа - ожирение	VLF	-0,72	-	0,32
	HF	-	0,51	-
II группа - СД 2 типа	VLF	0,43	-	0,00
	HF	-	0,65	-

Сравнительный анализ параметров аттракторов у пациентов с избыточным весом и больных сахарным диабетом 2 типа, характеризующих динамику фазового пространства, выявил существенную модификацию параметров аттракторов абстрактного пространства, в котором координатами служат компоненты состояния ВСР в зависимости от градации нарушений углеводного обмена (табл. 8.3, 8.4).

Таблица 8.3

Результаты обработки данных аттрактора ВСР
больных с ожирением в 8-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 32 Number of Phase plane dimension m = 8 General asymmetry value rX = 2273.086	
Interval X1=46	Asymmetry rX1= 0.0435
Interval X2=5226	Asymmetry rX2= 0.1699
Interval X3=5989	Asymmetry rX3= 0.2859
Interval X4=3460	Asymmetry rX4= 0.3465
Interval X5=20	Asymmetry rX5= 0.1500
Interval X6=16	Asymmetry rX6= 0.0000
Interval X7=520	Asymmetry rX7= 0.1731
Interval X8=9	Asymmetry rX7= 0.2778
General V value = 7.46E+0018	

Примечания:

General V value - объем многомерного параллелепипеда, General asymmetry value rX - показатель асимметрии, X₁ - VLF (mc²); X₂ - LF (mc²); X₃ - HF (mc²); X₄ - LF/HF; X₅ - СИМ (Ед.); X₆ - ПАР (Ед.); X₇ - R-R (mc); X₈ - SpO₂ (%).

Таблица 8.4

Результаты обработки данных аттрактора ВСР
больных с СД 2 типа в 8-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 27 Number of Phase plane dimension m = 8 General asymmetry value rX = 4335.047	
Interval X1=46	Asymmetry rX1= 0.1739
Interval X2=11399	Asymmetry rX2= 0.3774
Interval X3=2372	Asymmetry rX3= 0.2142
Interval X4=747	Asymmetry rX4= 0.2015
Interval X5=43	Asymmetry rX5= 0.2442
Interval X6=15	Asymmetry rX6= 0.2333
Interval X7=430	Asymmetry rX7= 0.0349
Interval X8=8	Asymmetry rX7= 0.2500
General V value = 2.06E+0018	

Примечания:

General V value - объем многомерного параллелепипеда, General asymmetry value rX - показатель асимметрии, X₁ - VLF (mc²); X₂ - LF (mc²); X₃ - HF (mc²); X₄ - LF/HF; X₅ - СИМ (Ед.); X₆ - ПАР (Ед.); X₇ - R-R (mc); X₈ - SpO₂ (%).

General V value - общий объем параллелепипеда, ограничивающий аттрактор параллелепипеда у пациентов с избыточным весом – $7,46E+0018$, что более чем в 3 раза больше General V value – $2,06E+0018$, чем у больных СД 2 типа.

General asymmetry value rX у больных СД 2 типа – 4335,047, что существенно выше показателя General asymmetry value rX пациентов с избыточным весом – 2273,086.

Снижение общего объема параллелепипеда, внутри которого находится аттрактор ВСОЧ, сопровождается увеличением общего показателя ассиметрии у больных СД 2 типа, в сравнении с показателями пациентов с избыточным весом. Это следует рассматривать, как характеристику неблагоприятной тенденции поведения ВСОЧ с нарушением углеводного обмена в анализируемом аттракторе (ВСР), так как, чем больше расстояния между геометрическим и среднестатистическим стохастическим центрами в фазовом m -мерном пространстве, тем ярче выражена мера хаотичности в динамике поведения ВСОЧ.

Такое количественное различие может характеризовать тяжесть протекания обменных нарушений при ранжировании исследуемой нозологии в зависимости от степени нарушений углеводного обмена (ожирение и СД 2 типа).

Система кровообращения может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма, а вариabельность сердечного ритма хорошо отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы гипофиз-надпочечники и реакцией симпатoadреналовой системы.

В рамках разработанных подходов, оперируя понятиями фазовых пространств и аттракторов, параметров порядка, а в перспективе и идентификацией областей джokers и кластеров устойчивости, мы получаем принципиально новые методы исследований, используемых при оценке закономерностей динамики поведения системы (ВСОЧ) с заданными условиями существования (ранжировании по степени дисметаболических адаптивных реакций).

В целом, по результатам анализа параметров КРС можно сделать следующие выводы:

1. У больных с нарушением углеводного обмена выявлено доминирование низкочастотных характеристик показателей мощности спектра ВСР, что указывает на снижение саногенного потенциала адаптационных резервов и стрессовой устойчивости организма, более выраженное у больных СД 2 типа в сравнении с показателями больных с ожирением. В балансе вегетативной нервной системы выявлено относительное преобладание симпатических влияний, выраженность которых превалирует у больных СД 2 типа в сравнении с показателями больных с ожирением. Вегетативный дисбаланс в виде активации симпатического звена рассматриваются как неспецифический компонент адаптационной реакции целостного организма в условиях метаболического стресса.

2. Нейродинамический механизм соматовегетативного регулирования на организменном уровне у пациентов обеих групп, характеризующийся преобладанием влияния симпатической вегетативной нервной системы (СИМ) и пониженными показателями парасимпатической нервной системы (ПАР), сопровождается уменьшением общего объема параллелепипеда – General V value и увеличением общего показателя ассиметрии – General asymmetry value rX у больных СД 2 типа, в сравнении с показателями больных с ожирением. Такое количественное различие может характеризовать тяжесть протекания заболевания при ранжировании исследуемой нозологии в зависимости от степени нарушений углеводного обмена (ожирение и СД 2 типа).

9. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НЕБИЛЕТ И СИОФОР («БЕРЛИН-ХЕМИ») КАК УПРАВЛЯЮЩИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В АМБУЛАТОРНО- ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

МС, по определению III Доклада группы экспертов по лечению взрослых (Adult Treatment Panel III) Национальной образовательной программы по холестерину США, это многокомпонентный и часто встречающийся фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. МС и СД-2 взаимосвязаны. МС был причиной более чем 50% новых случаев СД-2, возникших в течение 7 лет наблюдения в исследовании San Antonio Heart Study. Даже небольшое повышение АД у больных СД2 значительно повышает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Среди больных МС, смертность от ИБС в 23 раза выше, чем среди населения в целом.

Представленные данные свидетельствуют об актуальности поиска новых оптимальных сочетаний лекарственных препаратов, которые наряду с основным фармакологическим действием оказывали влияние на динамику наиболее значимых составляющих инсулинорезистентности. Поэтому поиск лекарственной терапии при МС – актуальная задача медицины.

Учитывая сказанное, мы поставили следующую цель исследования: изучение клинической эффективности сочетанной терапии препаратами Небилет и Сиофор для лечения пациентов СД-2 и АГ по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях».

Небилет (небиволола гидрохлорид) представляет собой смесь D-небиволола и L-небиволола в соотношении 1:1: D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором β_1 -адренорецепторов; L-небиволол является мягким вазодилатором за счет модуляции синтеза оксида азота (NO) эндотелием сосудов.

Сиофор (метформин) влияет на разные этапы продукции и утилизации глюкозы: повышает чувствительность тканей к инсулину, возможно, за счет увеличения количества рецепторов инсулина на мембранах, угнетает продукцию глюкозы в печени, которая у больных СД-2 увеличена, по крайней мере, в 2 раза.

Как видно из представленных (табл. 9.1) данных исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор ...»

236

выявило: средняя суточная дозировка препарата Небилет составила $4,85 \pm 0,10$ мг/сут (от 2,5 до 5 мг/сут.), при мониторинге через 1 месяц пациенты нуждались в увеличении дозы, которая составила $4,92 \pm 0,07$ мг/сут. и не изменялась в течение всего последующего периода наблюдения. Между среднесуточной дозировкой препарата Небилет и окружностью талии (ОТ) выявлена корреляция во всех 3-х точках мониторингирования (коэф. корреляции: r_1 - исходно, r_2 - через 1 месяц, r_3 - через 3 месяца): $r_1 = +0,3784$, $r_1 = 0,02$; $r_2 = +0,3512$, $r_2 = 0,02$; $r_3 = +0,3742$, $r_3 = 0,02$.

Таблица 9.1

Суточная дозировка препаратов Небилет и Сиофор (мг/сут)

		вся группа (мужчины и женщины)	мужчины	женщины
Небилет (мг/сут)				
исходно		$4,85 \pm 0,09$	$5,00 \pm 0,00$	$4,80 \pm 0,13$
через 1 месяц		$4,92 \pm 0,07$	$5,00 \pm 0,00$	$4,90 \pm 0,10$
через 3 месяца		$4,92 \pm 0,07$	$5,00 \pm 0,00$	$4,90 \pm 0,10$
за весь период наблюдения	медиана	5,00	5,00	5,00
	минимум	2,50	5,00	2,50
	максимум	5,00	5,00	5,00
Сиофор (мг/сут)				
исходно		$1957 \pm 0,08$	$1900 \pm 0,16$	$2060 \pm 0,10$
через 1 месяц		$1957 \pm 0,08$	$1900 \pm 0,16$	$2060 \pm 0,10$
через 3 месяца		$1957 \pm 0,08$	$1900 \pm 0,16$	$2060 \pm 0,10$
за весь период наблюдения	медиана	1500	1500	2500
	минимум	1500	1500	1500
	максимум	2500	2500	2500

У мужчин Небилет исходно назначался в дозе 5 мг/сут., в дальнейшей корректировке дозы препарата пациенты не нуждались. У женщин исходно средняя суточная дозировка Небилета составила $4,80 \pm 0,13$ мг/сут, с коррекцией до $4,90 \pm 0,10$ мг/сут. через 1 месяц наблюдения.

Исходно Сиофор назначался в средней суточной дозировке $1957 \pm 0,08$ мг/сут (от 1500 до 2500 мг/сут.) и доза препарата не изменялась в течение всего последующего периода мониторингирования. Причем у мужчин Сиофор использовался в суточной дозе меньше, чем у женщин (соответственно $1900 \pm 0,16$ мг/сут., $2060 \pm 0,10$ мг/сут.) Выявлена аналогичная корреляция среднесуточной дозировки Сиофора с окружностью талии: $r_1 = +0,3797$, $r_1 = 0,02$; $r_2 = +0,4010$, $r_2 = 0,01$; $r_3 = +0,3672$, $r_3 = 0,03$.

Как видно из представленных в таблице 9.2 данных исследование доказало достижение пограничных уровней систолического артериального давления (САД) (систолического артериального давления) через 1 месяц от начала лечения по сравнению с исходными данными (соответственно $152,4 \pm 3,1$ мм.рт.ст., $135,4 \pm 2,5$ мм.рт.ст., $p_1 < 0,001$) и близкое к целевым уровням САД и ДАД через 3 месяца от начала терапии по сравнению с показателями 2-ой и конечной точках мониторинга «через 1 месяц», «через 3 месяца» (соответственно $132,7 \pm 2,3$ мм.рт.ст., $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,001$; $81,6 \pm 0,7$ мм.рт.ст., $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,001$).

Таблица 9.2

Уровень АД (мм.рт.ст.)			
	вся группа (мужчин и женщин)	мужчины	женщины
САД			
исходно	$152,4 \pm 3,1$	$150,6 \pm 5,3$	$153,6 \pm 4,0$
через 1 месяц	$135,4 \pm 2,5$ $p_1 < 0,001$	$135,5 \pm 5,3$ $p_1 < 0,001$	$135,8 \pm 3,3$ $p_1 < 0,001$
через 3 месяца	$132,7 \pm 2,3$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	$135,0 \pm 5,0$ $p_3 < 0,001$	$133,0 \pm 3,04$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
ДАД			
исходно	$89,6 \pm 1,6$	$91,0 \pm 2,3$	$89,5 \pm 2,1$
через 1 месяц	$83,2 \pm 1,0$ $p_1 < 0,001$	$85,0 \pm 2,3$ $p_1 < 0,001$	$83,4 \pm 1,31$ $p_1 \leq 0,001$
через 3 месяца	$81,6 \pm 0,7$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$	$83,0 \pm 1,7$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	$81,5 \pm 0,9$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$

Примечания:

- p_1 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» – «через 1 месяц»;
 p_2 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «через 1 месяц» – «через 3 месяца»;
 p_3 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» – «через 3 месяца».

Сравнительный анализ эффективности гипотензивного компонента сочетанной терапии по полу выявил: у мужчин достоверное снижение САД через 1 и 3 месяц терапии по сравнению с исходными данными (соответственно $150,6 \pm 5,3$ мм.рт.ст., $135,5 \pm 5,3$ мм.рт.ст., $135,0 \pm 5,0$ мм.рт.ст., $p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,001$) и ДАД через 1 месяц в сравнении с исходными показателями ($91,0 \pm 2,3$ мм.рт.ст., $85,0 \pm 2,3$ мм.рт.ст., $p_1 < 0,001$), и по окончании наблюдений (через 3 месяца) в сравнении с исходными показателями и через 1 месяц (соответственно $83,0 \pm 1,7$ мм.рт.ст., $p_3 < 0,001$). У женщин динамика САД и

ДАД претерпевает изменения аналогичные всей группе наблюдения, а именно снижение САД (соответственно $153,6 \pm 4,0$ мм.рт.ст., $135,8 \pm 3,3$ мм.рт.ст., $133,0 \pm 3,04$ мм.рт.ст., $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,001$) и ДАД (соответственно $89,5 \pm 2,1$ мм.рт.ст., $83,4 \pm 1,31$ мм.рт.ст., $81,5 \pm 0,9$ мм.рт.ст., $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,001$) во всех 3-х точках мониторингирования.

В исследовании была изучена динамика показателей углеводного обмена – концентрация глюкозы натощак и уровень постпрандиальной гликемии (табл. 9.3).

Таблица 9.3

Концентрация глюкозы (цельной капиллярной крови) (ммоль/л)

	вся группа (мужчины и женщины)	мужчины	женщины
концентрация глюкозы натощак			
исходно	$6,76 \pm 0,18$	$6,75 \pm 0,09$	$6,74 \pm 0,24$
через 1 месяц	$6,44 \pm 0,18$ $p_1 < 0,001$	$6,41 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$	$6,39 \pm 0,23$ $p_1 < 0,001$
через 3 месяца	$6,24 \pm 0,15$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$	$6,11 \pm 0,15$ $p_3 < 0,001$	$6,28 \pm 0,20$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
постпрандиальная гликемия			
исходно	$7,07 \pm 0,19$	$7,44 \pm 0,32$	$7,04 \pm 0,23$
через 1 месяц	$6,72 \pm 0,18$ $p_1 < 0,001$	$7,25 \pm 0,31$	$6,63 \pm 0,19$ $p_1 < 0,001$
через 3 месяца	$6,39 \pm 0,17$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$6,85 \pm 0,27$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$6,30 \pm 0,20$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечания:

- p_1 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» – «через 1 месяц»;
 p_2 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «через 1 месяц» – «через 3 месяца»;
 p_3 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» – «через 3 месяца».

Как видно из табличных данных, сочетанная терапия Небилетом и Сиофором приводит к улучшению показателей углеводного обмена: снижению гликемии натощак, регистрируемой во всех 3-х контрольных точках мониторинга: «исходно», «через 1 месяц», «через 3 месяца» (соответственно $6,76 \pm 0,18$ ммоль/л; $6,44 \pm 0,18$ ммоль/л; $6,24 \pm 0,15$ ммоль/л с достоверностью $p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,01$, $p_3 \leq 0,001$), и показателей постпрандиальной гликемии (соответственно $7,07 \pm 0,19$ ммоль/л, $6,72 \pm 0,18$ ммоль/л; $6,39 \pm 0,17$ ммоль/л с достоверностью $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$). Закономерна выявленная коррелятивная связь между уровнями постпрандиальной гликемии и

величиной ОТ ($r_1 = +0,4077$, $p_1 = 0,01$). При анализе гендерных различий выявлены следующие особенности: у мужчин достоверное снижение уровня гликемии натощак выявлено через 1 и 3 месяца мониторинга по сравнению с исходными показателями (соответственно $6,75 \pm 0,09$ ммоль/л, $6,41 \pm 0,14$ ммоль/л; $p_1 < 0,05$; $6,11 \pm 0,15$ ммоль/л, $p_3 < 0,001$). Положительная динамика постпрандиальной гликемии достигается через 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходными показателями (соответственно $7,44 \pm 0,32$ ммоль/л, $6,85 \pm 0,27$ ммоль/л; $p_3 < 0,05$) и показателями в точке мониторинга «через 1 мес» (соответственно $7,25 \pm 0,31$ ммоль/л, $p_2 < 0,05$). У женщин динамика углеводного обмена характеризуется достоверным снижением гликемии натощак во всех 3-х контрольных точках мониторинга (соответственно $6,74 \pm 0,24$ ммоль/л; $6,39 \pm 0,23$ ммоль/л; $6,28 \pm 0,20$ ммоль/л с достоверностью $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$) и показателей постпрандиальной гликемии (соответственно $7,04 \pm 0,23$ ммоль/л; $6,63 \pm 0,19$ ммоль/л; $6,30 \pm 0,20$ ммоль/л с достоверностью $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

Таким образом, исследование выявило высокую эффективность сочетания гипотензивного и сахароснижающего компонента в терапии по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор ...»: для достижения целевых уровней АД у большинства пациентов достаточной является доза препарата Небилет 5 мг/сут., эффективная доза Сиофора 2000 мг/сут.

Абдоминальный висцеральный жир – специфический критерий МС, который косвенно может быть оценён по величине ОТ. Назначение препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») на фоне метаболического синдрома сопровождается достоверным уменьшением ОТ (табл. 9.3) через 3 месяца применения ($106,9 \pm 1,5$ см) по сравнению с показателями, полученными в точках мониторинга: «через 1 месяц» ($108,2 \pm 1,6$ см., $p < 0,01$) и «исходно» ($108,2 \pm 1,6$ см., $p < 0,001$). Аналогичные изменения выявлены при раздельном анализе динамики ОТ для мужчин (соответственно $110,0 \pm 2,8$ см., $109,8 \pm 2,7$ см., $109,0 \pm 2,8$ см., $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,001$) и женщин (соответственно $109,8 \pm 1,9$ см., $109,8 \pm 1,9$ см., $108,3 \pm 1,9$ см., $p_2 \leq 0,01$, $p_3 \leq 0,001$).

При анализе таких составляющих МС как показатели веса и ИМТ были выявлены (табл. 9.4) достоверная редукция веса во всех 3-х контрольных точках мониторинга (соответственно $91,14 \pm 2,34$ кг.; $90,90 \pm 2,35$ кг., $90,90 \pm 2,35$ кг., $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$) и закономерное однонаправленное снижение ИМТ ($33,20 \pm 0,89$ кг/м², $33,11 \pm 0,89$ кг/м², $32,87 \pm 0,88$ кг/м², $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

У мужчин достоверное снижение веса и ИМТ выявлено через 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходными показателями и в точке мониторинга «через 1 месяц» (соответственно $93,90 \pm 4,40$ кг., $93,28 \pm 4,39$ кг., $93,20 \pm 4,32$ кг., $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$; $30,62 \pm 1,39$ кг/м², $30,57 \pm 1,39$ кг/м², $30,38 \pm 1,37$ кг/м², $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,01$).

У женщин сохраняются общие закономерности динамики веса и ИМТ, наблюдаемые для всей группы в целом, а именно: достоверное снижение

веса и ИМТ во всех 3-х контрольных точках мониторинга (соответственно $93,16 \pm 2,75$ кг., $92,85 \pm 2,79$ кг., $92,14 \pm 2,74$ кг., $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$; $34,50 \pm 0,98$ кг/м², $34,39 \pm 0,99$ кг/м², $34,12 \pm 0,98$ кг/м², $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

Таким образом, исследование доказало положительное влияние сочетанного применения препаратов Небилет и Сиофор на ОТ как маркер абдоминальной формы ожирения, вес и соответственно ИМТ, которым отдается приоритетное значение в развитии МС сформулированные проектом АТР III.

Таблица 9.4

Окружность талии (см), вес (кг) и ИМТ (кг/м²)

		вся группа (мужчины и женщины)	мужчины	женщины
ОТ	исходно	108,2±1,6	110,0±2,8	109,8±1,9
	через 1 месяц	108,2±1,6	109,8±2,7	109,8±1,9
	Через 3 месяца	106,9±1,5 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$	109,0±2,8 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$	108,3±1,9 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
вес	исходно	91,14±2,34	93,90±4,40	93,16±2,75
	через 1 месяц	90,90±2,35 $p_1 < 0,001$	93,28±4,39	92,85±2,79 $p_1 < 0,001$
	через 3 месяца	90,90±2,35 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	93,20±4,32 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	92,14±2,74 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ИМТ	исходно	33,20±0,89	30,62±1,39	34,50±0,98
	через 1 месяц	33,11±0,89 $p_1 < 0,001$	30,57±1,39	34,39±0,99 $p_1 < 0,001$
	через 3 месяца	32,87±0,88 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	30,38±1,37 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$	34,12±0,98 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечания:

- p_1 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» – «через 1 месяц»;
- p_2 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «через 1 месяц» – «через 3 месяца»;
- p_3 – достоверность различий полученных значений в контрольных точках мониторинга: «исходно» – «через 3 месяца».

Все пациенты отмечали удовлетворительную переносимость лечения. Побочные явления – головные боли – беспокоили в начале приема препаратов и в течение 1-го месяца. Они преобладали у женщин, уменьшались через 3 месяца лечения (соответственно: исходно жалобы на головные боли предъ-

являли 13 чел. Из них мужчин 3 (уд.вес 0,23), женщин – 10 (уд.вес 0,76); через 1 месяц приёма – цефалгия у 15 чел., из них мужчин 5 (уд.вес 0,33), женщин – 10 (уд.вес 0,66); через 3 месяца лечения – число пациентов, предъявляющих жалобы, сократилось до 5 чел., из них мужчин 2 (уд.вес 0,40), женщин – 3 (уд.вес 0,60). По данным опроса все пациенты были удовлетворены лечением и выразили желание продолжать его дальше.

Репрезентативная обучающая выборка были представлена группой пациентов СД-2 типа в сочетании с артериальной гипертензией, получающих терапию небилетом и сиофором.

Для этой группы была поставлена задача идентификации ранговой значимости критериев, определяющих клиническую эффективность применения небилета и сиофора (рис. 9.1, табл. 9.5).



Рис. 9.1. Результаты ранжирования 39-ти клинико-лабораторных признаков (компонент вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (обобщенная группа: мужчины и женщины).

Таблица 9.5

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров порядка по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (обобщенная группа: мужчины и женщины)

x1	x2	x3	x4	x5	x6	x7	x8	x9	x10
0,153	0,251	0,179	0,095	0,835	0,791	0,315	0,256	0,411	0,325
x11	x12	x13	x14	x15	x16	x17	x18	x19	x20
0,301	0,396	0,412	0,356	0,425	0,512	0,385	0,538	0,633	0,545
x21	x22	x23	x24	x25	x26	x27	x28	x29	x30
0,698	0,653	0,501	0,602	0,098	0,319	0,307	0,425	0,725	0,512
x31	x32	x33	x34	x35	x36	x37	x38	x39	x40
0,701	0,512	0,425	0,48	0,153	0,258	0,295	0,312	0,315	0,125

Здесь для представленных таблиц (табл. 9.5– 9.18) и рисунков (рис. 9.1, 9.2) под символами ($X_1 \dots X_{40}$) понимаются следующие показатели: x_1 -пол пациента, x_2 -возраст пациента, x_3 -стаж СД, x_4 -стаж АГ, x_5 -диета, x_6 -самоконтроль, x_7 -небилет исходно мг/сутки, x_8 -небилет через 1 месяц мг/сутки, x_9 -небилет через 3 месяца мг/сутки, x_{10} -сиофор исходно мг/сутки, x_{11} -сиофор через 1 месяц мг/сутки, x_{12} -сиофор через 3 месяца мг/сутки, x_{13} -объем талии исходно см, x_{14} - объем талии через 1 месяц см, x_{15} - объем талии через 3 месяца см, x_{16} -гликемия натощак исходно ммоль/л, x_{17} - гликемия натощак через 1 месяц ммоль/л, x_{18} - гликемия натощак через 3 месяца ммоль/л, x_{19} -гликемия через 2 часа после еды исходно ммоль/л, x_{20} - гликемия через 2 часа после еды через 1 месяц ммоль/л, x_{21} - гликемия через 2 часа после еды через 3 месяца ммоль/л, x_{22} -вес исходно кг, x_{23} -вес через 1 месяц кг, x_{24} -вес через 3 месяца кг, x_{25} - рост м, x_{26} - ИМТ исходно кг/м², x_{27} - ИМТ через 1 месяц кг/м², x_{28} - ИМТ через 3 месяца кг/м², x_{29} -САД исходно, x_{30} -САД через 1 месяц, x_{31} -САД через 3 месяца, x_{32} - ДАД исходно, x_{33} -ДАД через 1 месяц, x_{34} -ДАД через 3 месяца, x_{35} - побочные явления исходно, x_{36} - побочные явления через 1 месяц, x_{37} -побочные явления через 3 месяца, x_{38} -переносимость препарата, x_{39} - продолжение лечения, x_{40} - удовлетворенность пациента лечением.

Как видно из представленных данных (рис 9.1, табл. 9.5) выделение ранговой значимости анализируемых параметров порядка целесообразно производить на основе выявления существенных различий весовых коэффициентов компонентов x_i , определяющих вектор состояния человека (ВСОЧ) на фоне исследования по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (далее в тексте: исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор ...)

Особую значимость (приоритеты I и II уровня), определяющих эффективность применения препаратов Небилет и Сиофор, имеют компоненты x_i параметров порядка, имеющие весовые коэффициенты значимостью более 0,6 – это диета (x_5), самоконтроль глюкозы (x_6), гликемия через 2 часа после еды исходно (x_{19}), гликемия через 2 часа после еды через 3 месяца (x_{21}), вес исходно (x_{22}), вес через 3 месяца (x_{24}), САД исходно (x_{29}), САД через 3 месяца (x_{31}).

Следует подчеркнуть, что нейрокомпьютерное исследование выявило абсолютную значимость (параметры порядка, приоритет I уровня) таких факторов как соблюдение диеты ($x_5 = 0,835$)и самоконтроля глюкозы ($x_6 = 0,791$). Это согласуется с современными клиническими подходами используемых алгоритмов управления сахарным диабетом 2 типа, и оказывающих существенное влияние на ожидаемые результаты эффективности применения препаратов Небилет и Сиофор для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях. Не выполнение элементарных рекомендаций по диетике

и соответственно отсутствие самоконтроля гликемии оказывают абсолютное влияние на незначительную эффективность терапии Небилетом и Сиофором по сравнению с ожидаемой.

Эффективность исследуемых препаратов по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор...» может быть оценена при анализе компонентов x_i , имеющих существенную значимость (диапазоне значимости 0,6 – 0,79. Это параметры порядка (приоритет II) уровня – эффективность инсулинрезистентного модулятора Сиофора может быть оценена по постпрандиальному уровню гликемии определяемую в 1 и 3 контрольных точек наблюдения (исходно – $x_{19} = 0,633$; через 3 месяца – $x_{21} = 0,698$), а также динамике веса исходно ($x_{22} = 0,653$) и через 3 месяца ($x_{24} = 0,602$); гипотензивный компонент сочетанной терапии существенно зависит от уровня САД в 1 ($x_{29} = 0,725$) и 3 контрольной точке наблюдения ($x_{31} = 0,701$).

Анализируемые признаки, значимость которых находится в диапазоне 0,3–0,6, могут быть оценены как имеющие значимость приоритета III уровня для оценки эффективности терапии. Значимость уровня гликемии натощак через 3 месяца ($x_{18} = 0,538$), гликемии через 2 часа после еды через 1 месяц ($x_{20} = 0,545$), значимость уровня ДАД в 1-ой ($x_{32} = 0,512$), 2-ой ($x_{33} = 0,425$), 3-ей точке ($x_{34} = 0,48$), также как и уровень САД через 1 месяц ($x_{30} = 0,512$) контрольного наблюдения имеет значение в меньшей степени, чем динамика САД в 1-ой и 3-ей точках наблюдения (x_{29} , x_{31} – параметры порядка приоритета II уровня). Следует отметить, что между средней дозой Небилета, определяемой исходно ($x_7 = 0,315$) и через 3 месяца ($x_9 = 0,411$) не выявлено достоверных различий (соответственно $4,85 \pm 0,09$ мг/сут, $4,92 \pm 0,07$ мг/сут). Доза Сиофора также практически не изменялась за весь период лечения ($x_{10} = 0,325$, $x_{11} = 0,301$, $x_{12} = 0,396$; в среднем $1957 \pm 0,08$ мг/сут). Объем талии исходно ($x_{13} = 0,412$) и вес через 1 месяц ($x_{23} = 0,501$) менее значимы чем оценка веса исходно и через 3 мес (x_{22} , x_{24} параметры порядка приоритета II уровня).

Эффективность исследуемых препаратов по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор...» практически не зависела от таких анализируемых признаков, значимость которых определена менее 0,3: от пола пациента (x_1), возраста пациента (x_2), стажа СД (x_3), стажа АГ (x_4), наличия побочных явлений в течении всего периода наблюдения (x_{35} , x_{36} , x_{37}), а также удовлетворенности пациента лечением (x_{40}).

Правильность интерпретации представляемой информации ранжирования значимости критериев эффективности терапии подтверждает следующий этап системного анализа, а именно: решения задачи минимизации компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ. Решение задач системного синтеза, базирующегося на результатах системного анализа, предполагает выделение собственно параметров порядка, без которых задача оценки клинической эффективности применения препаратов Небилет и Сиофор у

больных СД-2 типа в сочетании с артериальной гипертензией не выполнима. В нейросети удалены признаки, уровень значимости которых ниже 0,3. Обучение и тестирование прошли успешно. Диаграмма перераспределения значимости между признаками приведена ниже (рис. 9.2, табл. 9.6).



Рис. 9.2. Решение задачи минимизации: результаты ранжирования 40-ка клинико-лабораторных признаков (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (обобщенная группа: мужчины и женщины).

Таблица 9.6

Решение задачи минимизации: весовые коэффициенты компонентов x_i параметров порядка по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (обобщенная группа: мужчины и женщины)

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8	x_9	x_{10}
0	0	0	0	0,725	0,809	0,456	0	0,547	0,303
x_{11}	x_{12}	x_{13}	x_{14}	x_{15}	x_{16}	x_{17}	x_{18}	x_{19}	x_{20}
0,324	0,401	0,487	0,458	0,615	0,652	0,533	0,925	0,817	0,654
x_{21}	x_{22}	x_{23}	x_{24}	x_{25}	x_{26}	x_{27}	x_{28}	x_{29}	x_{30}
0,897	0,603	0,512	0,685	0	0,358	0,455	0,598	0,925	0,495
x_{31}	x_{32}	x_{33}	x_{34}	x_{35}	x_{36}	x_{37}	x_{38}	x_{39}	x_{40}
0,907	0,854	0,536	0,897	0	0	0	0,385	0,407	0

Решение задачи минимизации сводится к следующему: результаты ранжирования 40-ка клинико-лабораторных признаков позволили установить следующие параметры порядка (абсолютные параметры порядка), определяющие приоритет I уровня (значимость более 0,7), это диета ($x_5 = 0,725$), самоконтроль ($x_6 = 0,809$), гликемия натощак через 3 месяца ($x_{18} = 0,925$), - гликемия через 2 часа после еды исходно ($x_{19} = 0,817$), гликемия через 2 часа после еды через 3 месяца ($x_{21} = 0,897$), САД исходно ($x_{29} = 0,925$), САД через 3 месяца ($x_{31} = 0,907$), ДАД исходно ($x_{32} = 0,854$), ДАД через 3 месяца ($x_{34} = 0,897$).

Параметры порядка, определяющие приоритеты II уровня (значимость 0,7 - 0,03), это небилет исходно ($x_7 = 0,456$), небилет через 3 месяца ($x_9 = 0,547$), сиофор исходно мг/сутки ($x_{10} = 0,303$), сиофор через 1 месяц ($x_{11} = 0,324$), сиофор через 3 месяца мг/сутки ($x_{12} = 0,401$), объем талии исходно ($x_{13} = 0,487$), объем талии через 1 месяц ($x_{14} = 0,458$), объем талии через 3 месяца ($x_{15} = 0,615$), гликемия натощак исходно ($x_{16} = 0,652$), гликемия натощак через 1 месяц ($x_{17} = 0,533$), гликемия через 2 часа после еды через 1 месяц ммоль/л ($x_{20} = 0,654$), вес исходно ($x_{22} = 0,603$), вес через 1 месяц ($x_{23} = 0,512$), вес через 3 месяца ($x_{24} = 0,685$), x_{26} - ИМТ исходно (0,685), ИМТ через 1 месяц ($x_{27} = 0,455$), ИМТ через 3 месяца ($x_{28} = 0,598$), САД через 1 месяц ($x_{30} = 0,495$), ДАД через 1 месяц ($x_{33} = 0,536$), переносимость препарата ($x_{38} = 0,385$), продолжение лечения ($x_{39} = 0,407$).

В результате использования запатентованной программы были получены таблицы, отражающие результаты обработки данных аттрактора больных с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома получающих терапию препаратами Небилет и Сиофор в амбулаторно-поликлинических условиях. Табличные данные представляют размеры каждого из интервалов Δx_i для соответствующих параметров порядка x_i и показатели асимметрии (Asy-try) для каждой координаты x_i (см. таб. 9.7). В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров ВСОЧ $m = 40$. Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии (rX) и общий объем многомерного параллелепипеда V (General V value), которые в итоге дают представление о параметрах.

Для иллюстрации сказанному, представим графики положения аттракторов ВСОЧ в трехмерных фазовых пространствах. Эти графики дают наглядные представления различий между аттракторами ВСОЧ в ходе медикаментозного лечения. Нами было установлено, что анализ динамики 3-х мерного фазового пространства (рис. 9.3, 9.4, 9.5) при воздействии внешних управляющих факторов (лечение препаратами Небилет и Сиофор), где координатами служат диагностические признаки, существенная значимость которых доказана при решении задачи минимизации размерности фазового пространства с помощью нейро-ЭВМ (гликемия натощак ($x_{16} = 0,652$); ИМТ ($x_{26} = 0,358$); САД ($x_{29} = 0,925$)) выявил закономерное уменьшение объема 3-х мерного параллелепипеда в процессе комбинированной терапии Небилетом

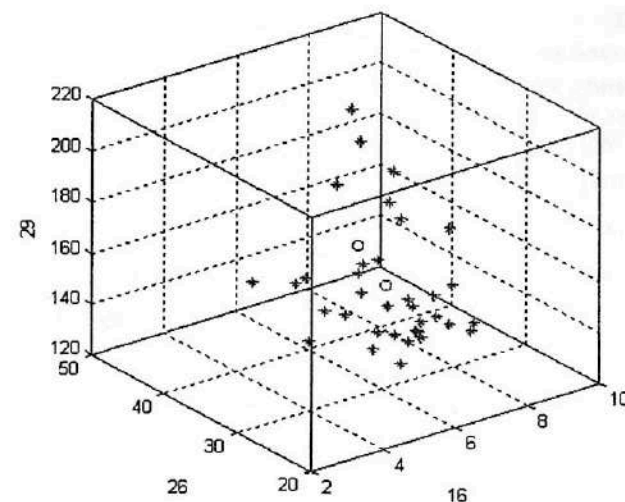


Рис. 9.3. Положение аттрактора ВСОЧ в 3-х мерном фазовом пространстве состояний ($x_1=x_{16}$ -гликемия натощак моль/л; $x_2=x_{26}$ -ИМТ кг/м², $x_3=x_{29}$ -САД мм.рт.ст) до начала лечения. Здесь общий показатель асимметрии $rX = 17,59$, объем 3-х мерного параллелепипеда General V value: $6,40 \times 10^3$.

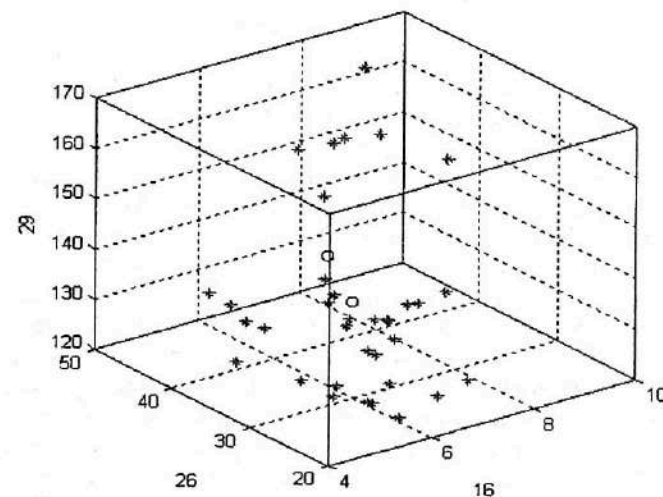


Рис. 9.4. Положение аттрактора ВСОЧ в 3-х мерном фазовом пространстве состояний ($x_1=x_{16}$ -гликемия натощак моль/л; $x_2=x_{26}$ -ИМТ кг/м², $x_3=x_{29}$ -САД мм.рт.ст) через 1 месяц лечебного воздействия. Здесь общий показатель асимметрии $rX = 9,61$, объем 3-х мерного параллелепипеда General V value: $3,64 \times 10^3$.

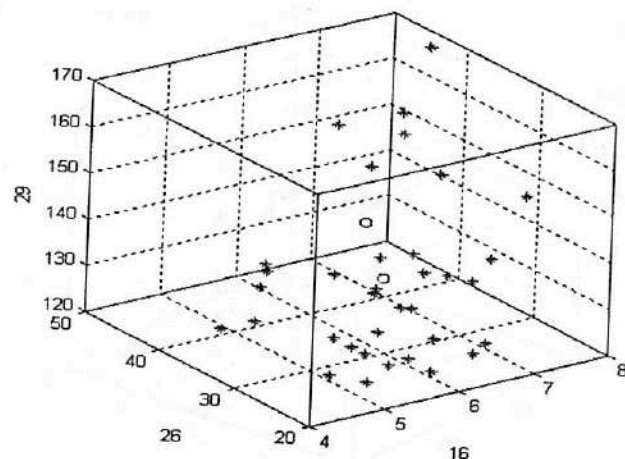


Рис. 9.5. Положение аттрактора ВСОЧ в 3-х мерном фазовом пространстве состояний ($x_1=x_{18}$ -глюкемия натощак моль/л; $x_2=x_{26}$ -ИМТ кг/м², $x_3=x_{29}$ -САД мм.рт.ст.) через 3 месяца лечебного воздействия. Здесь общий показатель асимметрии $rX = 12.31$, объем 3-х мерного параллелепипеда General V value: 3.45×10^3 .

и Сиофором для обобщенной группы больных без гендерного ранжирования. Такая модификация размерности фазового пространства обусловлена достижением близких к целевым значениям гликемии натощак (гликемия_{исх} = $6,76 \pm 0,18$; гликемия_{1мес} = $6,44 \pm 0,18$; гликемия_{3мес} = $6,24 \pm 0,15$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,001$), динамики ИМТ (ИМТ_{исх} = $33,20 \pm 0,89$; ИМТ_{1мес} = $32,11 \pm 0,89$; ИМТ_{3мес} = $32,87 \pm 0,87$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$) и уровней САД (САД_{исх} = $152,4 \pm 3,1$; САД_{1мес} = $135,4 \pm 2,5$; САД_{3мес} = $132,7 \pm 2,3$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,001$). Из этих рисунков видна динамика изменения фазового пространства General V value в сторону уменьшения, что количественно характеризует положительный лечебный эффект управляющих воздействий.

Обобщенные данные по параметрам всех аттракторов представленных в табличных данных (табл. 9.7). Видно, что общий объем параллелепипеда (General V value), ограничивающего аттрактор больных с артериальной гипертонией, получающих терапию препаратами Небилет и Сиофор, в амбулаторно-поликлинических условиях (обобщенно без гендерного ранжирования за весь период наблюдения) в 40-мерном фазовом пространстве равен $3.57E+0053$, что на несколько порядков превышает таковой для мужчин (General V value = $2.43E+0050$) и для женщин (General V value = $2.33E+0051$). Общий показатель асимметрии (rX) для этой же обобщенной группы 2325.509, что значительно превышает аналогичный показатель для мужчин ($rX = 696.436$) и для женщин (1553.002).

Таблица 9.7

Результаты обработки данных всех аттракторов больных, получающих лечение по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях»

Обобщенная группа: мужчины и женщины Number of measures: 35	
за весь период наблюдения	через 1 месяц
Number of Phase plane dimension m=40 General asymmetry value $rX = 2325.509$ General V value = $3.57E+0053$	Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 1663.007$ General V value = $2.15E+0052$
Исходно	через 3 месяца
Number of Phase plane dimension m =20 General asymmetry value $rX = 1581.843$ General V value = $2.87E+0051$	Number of Phase plane dimension =20 General asymmetry value $rX = 916.437$ General V value = $1.97E+0050$
Ранжирование по гендерному принципу:	
Женщины за весь период наблюдения	Мужчины за весь период наблюдения
Number of measures: 25 Number of Phase plane dimension m=40 General asymmetry value $rX = 1553.002$ General V value = $2.33E+0051$	Number of measures: 10 Number of Phase plane dimension m=40 General asymmetry value $rX = 696.436$ General V value = $2.43E+0050$
Исходно	Исходно
Number of measures: 25 Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 2157.875$ General V value = $2.71E+0050$	Number of measures: 10 Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 3251.567$ General V value = $2.77E+0048$
через 1 месяц	через 1 месяц
Number of measures: 25 Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 3553.887$ General V value = $1.33E+0051$	Number of measures: 10 Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 2553.017$ General V value = $2.73E+0049$
через 3 месяца	через 3 месяца
Number of measures: 25 Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 1996.963$ General V value = $2.98E+0052$	Number of measures: 10 Number of Phase plane dimension m=20 General asymmetry value $rX = 1696.436$ General V value = $3.03E+0050$

Следующий этап нашего исследования заключался в сравнительном анализе результатов обработки данных аттрактора больных с артериальной гипертензией, получающих терапию препаратами Небилет и Сиофор, в амбулаторно-поликлинических условиях в 3-х точках контрольного наблюдения (исходно, через 1 мес., через 3 мес.).

Из представленных табличных данных (табл. 9.7) видно, что наибольший общий объем параллелепипеда – General V value, ограничивающего аттрактор больных (без гендерных различий) с артериальной гипертензией, получающих терапию препаратами Небилет и Сиофор, в амбулаторно-поликлинических условиях во второй точке контрольного наблюдения – через 1 мес. составил (General V value = $2.15E+0052$). Это превышает таковой в 1 точке контрольного наблюдения, т.к. исходно General V value = $2.87E+0051$, а наименьший General V value = $1.97E+0050$ в третьей точке контрольного наблюдения – через 3 мес. Однонаправленные изменения претерпевает и общий показатель асимметрии (rX): наибольший General asymmetry value rX = 1663,007 через 1 мес. от начала терапии, что превышает General asymmetry value rX = 1581,843 в первой точке контроля «исходно». Наименьший General asymmetry value rX = 916,437 в третьей точке контрольного наблюдения – через 3 мес.

На следующем этапе сравнительный анализ клинической эффективности препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях с позиций аттракторов фазовых состояний производился с учетом гендерных различий.

Как видно из табл. 9.7, несмотря на увеличение General V value у мужчин, в процессе наблюдения (General V value исх. = $2.77E+0048$; General V value 1мес. = $2.73E+0049$; General V value 3 мес. = $3.03E+0050$) выявлено прогрессивное снижение General asymmetry value с наименьшими значениями по завершении 3-х месячного периода наблюдения (General asymmetry value rX исх. = 3251.567; General asymmetry value rX 1мес = 2553.017; General asymmetry value rX 3 мес. = 1696.436).

Аналогичные изменения выявлены при анализе объема фазового пространства и показателя асимметрии у женщин (табл. 9.7): увеличение General V value у женщин в процессе наблюдения (General V value исх. = $2.71E+0050$; General V value 1мес. = $1.33E+0051$; General V value 3 мес. = $2.98E+0052$) сочетается со снижением General asymmetry value с минимальными значениями по завершении 3-х месячного периода наблюдения (General asymmetry value rX исх. = 2157.875; General asymmetry value rX 1мес = 3553.887; General asymmetry value rX 3 мес. = 1996.963).

Анализ динамики 3-х мерного фазового пространства (рис. 71-73) при воздействии внешних управляющих факторов (лечение препаратами Небилет и Сиофор), где координатами служат диагностические признаки, существенная значимость которых доказана при решении задачи минимизации размерности фазового пространства с помощью нейро-ЭВМ (гликемия натощак ($x_{16}=0,652$); ИМТ ($x_{26}=0,358$); САД ($x_{29}=0,925$)) выявил закономерное уменьшение объема 3-х мерного параллелепипеда в процессе комбинированной терапии Небилетом и Сиофором для обобщенной группы больных без гендерного ранжирования. Такая модификация размерности фазового пространства обусловлена достижением близких к целевым зна-

чениям гликемии натощак (гликемия_{исх} = $6,76 \pm 0,18$; гликемия_{1мес} = $6,44 \pm 0,18$; гликемия_{3мес} = $6,24 \pm 0,15$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,001$), динамики ИМТ (ИМТ_{исх} = $33,20 \pm 0,89$; ИМТ_{1мес} = $32,11 \pm 0,89$; ИМТ_{3мес} = $32,87 \pm 0,87$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$) и уровней САД (САД_{исх} = $152,4 \pm 3,1$; САД_{1мес} = $135,4 \pm 2,5$; САД_{3мес} = $132,7 \pm 2,3$; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,001$). Из этих рисунков видна динамика изменения фазового пространства General V value в сторону уменьшения, что количественно характеризует положительный лечебный эффект управляющих воздействий.

Анализ всех полученных клинических данных позволил установить следующие выводы:

1. Системный анализ клинической эффективности использования препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми»), базирующийся на теории хаоса и синергетики (ТХС), позволяет проследить динамику поведения ВСОЧ (вектора состояния организма человека) пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях в процессе лечения.

2. Системный анализ с использованием нейросетевых технологий позволяет дифференцировать ранговую значимость показателей коэффициентов диагностических признаков.

3. Системный анализ и синтез с использованием нейросетевых технологий позволяет дифференцировать ранговую значимость показателей коэффициентов диагностических признаков, а решение задачи минимизации определяет необходимый минимум диагностических критериев (собственно параметров порядка, позволяющих производить оценку клинической эффективности применения препаратов Небилет и Сиофор для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях).

4. Абсолютными параметрами порядка, позволяющими оценить эффективность применения новых медицинских технологий («Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях»), определяющими приоритет I уровня, являются: диета, самоконтроль гликемии, уровень гликемии натощак в конечной точке наблюдения (через 3 месяца), уровень постпрандиальной гликемии, САД и ДАД исходно и в конечной точке наблюдения (через 3 месяца).

5. Использование оригинальной зарегистрированной программы: «идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве», позволяет идентифицировать различия между стохастическими и хаотическими процессами в многомерном пространстве ($m = 20$) путем анализа параметров многомерного параллелепипеда (его объема V, его геометрического центра x_j), в процессе применения новых медицинских технологий (методов лечения). Системный анализ и синтез

с использованием запатентованной программы ЭВМ за счет специального алгоритма рассчитывает координаты x_i этого центра, расстояние r между точкой стохастического центра и хаотического центра, а также показатель асимметрии (General asymmetry value rX).

6. Уменьшение General V value и General asymmetry value (rX), регистрируемого в третьей точке контрольного наблюдения, свидетельствуют о сокращении расстояния между геометрическими и среднестатистическими стохастическими центрами в фазовом m -мерном пространстве. Это характеризует снижение меры хаотичности в динамике поведения вектора состояния организма пациентов в процессе применения новых методов лечения. Действительно, исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях», доказало высокую клиническую эффективность гипотензивного и сахароснижающего компонентов сочетанной терапии, сопровождающуюся уменьшением инсулинорезистентности.

7. Анализ динамики 3-х мерного фазового пространства где координатами служат диагностические признаки, существенная значимость которых доказана при решении задачи минимизации размерности фазового пространства с помощью нейро-ЭВМ (гликемия натощак, ИМТ, САД) выявил закономерное уменьшение объема 3-х мерного параллелепипеда в процессе комбинированной терапии Небилетом и Сиофором для обобщенной группы больных без гендерного ранжирования, обусловленное достижением близких к целевым значениям гликемии натощак, динамики ИМТ и уровней САД.

10. ВЛИЯНИЕ КЛИМАТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СЕВЕРА РФ НА ПОКАЗАТЕЛИ ХАОТИЧНОЙ ДИНАМИКИ ЧИСЛА ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ БОЛЬНЫХ СД-2 ТИПА С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ

В дополнении к системному анализу динамики ВСОЧ мы сейчас представим данные СА на популяционном уровне, иллюстрирующие динамику МС.

Известно, что комфортность проживания районированной территории (г. Сургут и Сургутского района) может быть изучена по данным динамики ежемесячной и среднегодовой госпитализации, например в период 1999-2003 г.г. (анализ 5003 медицинских карт стационарных больных эндокринологического отделения Учреждения ХМАО-Югры СОКБ, из них 1678 - медицинских карт стационарных больных с СД-2 типа) во взаимосвязи с показателем плотности (содержания) кислорода в атмосферном воздухе.

Плотность кислорода в атмосферном воздухе является расчетным показателем: $pO_2 = (23100 (29p - 18e)) / (8310 (273 + t^{\circ}))$

Как видно из представленных данных (рис. 10.1), динамика количества госпитализируемых больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения за период 1999-2003 г.г. характеризуется прогрессивным увеличением.

Нами по полученным данным (рис. 10.1– 10.6) выявлена зависимость динамики госпитализаций больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения от сезона (с максимальными значениями в зимние и осенние месяцы) и плотностью кислорода атмосферного воздуха. Причем, анализ коррелятивных данных между плотностью кислорода атмосферного воздуха и числом госпитализируемых за анализируемый период 1999–2003 г.г. выявил существенную положительную взаимосвязь ($r = +0,56$). Аналогичный показатель для 1999 г. – $r = +0,86$; 2000 г. – $r = +0,38$; 2001 г. – $r = +0,42$; 2002 г. – $r = +0,59$; 2003 г. – $r = +0,56$;

Анализ хаотичной динамики числа госпитализаций больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения выявил (табл. 10.1), что увеличение анализируемого показателя закономерно сопровождается увеличением общего объема параллелепипеда ($\text{General V value}_{2003r} = 3.630000e+002$) и общего показателя асимметрии (rX) для этого же анализируемого года ($rX_{2003r} = 3.3333$).

Таким образом, методы ТХС применимы и на популяционном уровне для изучения влияния хаотической динамики метеофакторов (экофакторов среды обитания) на параметры госпитализации. Последняя, опосредованно,

представляет чувствительность организма пациентов с МС (СД-2) к внешним факторам среды. Сейчас в НИИ БМК эта проблема изучается с особым вниманием и в следующих темах настоящего издания будут представлены результаты глобального изучения влияния экофакторов среды на параметры ВСОЧ как в норме, так и при различных патологиях.

Госпитализация больных СД 2 типа 1999-2003 гг.

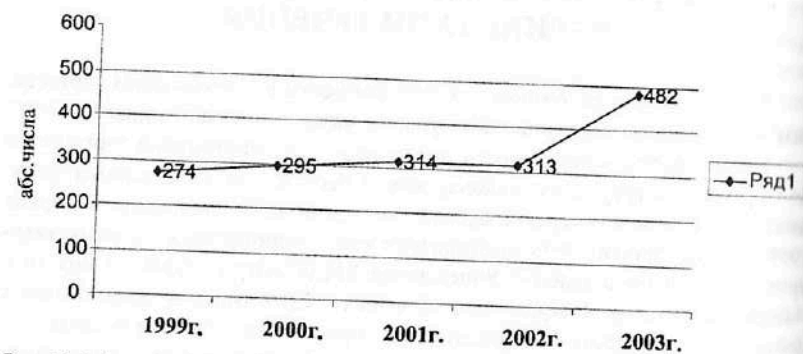


Рис. 10.1. Анализ ежегодной госпитализации больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения 1999-2003 гг.

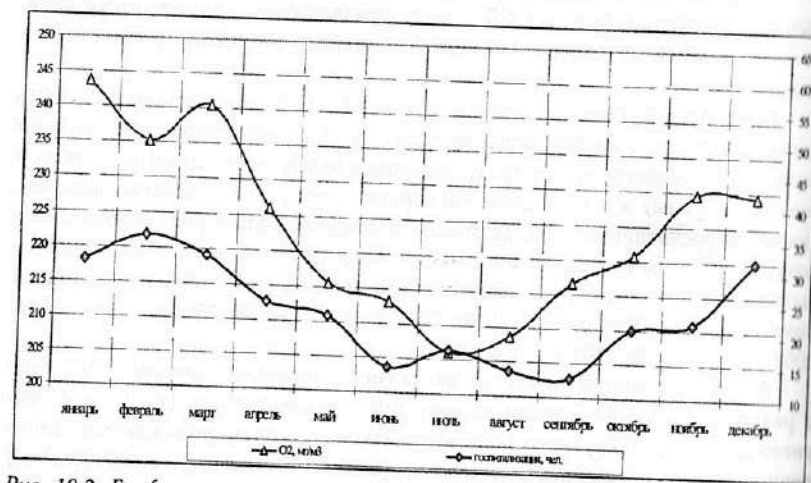


Рис. 10.2. Графическая иллюстрация динамики ежемесячной госпитализации больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и показателя плотности (содержания) кислорода в атмосферном воздухе (1999 г.г.).

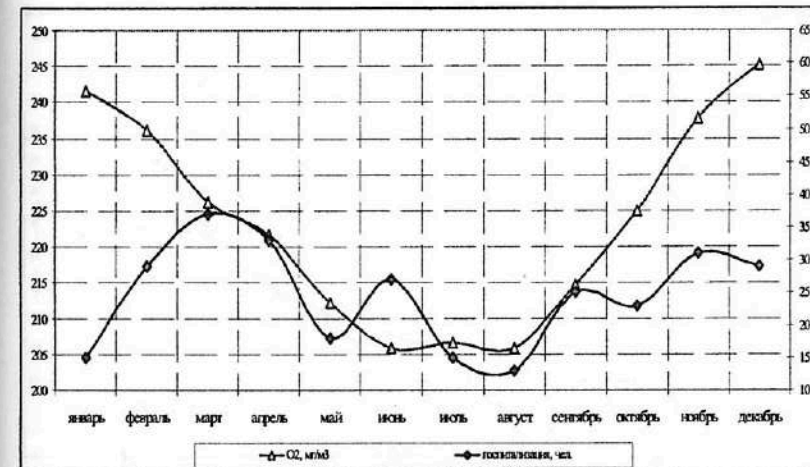


Рис. 10.3. Графическая иллюстрация динамики ежемесячной госпитализации больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и показателя плотности (содержания) кислорода в атмосферном воздухе (2000 г.).

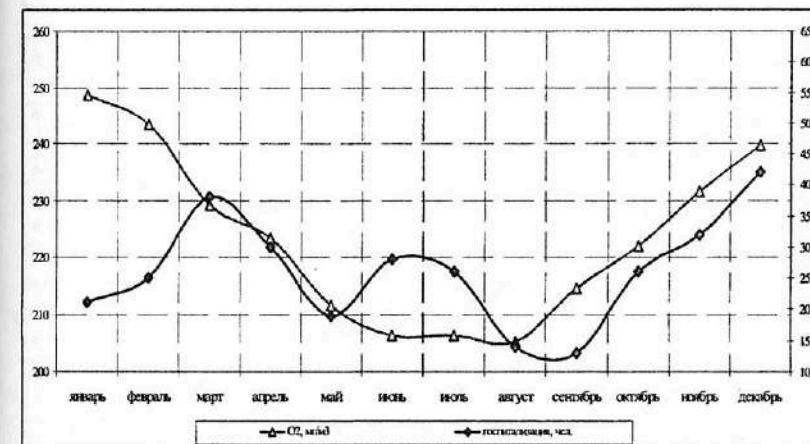


Рис. 10.4. Графическая иллюстрация динамики ежемесячной госпитализации больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и показателя плотности (содержания) кислорода в атмосферном воздухе (2001 г.).

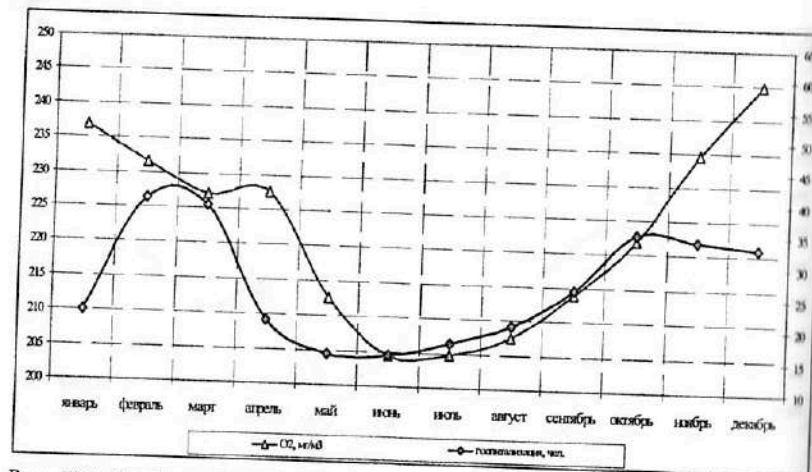
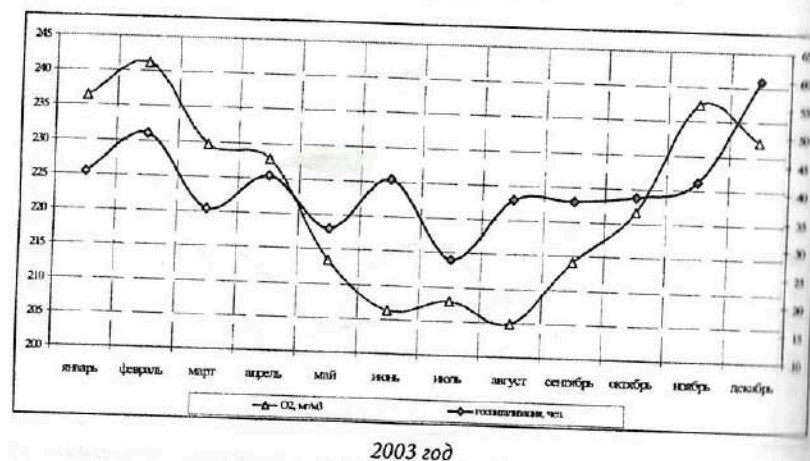


Рис. 10.5. Графическая иллюстрация динамики ежемесячной госпитализации больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и показателя плотности (содержания) кислорода в атмосферном воздухе (2002 г.).



2003 год

Рис. 10.6. Графическая иллюстрация динамики ежемесячной госпитализации больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и показателя плотности кислорода в атмосферном воздухе (2003 г.).

Таблица 10.1

Параметры хаотичной динамики числа госпитализаций больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами за период 1999–2003 г.

1999	
IntervalX1= 11.0000	AsymmetryX1= 0.0000
IntervalX2= 21.0000	AsymmetryX2= 0.0317
General asymmetry value rX = 0.6667 General V value : 2.310000e+002	
2000	
IntervalX1= 11.0000	AsymmetryX1= 0.0000
IntervalX2= 24.0000	AsymmetryX2= 0.0174
General asymmetry value rX = 0.4167 General V value : 2.640000e+002	
2001	
IntervalX1= 11.0000	AsymmetryX1= 0.0000
IntervalX2= 29.0000	AsymmetryX2= 0.0460
General asymmetry value rX = 1.3333 General V value : 3.190000e+002	
2002	
IntervalX1= 11.0000	AsymmetryX1= 0.0000
IntervalX2= 24.0000	AsymmetryX2= 0.0382
General asymmetry value rX = 0.9167 General V value : 2.640000e+002	
2003	
IntervalX1= 11.0000	AsymmetryX1= 0.0000
IntervalX2= 33.0000	AsymmetryX2= 0.1010
General asymmetry value rX = 3.3333 General V value : 3.630000e+002	