

**АНАЛИЗ НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ
У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1
МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ****К. В. Кожевникова, Н. В. Малюжинская, О. В. Полякова***Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета*

Проведен комплексный анализ нелинейных показателей, оценивающих форму и самоподобие аттрактора (фрактальный анализ), хаотичность и регулярность траектории системы (энтропия), реконструкцию вероятной структуры пространства, сложность и хаотичность системы (фазовый портрет, корреляционная размеренность аттрактора) у детей с сахарным диабетом типа 1 (СД 1). Исследование позволило выявить макроскопические характеристики поведения совокупности модулирующих кровотоков факторов.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, нарушения микроциркуляции, лазерная доплеровская флоуметрия, нелинейная динамика.

**ANALYSIS OF NONLINEAR DYNAMICS IN THE MICROVASCULATURE IN CHILDREN
WITH TYPE 1 DIABETES BY LASER DOPPLER FLOWMETER****K. V. Kozhevnikova, N. V. Malyuzhinskaya, O. V. Polyakova***The Volgograd state medical University,
Department of Children Diseases of Pediatrics faculty*

Comprehensive analysis of the nonlinear parameters, evaluating the form and self-similarity of the attractor (fractal analysis), randomness and regularity of the trajectories of the system (entropy), the reconstruction of the likely structure of space, complexity and randomness of the system (phase portrait, the correlation regularity of the attractor) was conducted in children with type 1 diabetes (diabetes type 1). The study revealed the characteristics of the macroscopic behavior of the aggregate factors modulating blood flow.

Key words: type 1 diabetes mellitus, microcirculatory disorders, laser Doppler flowmetry, non-linear dynamics.

Микроциркуляция является детерминированным процессом, включающим колебательно-волновые компоненты и нелинейные взаимосвязи. В биологических системах присутствует так называемый «детерминированный хаос», необходимый как для предотвращения избыточной синхронизации, так и для предотвращения появления избыточной хаотичности процесса. Исследование показателей нелинейной динамики поведения кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) позволяет понять состояние макроскопических характеристик поведения совокупности модулирующих факторов, которые влияют на кровотоки [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать показатели нелинейной динамики в микроциркуляторном русле у детей с сахарным диабетом типа 1 (СД 1).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 63 ребенка (33 мальчика и 30 девочек) в возрасте от 10 до 17 лет с верифицированным диагнозом СД 1. Средний возраст больных составил $(13,19 \pm 3,93)$ лет, средняя длительность заболевания — $(4,24 \pm 3,47)$ года, средний возраст дебюта СД — $(7,75 \pm 4,44)$ лет. В зависимости от стажа заболевания было сформировано 2 группы.

В 1-ю группу вошли 33 ребенка с длительностью СД 1 типа менее 3 лет, во 2-ю группу — 30 детей со стажем более 3 лет. Контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу, составили 26 практически здоровых детей.

Исследование состояния микроциркуляторного русла проводилось методом ЛДФ с использованием двухканального лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-ОП (НПП «ЛАЗМА», Россия, Москва). Первый датчик устанавливался на тыльную поверхность предплечья в зоне Захарьина-Геда — зону без артериовенозных анастомозов (АВА), второй — на ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца кисти (зона с АВА). Исследование проводилось в положении лежа в стандартных условиях (при одинаковой температуре воздуха, в одинаковое время суток). Проводилась оценка базального кровотока с последующим анализом амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии с использованием вейвлет-преобразования. Для оценки МЦР, как динамической системы, проводилась оценка нелинейных параметров микроциркуляции до и после артериальной окклюзии [3].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере (IntelCore i7-3612QM, 2,1 GHz) с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Результаты представлены в виде медианы (Me)

и интерквартильного размаха [25-й и 75-й процентиля]. Наличие статистически значимого различия количественного признака в нескольких несвязанных группах определялось с помощью критерия Крускала-Уоллиса с последующей оценкой критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение двух связанных групп по количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нелинейные параметры, рассчитанные при регистрации сигнала в зоне Захарьина-Геда, до и после проведения пробы представлены в табл. 1 и 2.

У больных со стажем СД 1 менее 3 лет наблюдается снижение фрактальной размерности в постокклюзионный период ($p < 0,001$). Энтропия (Ho) служит мерой регулярности и воспроизводимости паттернов во временных сериях. У детей со стажем СД 1 менее 3 лет наблюдалось увеличение показателей, что свидетельствует об асинхронности процесса. В постокклюзионный период наблюдалось статистически значимое увеличение корреляционной размерности (D_2) у детей со стажем СД 1 менее 3 лет по сравнению с группой контроля.

У детей со стажем СД 1 более 3 лет при оценке базовой микроциркуляции наблюдалось повышение нормированного по энергии показателя энтропии в сочетании со снижением относительной энергии системы.

Таблица 1

Показатели нелинейной динамики у детей в зоне Захарьина-Геда

Показатель	Контрольная группа (n = 26)	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 30)	p
Оценка нелинейной динамики базовой микроциркуляции				
DO	1,15 [1,06;1,24]	1,13 [1,01;1,24]	1,09 [1,03;1,18]	
R/S	0,76 [0,63;1,06]	0,82 [0,51;1,42]	0,82 [0,60;1,20]	
HO	0,3 [0,28;0,31]	0,30 [0,25;0,35]	0,29 [0,25;0,31]	
Hi	0,017 [0,01;0,021]	0,013 [0,009;0,019]	0,023 [0,02;0,027]*, **	$p_{к-2} = 0,026$ $p_{1-2} < 0,001$
D2	1,32 [1,19;1,34]	1,33 [1,16;1,4]	1,305 [1,21;1,35]	
D2h	0,074 [0,057;0,093]	0,073 [0,041;0,094]	0,107 [0,082;0,136]*, **	$p_{к-2} = 0,013$ $p_{1-2} = 0,001$
Eo	15,94 [13,36;20,62]	27,06 [14,97;28,71]	12,89 [9,81;16,34]*, **	$p_{к-2} = 0,02$ $p_{1-2} = 0,0004$

* $p < 0,05$ — статистически значимые различия с контрольной группой;

** $p < 0,05$ — статистически значимые различия с группой 1.

Таблица 2

Изменение показателей нелинейной динамики у детей с СД 1 после проведения окклюзионной пробы в зоне Захарьина-Геда

Показатель	Группа исследования	До пробы	После пробы	$\Delta, \%$	p
DO	Контрольная гр.	1,15 [1,06;1,24]	1,22 [1,08;1,25]	102,5	
	1-я группа	1,13 [1,01;1,24]	1,12 [1,05;1,23]	100,4	
	2-я группа	1,09 [1,03;1,18]	1,08 [1,01;1,16]	104,7	
R/S	Контрольная гр.	0,76 [0,63;1,06]	1,22 [0,51;1,59]	169,0	$p = 0,044$
	1-я группа	0,82 [0,51;1,42]	0,54 [0,45;0,63]	89,21	$p < 0,001$
	2-я группа	0,82 [0,60;1,20]	1,08 [1,01;1,16]	106,7	
HO	Контрольная гр.	0,3 [0,28;0,31]	0,29 [0,28;0,30]	99,5	
	1-я группа	0,30 [0,25;0,35]	0,31 [0,31;0,33]	110,4	$p = 0,047$
	2-я группа	0,29 [0,25;0,31]	0,30 [0,26;0,32]	99,69	
Hi	Контрольная гр.	0,017 [0,01;0,021]	0,015 [0,012;0,019]	91,45	$p = 0,014$
	1-я группа	0,013 [0,009;0,02]	0,018 [0,012;0,022]	137,4	$p = 0,037$
	2-я группа	0,023 [0,02;0,027]	0,021 [0,019;0,025]	89,96	$p = 0,003$
D2	Контрольная гр.	1,32 [1,19;1,34]	1,24 [1,14;1,27]	94,85	$p < 0,001$
	1-я группа	1,33 [1,16;1,4]	1,3 [1,22;1,32]	99,57	
	2-я группа	1,305 [1,21;1,35]	1,28 [1,23;1,32]	98,28	
D2h	Контрольная гр.	0,074 [0,057;0,093]	0,071 [0,048;0,081]	133,4	
	1-я группа	0,073 [0,041;0,094]	0,07 [0,049;0,093]	110,7	
	2-я группа	0,107 [0,082;0,136]	0,097 [0,083;0,111]	79,36	$p < 0,001$
Eo	Контрольная гр.	15,94 [13,36;20,62]	19,46 [15,39;25,27]	106,68	$p = 0,052$
	1-я группа	27,06 [14,97;28,71]	18,67 [14,24;26,24]	90,55	$p = 0,001$
	2-я группа	12,89 [9,81;16,34]	13,21 [11,62;15,47]	113,67	$p = 0,002$

Данные изменения в сочетании с обедненным мультистабильным колебательным и смешанным колебательным с резонансными кардиальными осцилляциями режимов по вейвлет-спектру свидетельствуют об уменьшении упорядоченности в МЦР [1].

У детей со стажем СД 1 более 3 лет в постокклюзионный период наблюдается снижение фрактальной размерности и показателя Херста, что свидетельствует о снижении вариабельности перфузии и, возможно, обусловлено снижением факторов, регулирующих микроциркуляцию [2]. При увеличении стажа заболевания показатель Херста становится статистически выше, что можно объяснить снижением компенсаторных факторов, обуславливающих адаптацию на ранних стадиях заболевания. Увеличение корреляционной размерности как до проведения окклюзии, так и в постокклюзионном периоде у детей со стажем СД 1 более 3 лет свидетельствует об увеличении хаотичности в МЦР.

При оценке фрактальной структуры ЛДФ-граммы у детей из контрольной группы обнаружено, что геометрические циклы аттрактора формируют равномер-

ную плотность фазовых точек в центре фазового пространства с менее плотным облаком по периферии, притянутым к центру без резких разбросов фазовых точек (рис. 1А, Б). У детей с СД 1 встречались фазовые портреты, имеющие вид циклическо-хаотического типа: геометрические циклы аттрактора имели ацентрическую структуру с облаком фазовых точек по периферии. Несмотря на наличие циклического облака по периферии фазового пространства, аттрактор сохранял притяжение к центру. Данный тип является переходным вариантом поведения системы МЦР и характеризует обратимый патологический процесс (рис. 1В, Г).

Нелинейные параметры, рассчитанные при регистрации сигнала в зоне ладонной поверхности дистальной фаланги 2-го пальца кисти, до и после проведения пробы представлены в табл. 3 и 4.

У детей со стажем СД менее 3 лет в постокклюзионный период не наблюдалось статистически значимого изменения показателя Херста, что может свидетельствовать о тенденции к снижению самоподобия системы.

У детей со стажем СД 1 более 3 лет выявлено статистически значимое снижение фрактальной размерности

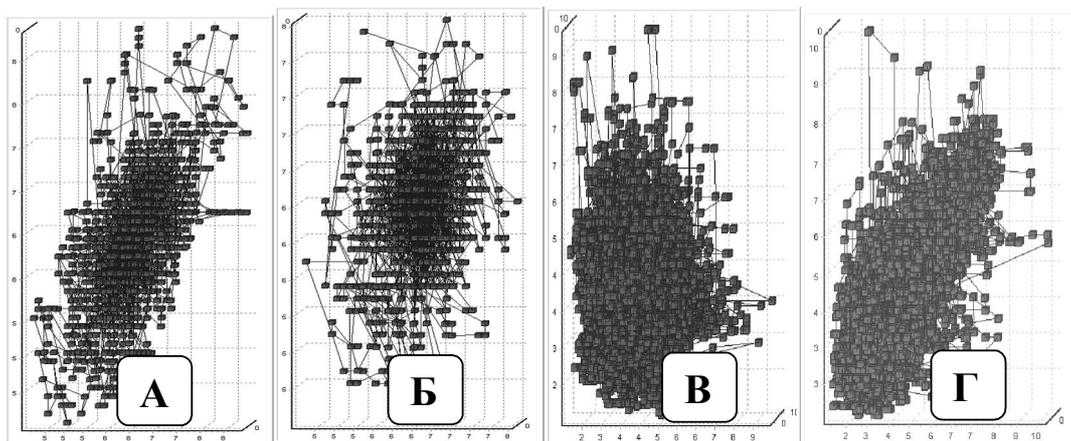


Рис. 1. Фазовые портреты микроциркуляции в зоне с АВА у девочки 12 лет из контрольной группы до окклюзии (А) и в пост-окклюзионный период (Б) и у девочки 13 лет со стажем СД 1 1,5 года до окклюзии (В) и в постокклюзионный период (Г)

Таблица 3

Показатели нелинейной динамики у детей в зоне с АВА

Показатель	Контрольная группа (n = 26)	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 30)	p
Оценка нелинейной динамики базовой микроциркуляции				
DO	1,03 [1,01;1,08]	1,06 [0,96;1,11]	0,965 [0,85;1,06]**	$p_{1-2} = 0,039$
R/S	0,94 [0,73;1,11]	0,83 [0,62;0,95]	0,865 [0,75;1,09]	
HO	0,34 [0,31;0,35]	0,33 [0,30;0,35]	0,35 [0,33;0,37]**	$p_{1-2} = 0,025$
Hi	0,028 [0,019;0,047]	0,029 [0,024;0,044]	0,0185 [0,012;0,038]**	$p_{1-2} = 0,019$
D2	1,32 [1,28;1,41]	1,31 [1,28;1,37]	1,315 [1,29;1,36]	
D2h	0,119 [0,07;0,18]	0,115 [0,096;0,186]	0,077 [0,044;0,248]	
Eo	11,07 [7,12;19,49]	11,87 [7,02;14,19]	19,07 [8,76;30,17]*, **	$p_{K-2} = 0,049;$ $p_{1-2} = 0,027$

*p < 0,05 — статистически значимые различия с контрольной группой;

**p < 0,05 — статистически значимые различия с группой 1.

Изменение показателей нелинейной динамики у детей с СД 1 после проведения окклюзионной пробы в зоне дистальной фаланги ладонной поверхности 2-го пальца кисти

Показатель	Группа исследования	До пробы	После пробы	$\Delta, \%$	p
DO	Контрольная гр.	1,03 [1,01;1,08]	1,04 [1,02;1,09]	103,7	
	1-я группа	1,06 [0,96;1,11]	1,09 [1,0;1,14]	103,5	
	2-я группа	0,965 [0,85;1,06]	1,03 [0,95;1,14]	106,0	$p = 0,017$
R/S	Контрольная гр.	0,94 [0,73;1,11]	0,74 [0,58;0,84]	88,75	$p = 0,019$
	1-я группа	0,83 [0,62;0,95]	0,74 [0,61;1,03]	100,4	
	2-я группа	0,865 [0,75;1,09]	1,14 [0,83;1,45]	138,3	$p = 0,037$
HO	Контрольная гр.	0,34 [0,31;0,35]	0,36 [0,35;0,37]	108,3	$p = 0,015$
	1-я группа	0,33 [0,30;0,35]	0,36 [0,32;0,36]	106,4	$p = 0,001$
	2-я группа	0,35 [0,33;0,37]	0,35 [0,33;0,37]	101,2	
Hi	Контрольная гр.	0,028 [0,019;0,047]	0,02 [0,017;0,023]	79,33	$p = 0,001$
	1-я группа	0,029 [0,024;0,044]	0,027 [0,02;0,041]	89,65	$p = 0,047$
	2-я группа	0,0185 [0,012;0,038]	0,021 [0,015;0,043]	137,8	
D2	Контрольная гр.	1,32 [1,28;1,41]	1,27 [1,2;1,32]	94,72	$p = 0,014$
	1-я группа	1,31 [1,28;1,37]	1,24 [1,19;1,29]	93,75	$p < 0,001$
	2-я группа	1,315 [1,29;1,36]	1,28 [1,23;1,32]	98,35	
D2h	Контрольная гр.	0,119 [0,07;0,18]	0,072 [0,054;0,081]	73,15	$p < 0,001$
	1-я группа	0,115 [0,096;0,186]	0,085 [0,045;0,134]	80,72	$p < 0,001$
	2-я группа	0,077 [0,044;0,248]	0,063 [0,059;0,159]	129,5	
Eo	Контрольная гр.	11,07 [7,12;19,49]	18,1 [15,35;21,93]	171,94	$p = 0,004$
	1-я группа	11,87 [7,02;14,19]	11,7 [7,37;18,68]	123,72	$p < 0,001$
	2-я группа	19,07 [8,76;30,17]	18,75 [7,89;22,7]	116,23	

(Do) ($p = 0,039$) и нормированного по энергии показателя энтропии (Hi) ($p = 0,019$) на фоне повышения показателя относительной энтропии ($p = 0,025$). При увеличении стажа заболевания в постокклюзионный период наблюдалось повышение фрактальной размерности и показателя Херста. После снятия окклюзии наблюдалось отсутствие изменения показателей энтропии и корреляционной размерности, что в сочетании со смешанным колебательным режимом с резонансными кардиальными осцилляциями в вейвлет-спектре у данной категории больных можно объяснить снижением сложности и хаотичности процесса в МЦР и уменьшением

влияния модулирующих факторов, характерных для хронического патологического процесса [1, 2].

При увеличении стажа заболевания встречались предельно-циклические фазовые портреты при регистрации сигнала в зоне с АВА. Геометрический цикл аттрактора формировал хаотическую область, отдаленную от центра фазовой плоскости, периферическое облако фазовых точек имело вид циклов различной площади, циклы аттрактора не стремились к центру. Данный тип поведения системы микроциркуляции может быть ранним проявлением необратимых процессов в микроциркуляторном русле дистальных отделов верхних конечностей (рис. 2).

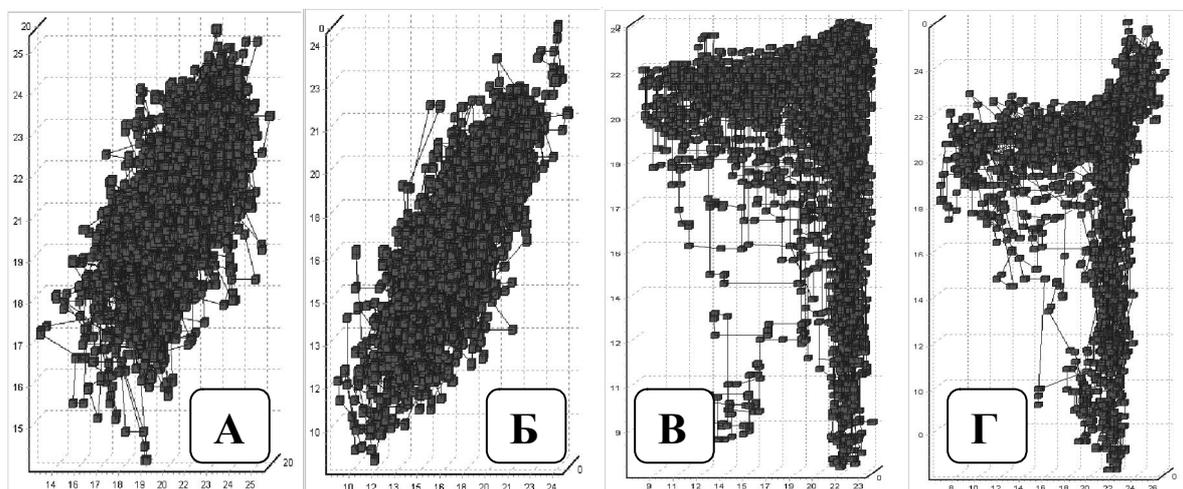


Рис. 2. Фазовые портреты микроциркуляции в зоне с АВА у мальчика 13 лет из контрольной группы до окклюзии (А) и в постокклюзионный период (Б) и у мальчика 15 лет со стажем СД 1 7,5 лет до окклюзии (В) и в постокклюзионный период (Г)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей со стажем СД 1 менее 3 лет изменение показателей нелинейной динамики наблюдалось только в постокклюзионный период в виде снижения фрактальной размерности, увеличения относительной энтропии, нормированного по энергии показателя энтропии и корреляционной размерности.

2. У детей со стажем СД 1 более 3 лет при оценке базовой микроциркуляции в зоне Захарьина-Геда наблюдалось повышение нормированного по энергии показателя энтропии в сочетании со снижением относительной энергии системы. В постокклюзионный период — снижение фрактальной размерности и показателя Херста. Корреляционная размерность увеличивается как до, так и после проведения окклюзии пробы.

3. При оценке параметров нелинейной динамики в зоне с АВА у детей со стажем СД 1 более 3 лет выявлено снижение фрактальной размерности, нормированного по энергии показателя энтропии, повышение показателя относительной энтропии. В постокклюзионный период наблюдается повышение фрактальной размерности и показателя Херста.

4. Геометрический анализ фазовых портретов ЛДФ-грамм позволил выявить дисфункциональные типы фазовых портретов микроциркуляторного русла, которые характеризовались формированием переход-

ного типа аттрактора, формирующего смешанный циклическо-хаотический и предельно-циклический типы в фазовом пространстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малюжинская Н. В., Кожевникова К. В., Полякова О. В., Жидких А. Н. Нарушения микроциркуляции у детей с сахарным диабетом 1 типа // 21 век: фундаментальная наука и технологии. Материалы VIII международной научно-практической конференции — North Charleston, USA, 2016. — Т. 3 — С. 44—47.

2. Малюжинская Н. В., Кожевникова К. В., Полякова О. В. Резервные возможности кровотока в микроциркуляторном русле у детей с сахарным диабетом 1 типа // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2016. — № 1

3. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторных тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. Изд. стереотип. — М.: Книжный дом «Либроком», 2014. — 498 с.

Контактная информация

Кожевникова Ксения Викторовна — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: kozhevnikova.kv@yandex.ru