

## ДИАГНОСТИКА НЕУСТОЙЧИВОСТИ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ В УСЛОВИИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

© Сараев И.А.<sup>1</sup>, Поветкин С.В.<sup>1</sup>, Вишневецкий В.И.<sup>2</sup>, Громнацкий Н.И.<sup>1</sup>, Аникин В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

<sup>2</sup> Орловский государственный университет им И.С. Тургенева (ОГУ им И.С. Тургенева)

Россия, 302026, Орловская область, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

<sup>3</sup> Тверской государственный медицинский университет (ТГМУ)

Россия, 170100, Тверская область, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

**Целью** исследования являлась оценка информативности сдвигов системного гомеостатического процесса во взаимосвязи с клиникой кардиального синдрома на фоне острого токсического действия алкоголя и токсической энцефалопатии.

**Материалы и методы.** В исследование включили 120 больных с токсическим действием алкоголя и энцефалопатией в сочетании с алкогольной кардиомиопатией в половине случаев в возрасте 40-55 лет. Степень тяжести алкогольной энцефалопатии характеризовали с помощью теста на цифровую последовательность по Рейтону. В 1-е сутки госпитализации проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование кардиоритма в течение 24-часового периода по общепринятым методикам. Системный гомеостатический процесс оценивали, используя его однопараметрическую информационно-энтропийную модель, полученную на основе анализа нелинейной динамики кардиоритма.

**Результаты.** Кардиальный синдром, в 76% проявлявшийся наджелудочковой экстрасистолией, выявлен у 15% лиц без поражения сердца, но с наибольшей выраженностью энцефалопатии. При кардиомиопатии аритмия имела у всех пациентов и желудочковая экстрасистолия возникала в 3,5 раза чаще. В 9% случаев она была прогностически неблагоприятной. Анализ нелинейной динамики энтропии кардиоритма в обеих выборках выявил, что интегральная величина сдвигов критерия степени хаотичности ее фазовой траектории отражает функциональную неустойчивость, которая достоверно выше у лиц с кардиомиопатией и в случаях с прогностически значимой желудочковой экстрасистолией.

**Заключение.** Установлено, что наличие алкогольной кардиомиопатии на фоне токсического действия алкоголя и энцефалопатии проявляется достоверно большей неустойчивостью системного гомеостатического процесса по сравнению с той же ургентной патологией, но без соматического поражения сердца. Количественные параметры оценки нелинейной динамики энтропии кардиоритма у больных с клиникой токсического действия алкоголя, по-видимому, может использоваться как маркер возможного развития осложнений, в том числе – прогностически неблагоприятных аритмий.

**Ключевые слова:** токсическое действие алкоголя; алкогольная энцефалопатия; алкогольная кардиомиопатия; аритмический синдром; энтропия кардиоритма; критерий степени хаотичности; функциональная неустойчивость.

**Сараев Игорь Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: [igorsarayev@yandex.ru](mailto:igorsarayev@yandex.ru) (автор, ответственный за переписку)

**Поветкин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: [clinfarm@kursknet.ru](mailto:clinfarm@kursknet.ru)

**Вишневецкий Валерий Иванович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ОГУ им И.С. Тургенева, г. Орел. ORCID iD: 0000-0002-3004-9687. E-mail: [vishnevsky.orel@mail.ru](mailto:vishnevsky.orel@mail.ru)

**Громнацкий Николай Ильич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, КГМУ, г. Курск. E-mail: [GromnackiyNI@kursksmu.net](mailto:GromnackiyNI@kursksmu.net)

**Аникин Виктор Васильевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ТГМУ, г. Тверь. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: [propedeo@mail.ru](mailto:propedeo@mail.ru)

Проблема разработки методов диагностики неустойчивости сложных систем (в том числе биологических) является универсальной задачей, которая далека от окончательного разрешения. Ключевыми затруднениями реализации подобных исследований являются феномен чрезвычайной сложности изучаемых объектов, комплексность и иерархичность их строения, многообразие, разнонаправленность и часто неопределенный характер внутренних связей, объединяющих их в единое целое. В этой связи представляется, что важнейшей характеристи-

кой живого функционирующего организма являются его информационные показатели, в частности – энтропия, понимаемая как параметр, отражающий такие основные свойства саморегулирующейся системы, как ее сложность и упорядоченность, которые претерпевают изменения под непрерывным влиянием неопределенного числа внешних и внутренних факторов [8, 16]. Такие объекты в процессе функционирования генерируют информационный поток нелинейного характера максимальной плотности и разнообразия, и потому уже априорно ясно,

что их изучение должно основываться на применении методов оценки, которые адекватны данным особенностям. Отсюда следует, что наиболее приемлемой методологией является анализ детерминированно-хаотической динамики информационных параметров, порождаемых сложной системой, одним из которых является, как упоминалось выше, энтропия [6]. Для ее расчета можно использовать различные интегральные выходные сигналы, которые по своей природе также относятся к классу детерминированно-хаотических процессов. В отношении живого организма одним из наиболее удобных для оценки интегральных сигналов является ритмическая деятельность сердца, как ключевого органа, обеспечивающего само существование объекта и его тонкое приспособление к непрерывно меняющимся условиям [1, 17]. Многочисленные ранее проведенные исследования показали, что сдвиги энтропии синусового ритма во времени относятся к классу детерминированно-хаотических динамических процессов, математическим отражением которых является странный аттрактор, существующий в многомерном пространстве состояний системы [10, 11]. Топологическая структура аттрактора энтропии чрезвычайно сложна. Она представляет собой объект, который содержит в себе всю искомую информацию о состоянии организма, эффективности его адаптации, наличии переходных процессов, а также о маркерах возможной критической неустойчивости. Материальным выражением этих проявлений функционирования организма является феномен изменения степени хаотизации фазовой траектории энтропии, формирующей аттрактор как математический образ поведения системы. При этом очевидно, что как максимальная выраженность хаотизации процесса, так и ее критическое снижение вплоть до перехода в область квазипериодических процессов является критичным для стабильности живого организма. В литературных источниках имеются определенные сведения о применении данной концепции для характеристики различных аспектов функционирования организма [2, 9, 15,]. Вместе с тем целостного однозначного понимания значимости феномена его детерминированно-хаотического поведения в различных условиях нормы и патологии по-прежнему нет. Нет и реального широкого внедрения в рутинную практику медицинской диагностики и прогностики методов, основывающихся на этой научной концепции. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, цель которых – получение представления о реальной эффективности заявленного нового подхода к оценке состояния организма в конкретном содержательном аспекте. Одним из

таких направлений может стать создание новых методов объективизации тяжести пациентов при острых токсикозах как возможной причины летальности взрослого работоспособного населения.

Хорошо известно, что поражение сердца на фоне алкогольной интоксикации нередко сопровождается развитием аритмического синдрома [4, 5, 14]. Наиболее часто в практике наблюдается экстрасистолия различного типа и степени выраженности [13]. Эта особенность активно изучается в связи с реальной угрозой внезапной смерти пациентов вследствие возможной трансформации форм аритмии, не влияющей на прогноз, в ее фатальные варианты, например – фибрилляцию желудочков. Установлено, что до 15% таких больных погибают именно от расстройств сердечной деятельности, среди которых существенное значение имеет внезапно развивающаяся электрическая нестабильность миокарда. Такая клиническая картина, как правило, типична для больных с алкогольной кардиомиопатией (АКМП). Ее выявляют при вскрытиях внезапно умерших больных токсикологического профиля не менее чем в трети случаев [3, 7, 12]. Несмотря на определенную положительную тенденцию, сформировавшуюся за последние 3-5 лет в отношении алкоголизации населения, данная проблема все еще стоит достаточно остро. В этой связи дальнейшая разработка обсуждаемой тематики в части создания новых методов оценки устойчивости сложных живых систем представляется перспективной в контексте ее практического применения в отношении конкретных острых состояний, например, острой токсикологической патологии, представляется актуальной.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 120 больных мужского пола в возрасте 40-55 лет (в среднем  $46,2 \pm 6,7$ ). В зависимости от наличия или отсутствия поражения сердца они были разделены на две равных по числу пациентов выборки. В 1-ю группу были включены лица, госпитализированные по поводу токсического действия алкоголя (ТДА) и с наличием токсической энцефалопатии, но без признаков соматического поражения других внутренних органов. Во 2-й группе были пациенты с аналогичной причиной госпитализации, у которых ранее при предыдущем обследовании было выявлено наличие алкогольной кардиомиопатии (АКМП). Для подтверждения диагноза алкогольной энцефалопатии (АЭ) и определения ее степени выраженности использовался тест на цифровую последова-

тельность по Рейтону. Исследование осуществляли на 2-й день от момента госпитализации на фоне купирования острых токсических проявлений при наличии адекватного контакта с пациентами. Критериями исключения служили постоянная форма трепетания и фибрилляции предсердий, стойкие синусовые и атрио-вентрикулярные блокады, сахарный диабет, ИБС, ОПН, ХПН, цирроз печени и иные органические поражения алкогольного характера.

Всем пациентам помимо общего обследования в 1-е сутки госпитализации проводились эхокардиография (ЭхоКГ) и холтеровское мониторирование кардиоритма в течение 24-часового периода по общепринятым методикам. Для оценки распределения клинико-функциональной симптоматики поражения сердца во времени весь 24-часовой период наблюдения был разделен на 2-часовые участки. Для дальнейшего анализа в каждом из индивидуальных случаев брали один из них, выбранный случайным образом.

Кроме рутинного описания феноменологической картины ЭКГ, в группах с помощью стандартных подходов, методом бегущего окна проводился расчет относительной энтропии (по К. Шеннону) кардиосигнала в динамике. Исходная выборка равнялась 200 интервалам RR, далее процедура повторялась до окончания периода наблюдения со сдвигом массива на 1 дату. Исследование многомерного пространства существования функции энтропии синусового кардиоритма по времени с определением плотности его заполнения точками траектории исследуемого параметра как критерия степени хаотичности поведения системы проводили с помощью специально разработанного алгоритма расчета критерия степени хаотичности (КСХ) динамики энтропии кардиоритма. Методика включала восстановление аттрактора в многомерном пространстве его существования по одномерному интегральному сигналу системы, которым является полученная исходно функция энтропии кардиоритма по времени. Затем результаты отображались в двухмерной проекции, что позволило провести расчет плотности траектории энтропии в найденном результирующем двухмерном пространстве. Полученные сдвиги искомой плотности фазовой траектории, формирующей тело аттрактора динамического процесса во времени, вновь представляли собой одномерный сигнал (КСХ), отражающий изменения, происходящие в состоянии макросистемы – организма (ее упорядоченности или дезинтеграции на фоне действия возмущающих факторов). В этой связи приняли, что максимуму плотности соответствует любая вторичная локальная область притяжения в структуре пер-

вичного базового странного аттрактора динамики процесса, а минимуму – искомые переходные процессы, соответствующие движению системы от одного относительно устойчивого состояния (притягивающего множества) к другому. Такое допущение позволило структурировать тело аттрактора и оценить комплексность его строения. Процедуру расчета КСХ осуществляли многократно при мерностях исходного нелинейного динамического процесса в рамках 20–300, имея в виду выявление наиболее информативного диапазона гомеокинеза, в котором происходили искомые переходные процессы. Для их количественной оценки степени приняли, что отклонения КСХ, превышающие 20% относительно плавающей средней значений параметра за все время наблюдения, являются показателем неадекватности текущей системной гомеостатической регуляции. В связи с этим площадь сдвигов КСХ, превышавших допустимый коридор флюктуаций параметра, суммировалась по модулю и накапливалась по всем мерностям, а ее финальное значение в числовом виде отражало уровень дестабилизации гомеокинеза в связи с токсемией в период дебюта госпитализации.

Последующее накопление этих цифровых данных в группах обследованных больных позволило осуществить статистическую обработку с определением нормальности распределения параметров в выборках. Использовались прикладные пакеты программ «Statistica», «Microsoft Excel». Результаты показаны в виде средних арифметических значений и их среднеквадратических отклонений ( $M \pm m$ ). При подтверждении нормального распределения выборок межгрупповое парное сравнение данных проводили с помощью t-теста и критерия Стьюдента. Достоверность отличий соответствовала  $p < 0,05$ . Кроме того, для проверки гипотезы об однородности выборок использовался также непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова.

Работа выполнялась на основании положительного решения локального этического комитета клинической базы, согласно требованиям, предусмотренным национальными и международными регламентирующими документами. У пациентов получено информированное согласие на использование результатов их индивидуального лабораторно-инструментального обследования для анализа и последующей обработки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные 1-й группы на фоне хронического злоупотребления алкоголем страдали АЭ при отсутствии доказанных иных висцеральных по-

ражений. В дебюте госпитализации у них доминировала клиника ТДА, которая в сочетании с АЭ, послужила причиной развития неврологической симптоматики, гиповолемии, диспепсического синдрома и разнообразных вегетативных расстройств, в том числе – ощущение сердцебиения, дискомфорта в прекардиальной области и /или перебоев в работе сердца у 15% обследованных лиц (25 чел.). Во 2-й группе в рамках сходной клиники общетоксических проявлений присутствие АКМП обусловило появление значительно более выраженных признаков кардиального синдрома, причем во всех случаях (60 чел. – 100%). Все пациенты отмечали болевой синдром в груди, который варьировал по интенсивности от чувства тяжести до спонтанно возникающих интенсивных рецидивирующих давящих болей за грудиной, напоминающих коронарную симптоматику. Также часто диагностировался аритмический синдром. Кроме того, в половине случаев выявлялась неустойчивость гемодинамики, проявлявшаяся колебаниями АД, в сочетании с синусовой тахикардией, имевшейся у всех пациентов. В таблице 1 приведены данные о структуре нарушений ритма в 1-й и 2-й группах больных в первые сутки по результатам Холтеровского мониторирования. Как правило, это были различные в плане прогностической значимости варианты экстрасистолии. Пароксизмальные тахиаритмии выявлялись в единичных случаях и в общую статистику не включались. Из таблицы 1 следует, что в 1-й группе преобладали наджелудочковые нарушения ритма (75,9% относительно всех видов экстрасистолии). При этом прогностически неблагоприятных вариантов нарушений ритма, указывающих на вероятную электрическую нестабильность миокарда (политопная, аллорит-

мическая, ранняя желудочковая экстрасистолия) было среди желудочковых аритмий не более 10%, что относительно всех зарегистрированных эпизодов в 1-й группе (2506) составляло только 2,5%.

Из таблицы 1 следует, что в 1-й группе преобладали наджелудочковые нарушения ритма (75,9% относительно всех видов экстрасистолии). При этом прогностически неблагоприятных вариантов нарушений ритма, указывающих на вероятную электрическую нестабильность миокарда (политопная, аллоритмическая, ранняя желудочковая экстрасистолия), было среди желудочковых аритмий не более 10%, что относительно всех зарегистрированных эпизодов в 1-й группе (2506) составляло только 2,5%. В группе, где ТДА и АЭ сочетались с АКМП, наблюдалась обратная закономерность. Желудочковые нарушения ритма наблюдались почти в 3 раза чаще наджелудочковых – 2928 эпизодов по сравнению с 1011 (74,3%), а доля прогностически значимых составляла от всех видов аритмий 8,9%. То есть во 2-й группе их было в 3,5 раза больше, чем в 1-й выборке. Поскольку у половины пациентов ранее была выявлена АКМП, далее проводили исследование морфофункциональных особенностей сердца проводя ЭхоКГ. Результаты представлены в таблице 2. Из нее следует, что усредненные значения большинства параметров эхокардиографии колебались в пределах допустимой нормы. Вместе с тем выявились также изменения, достоверно отличавшие состояние миокарда лиц с АКМП при сравнении пациентов двух групп.

В частности, во 2-й группе отмечались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, достоверная тенденция к дилатации камер сердца (по данным размеров ЛП – не менее чем

Таблица 1  
Table 1

Количество зарегистрированных эпизодов экстрасистолии в 1 и 2 группах обследованных пациентов

The number of recorded episodes of extrasystole in groups 1 and 2 of the patients examined

| Виды аритмии / Группы<br>Types of arrhythmias / Groups          | Редкие<br>Rare | Частые<br>Frequent | Групповые<br>Group | Политопные<br>Polytopes | Аллоритмия<br>Allorhythmic | Ранние<br>Early |
|---|----------------|--------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------|
| Наджелудочковая экстрасистолия<br>Supraventricular extrasystole |                |                    |                    |                         |                            |                 |
| 1 группа<br>1 group   | 1434           | 311                | 28                 | 21                      | 104                        | 5               |
| 2 группа<br>2 group   | 1011           | 312                | 38                 | 28                      | 93                         | 5               |
| Желудочковая экстрасистолия<br>Ventricular extrasystole         |                |                    |                    |                         |                            |                 |
| 1 группа<br>1 group   | 487            | 42                 | 10                 | 17                      | 45                         | 2               |
| 2 группа<br>2 group   | 2928           | 542                | 66                 | 81                      | 393                        | 17              |

Таблица 2  
Table 2Показатели эхокардиографии в 1-й и 2-й группах обследованных больных  
Echocardiography indices in groups 1 and 2 of the patients examined

| Группы / показатели<br>Groups / parameters | 1-я группа<br>1 <sup>st</sup> group<br>(n=60) | 2-я группа<br>2 <sup>nd</sup> group<br>(n=60) |
|--|---|---|
| АО, мм<br>Aorta, mm                        | 36.13±1.84                                    | 37.85±2.13                                    |
| ЛП, мм<br>LA, mm                           | 28.61±3.12                                    | 38.05±2.97*                                   |
| ПЖ, мм<br>RV, mm                           | 26.45±2.66                                    | 26.15±2.35                                    |
| ПП, мм<br>RA, mm                           | 41.61±2.82/ 33.52±4.12                        | 42.43±3.51/ 35.91±3.83                        |
| КСЛРЖ, мм<br>FSS LV, mm                    | 31.85±3.13                                    | 29.12±3.32                                    |
| КДЛРЖ, мм<br>FDS LV, mm                    | 42.05±2.83                                    | 42.33±9.69                                    |
| МЖП, мм<br>IVS, mm                         | 11.2±1.13                                     | 12.6±1.09*                                    |
| ЗСЛЖ, мм<br>PW LV, mm                      | 10.8±1.32                                     | 12.95±1.5*                                    |
| ФВ, %<br>EF, %                             | 61.51±3.48                                    | 60.75±2.73                                    |
| V <sub>max</sub> E                         | 0.47±0.11                                     | 0.50±0.12                                     |
| V <sub>max</sub> A                         | 0.45±0.09                                     | 0.53±0.11                                     |
| E/A  | 1.05±0.012                                    | 0.95±0.16                                     |
| IVRT                                       | 0.098±0.010                                   | 0.125±0.032*                                  |
| DTE  | 0.121±0.025                                   | 0.137±0.042*                                  |

Примечание: \* – различия между группами достоверны (p<0,05).

Note: \* – differences between groups are significant (p<0.05); Aorta – aorta diameter, LA – left atrial size, RA – right atrial size, RV – right ventricular size, FSS LV – final systolic size of the left ventricle, FDS LV – final diastolic size of the left ventricle, IVS – thickness of intraventricular septum, PW LV – thickness of the posterior wall of the left ventricle, EF – ejection fraction.

на 25% по сравнению с результатами в 1-й группе) и формированию диастолической дисфункции I типа. Эти результаты ЭхоКГ согласуются с анамнестическими данными в отношении АКМП у больных 2-й группы и подтверждают факт отсутствия существенного соматического поражения сердца у лиц 1-й группы.

Существенным аспектом имевшего место на фоне интоксикации кардиального синдрома является соотношение влияния на его генез пары факторов – соматического состояния миокарда на фоне АКМП и центральных регуляторных влияний в связи с неврологическими и психоневрологическими расстройствами. Определенное представление об этом аспекте можно получить, оценивая выраженность АЭ в 1-й и 2-й группах. В таблице 3 приведены данные о распределении АЭ по степеням тяжести.

Из таблицы 3 следует, что в 1-й группе АЭ была большей степени выраженности, чем у па-

циентов 2-й группы. Наиболее неблагоприятные проявления поражения ЦНС (3 и 4 степени) диагностировались в первом случае у 60% больных, то есть почти в 2,5 раза чаще, чем в группе с ТДА и АКМП, где аналогичная степень выраженности АЭ выявлялась только у четверти обследованных лиц. Отсюда следует, что в генезе преходящего кардиального синдрома у больных 1-й и 2-й групп преобладали разные механизмы. Доминирование регуляторно-вегетативных расстройств в 1-й группе приводило к появлению по большей части неопасных преходящих наджелудочковых вариантов аритмии, тогда как сочетание АЭ в целом меньшей тяжести и АКМП служило причиной развития в основном желудочковых, в том числе прогностически значимых нарушений ритма, которые могли спровоцировать на фоне нарушений системного гомеостатического регулирования формирование условий для развития фибрилляции желудочков.

Распределение больных 1-й и 2-й групп в зависимости от степени тяжести алкогольной энцефалопатии по данным теста на цифровую последовательность (в %)

The distribution of patients of groups 1 and 2 depending on the severity of alcoholic encephalopathy according to the digital sequence test (in %)

| Группы / степень АЭ<br>Groups / AE degree | 1-я степень<br>1 <sup>st</sup> degree | 2-я степень<br>2 <sup>nd</sup> degree | 3-я степень<br>3 <sup>rd</sup> degree | 4-я степень<br>4 <sup>th</sup> degree |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 группа<br>1 group<br>(n= 60)            | 0                                     | 40                                    | 45                                    | 15                                    |
| 1 группа<br>1 group<br>(n= 60)            | 5                                     | 70                                    | 15                                    | 10                                    |

*Примечание:* АЭ – алкогольная энцефалопатия.

*Note:* AE – alcoholic encephalopathy.

Согласно концепции исследования объективное представление о функциональных нарушениях системного характера, сопровождающих ТДА, можно получить, исследуя информационную энтропийно-аттракторную модель гомеостатического процесса. С этой целью определяли величины КСХ и особенности его динамики в группах больных. Величина суммарного интеграла площади отклонений кривой КСХ по общей выборке данных всех обследованных в среднем оказалась равной  $4963 \pm 368,92$ . Далее проводилось внутригрупповое сравнение этого параметра у больных 1-й и 2-й групп. Величины в обеих выборках оказались равными  $4821,8 \pm 299,6$  и  $5285,7 \pm 347,5$  соответственно и достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Однако иные данные были получены при оценке средних величин параметра, рассчитанных с учетом степени тяжести АЭ. Сравнивали уровень интегральных сдвигов КСХ в подгруппах с максимальной выраженностью АЭ (3 и 4 степень в сумме). В 1-й группе таких случаев было 60%, то есть 36 больных, а во 2-й группе – 25% (15 пациентов). Интегральные величины КСХ, накопленные по всем мерностям динамического процесса, оказались у лиц с ТДА и АЭ равными  $2963 \pm 167,81$ , тогда как в группе АКМП и среднетяжелой и тяжелой АЭ –  $5763 \pm 328,77$  ( $p < 0,05$ ). Далее провели сравнение данных больных 2-й группы с эпизодами желудочковой экстрасистолии, относящейся к прогностически значимым (15 чел. – 8,9%) и не значимым типам (45 чел. – 95%). В первом случае величина суммарного интеграла площади отклонений кривой КСХ от должного составила  $6362 \pm 311,45$ , а во втором –  $5085,7 \pm 247,5$  ( $p < 0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что максимальные значения сдвигов интегрального КСХ действительно коррелируют с наибольшей неустойчивостью

системного гомеостатического регулирования, сочетающейся с наиболее выраженной клинической симптоматикой, которая может проявляться значимыми нарушениями электрической функции миокарда на фоне его токсического поражения.

Таким образом, результаты количественной оценки особенностей нелинейной динамики информационной характеристики функционирования организма – энтропии его выходного сигнала – кардиоритма в условиях острой патологии (в данном случае – токсикологической) подтверждает перспективность дальнейших исследований феномена детерминированно-хаотического поведения живых объектов как основы для создания новых методов диагностики и прогнозирования в рамках общей цели снижения инвалидизации и смертности при ургентной патологии.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- критерий степени хаотичности объективно отражает внутренние перестройки топологии аттрактора энтропии кардиоритма в условиях дестабилизации организма на фоне острой токсемии;
- максимальные значения сдвигов интегрального КСХ коррелируют с наибольшей неустойчивостью системного гомеостатического регулирования, которая является одним из провоцирующих факторов развития аритмического синдрома в рамках клинической картины ТДА;
- дальнейшие исследования феномена детерминированно-хаотической динамики хронотропной функции сердца в части описания особенностей внутренней топологии аттрактора энтропии кардиоритма перспективны в отношении создания новых методов диагностики и прогнозирования состояния организма в рамках

общей цели снижения инвалидизации и смертности при urgentной патологии.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Авторами были получены письменные добровольные информированные согласия пациентов, включенных в исследование. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом клинической базы ОБУЗ КБ СМП г. Курска (Протокол № 2 от 20 сентября 2018 г.).

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Сараев И.А. – определение стратегии исследования, разработка концепции и дизайна, статистическая обработка материала, утверждение для публикации рукописи; Вишневецкий В.И. – разработка концепции и дизайна, редактирование текста; Поветкин С.В. – разработка концепции и дизайна, статистическая обработка материала, подготовка и редактирование текста; Громнацкий Н.И. – анализ литературных данных по теме исследования; Аникин В.В. – анализ полученных результатов исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Арутюнян О.М., Яворовский А.Г., Гулешов В.А., Дутикова Е.Ф., Бунятян А.А. Роль нейромониторинга на основе энтропии при кардиохирургических операциях. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;5:78-82 [Arutyunyan O.M., Yavorovskiy A.G., Guleshov V.A., Dutikova E.F., Bunyatyan A.A. Role of entropy-based neuromonitoring at cardiac surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010;5:78-82 (in Russ.)].
2. Арутюнян О.М., Яворовский А.Г., Гулешов В.А., Дутикова Е.Ф., Федулова С.В., Бунятян А.А. Применение нейромониторинга на основе энтропии для определения гипоперфузии головного мозга при операциях на сонных артериях. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011;3:51-56 [Arutyunyan O.M., Yavorovskiy A.G., Guleshov V.A., Dutikova E.F., Fedulova S.V., Bunyatyan A.A. Use of entropy-based neuromonitoring in determining brain hypoperfusion during operations on carotid arteries. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2011;3:51-56 (in Russ.)].
3. Бозга М.В., Сорокина В.В., Конев В.П., Голошубина В.В. Морфофункциональные параллели при алкогольной кардиомиопатии в аспекте внезапной смерти. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2011;2(18):19-24 [Bozga M.V., Sorokina V.V., Konev V.P., Goloshubina V.V. Morphofunctional parallels in alcoholic cardiomyopathy in the aspect of sudden death. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2011;2(18):19-24 (in Russ.)].
4. Говорин А.В., Горбунов В.В. *Острое алкогольное поражение сердца (патогенез, клиника, лечение)*. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2009. 147 с. [Govorin, A.V., Gorbunov V.V. *Acute alcoholic heart disease (pathogenesis, clinic, treatment)*. Chita: CSAM, 2009. 147 p. (in Russ.)].
5. Дзивица М.Ю., Скотников А.С., Скворцова А.А., Аристархова О.Ю., Шамарина Д.А. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни сердца у больных с соматической патологией. *Терапевт*. 2010;2:13-18 [Dzivina M.Yu., Skotnikov A.S., Skvortsova A.A., Aristarkhova O.Yu., Shamarina D.A. Clinical development and pharmacotherapy particularities of alcoholic heart disease among patients having somatic pathology. *Terapevt*. 2010;2:13-18 (in Russ.)].
6. Дмитриев, А.А. Детерминированный хаос и информационные технологии. *Компьютерра*. 2008;47:24-26 [Dmitriev, A.A. Determined chaos and information technology. *Komp'yuterra*. 2008;47:24-26 (in Russ.)].
7. Конев В.П., Голошубина В.В., Московский С.Н., Богза М.В., Сорокина В.В., Абубакирова Д.Е. Критерии диагностики хронической алкогольной интоксикации при судебно-медицинском исследовании лиц, погибших внезапно. *Вестник судебной медицины*. 2017;6(3):47-50 [Konev V.P., Goloshubina V.V., Moskovskiy S.N., Bogza M.V., Sorokina V.V., Abubakirova D.E. Criteria for diagnostics of chronic intoxication with alcohol at forensic-medical examination of suddenly died persons. *Bulletin of forensic medicine*. 2017;6(3):47-50 (in Russ.)].
8. Aziz W., Rafique M., Ahmad I., Arif M., Habib N., Nadeem M.S. Classification of heart rate signals of healthy and pathological subjects using threshold based symbolic entropy. *Acta Biol Hung*. 2014;65(3):252-264. DOI: 10.1556/ABiol.65.2014.3.2.
9. Bošković A., Belada N., Knežević B. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(10):925-930.
10. Chang Y.-C., Wu H.-T., Chen H.-R., Liu A.-B., Yeh J.-J., Lo M.-T., Tsao J.-H., Tang C.-J., et al. Application of a modified entropy computational method in assessing the complexity of pulse wave velocity signals in healthy and diabetic subjects. *Entropy*. 2014;16(7):4032-4043. DOI: 10.3390/e16074032.
11. Charlton P.H., Camporota L., Smith J., Nandi M., Christie M., Aston P.J., Beale R. Measurement of cardiovascular state using attractor reconstruction analysis. In: Proc. 23rd European Signal Processing Conf; 2015 31-4 Aug-Sept; Nice, France. Nice: IEEE, 2015. p. 444-448. DOI: 10.1109/EUSIPCO.2015.7362422
12. Chiuvе S.E., Rimm E.B., Mukarnal K.I., Rexrode K.M., Stampfer M.J., Manson J.E., Albert C.M. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1374-1380. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.05.035.
13. George A., Figueredo V.M. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med (Hager-*

- stown). 2010;11(4):221-228. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328334b42d.
14. Larsson S.C., Drca N., Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):281-289. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.048.
15. Osaka M. Sudden Cardiac Death from the Perspective of Nonlinear Dynamics. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(1):11-17. DOI: 10.1272/jnms.2018\_85-2.
16. Porta A., Castiglioni P., Bari V., Bassani T., Marchi A., Cividjian A., Quintin L., Di Rienzo M., K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of the short-term complexity of cardiovascular control. *Physiol Meas*. 2013;34(1):17-33. DOI: 10.1088/0967-3334/34/1/17.
17. Qu Z., Hu G., Garfinkel A., Weiss J.N. Nonlinear and stochastic dynamics in the heart. *Phys Rep*. 2014;543(2):61-162. DOI: 10.1016/j.physrep.2014.05.002.

Поступила в редакцию 13.08.2019

Подписана в печать 20.12.2019

**Для цитирования:** Сараев И.А., Поветкин С.В., Вишнеvский В.И., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Диагностика неустойчивости сложных живых систем в условиях развития острой токсикологической патологии. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):5–13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/01.

## DIAGNOSTICS OF INSTABILITY OF COMPLEX LIVING SYSTEMS UNDER THE DEVELOPMENT OF ACUTE TOXICOLOGICAL PATHOLOGY

© Saraev I.A.<sup>1</sup>, Povetkin S.V.<sup>1</sup>, Vishnevsky V.I.<sup>2</sup>, Gromnatsky N.I.<sup>1</sup>, Anikin V.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

<sup>2</sup> Orel State University named after I.S. Turgenev (OSU named after I.S. Turgenev)

95, Komsomolskaya St., Orel, Orel region, 302026, Russian Federation

<sup>3</sup> Tver State Medical University (TSMU)

4, Sovetskaya St., Tver, Tver region, 170100, Russian Federation

**Objective.** The aim of the study was to assess the information content of systemic homeokinesis shifts in relation to the clinic of cardiac syndrome against the background of the acute toxic effects of alcohol and toxic encephalopathy.

**Materials and methods.** The study included 120 patients with the toxic effects of alcohol and encephalopathy in combination with alcoholic cardiomyopathy in half of the cases aged 40-55 years. The severity of alcoholic encephalopathy was characterized using a Rayton numerical sequence test. On the 1st day of hospitalization, echocardiography (EcoCG) and Holter cardiac rhythm monitoring were performed over a 24-hour period according to generally accepted methods. Systemic homeokinesis was evaluated using its one-parameter informational-entropic model, obtained on the basis of the analysis of the nonlinear dynamics of the cardiac rhythm.

**Results.** Cardiac syndrome, of which was manifested by supraventricular extrasystole in 76%, was detected in 15% of patient without heart damage, but with the highest severity of encephalopathy. With cardiomyopathy, arrhythmia was present in all patients and ventricular extrasystole occurred 3.5 times more often. In 9% of cases, it was prognostically unfavorable. The analysis of the nonlinear dynamics of the entropy of the cardiac rhythm in both samples revealed that the integral value of the shifts of the criterion for the degree of randomness of its phase path reflects functional instability, which is significantly higher in individuals with cardiomyopathy and in cases with prognostically significant ventricular extrasystole.

**Conclusion.** It was established that the presence of alcoholic cardiomyopathy against the background of the toxic effects of alcohol and encephalopathy is manifested by a significantly greater instability of systemic homeokinesis compared with the same urgent pathology, but without somatic heart damage. A quantitative assessment of the nonlinear dynamics of the entropy of cardiac rhythm in patients with a clinic of the toxic effects of alcohol, apparently, can be used as a marker for the possible development of complications, including prognostically unfavorable arrhythmias.

**Keywords:** toxic effect of alcohol; alcoholic encephalopathy; alcoholic cardiomyopathy; arrhythmic syndrome; cardiac rhythm entropy; degree of randomness criterion; functional instability.

**Saraev Igor A.** – DM, Professor, Professor of Department of Internal Medicine N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5856-4894. E-mail: [igorsarayev@yandex.ru](mailto:igorsarayev@yandex.ru) (correspondence author)

**Povetkin Sergey V.** – DM, Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1302-9326. E-mail: [clinfarm@kursknet.ru](mailto:clinfarm@kursknet.ru)

**Vishnevsky Valery I.** – DM, Professor, Head of Department of Internal Medicine, OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3004-9687. E-mail: [vishnevsky.orel@mail.ru](mailto:vishnevsky.orel@mail.ru)

**Gromnatsky Nikolay I.** – DM, Professor, Professor of Department of Internal Medicine N 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. E-mail: [GromnackiyNI@kursksmu.net](mailto:GromnackiyNI@kursksmu.net)

**Anikin Viktor V.** – DM, Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head of Department of Propedeutics of Internal Diseases, TSMU, Tver, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6158-5706. E-mail: [propedeo@mail.ru](mailto:propedeo@mail.ru)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The authors obtained the written informed consent of the patients included in the study. The study was approved by the

local ethics committee of the clinical base of Kursk City Clinical Emergency Hospital (Protocol N 2 of September 20, 2018).

AUTHORS CONTRIBUTION

Saraev I.A. – definition of a research strategy, development of the concept and design, statistical processing of material, approval for publication of the manuscript; Povetkin S.V. – development of the concept and design, statistical processing of the material, preparation and editing of the text; Vishnevsky V.I. – concept and design development, text editing; Gromnatsky N.I. – analyzing the investigated literature data; Anikin V.V. – analyzing the obtained data.

Received 13.08.2019

Accepted 20.12.2019

---

**For citation:** Saraev I.A., Povetkin S.V., Vishnevsky V.I., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Diagnostics of instability of complex living systems under the development of acute toxicological pathology. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):5-13. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/01.