

## СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АДАПТАЦИОННОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ В ЛЕГКИХ

И.А. Русанова

Казанский федеральный университет, Казань

Проведено исследование механизма адаптационной реакции пациентов при развитии опухолевого процесса в легких для двух возрастных групп (подростки, пожилые) на основе комплексного структурного анализа (корреляционного, факторного и фрактальной геометрии). Построены корреляционные плеяды взаимодействий исследуемых показателей (общий анализ крови, лейкоцитная формула, температура, масса, рост). Выделены скрытые латентные переменные сильно связанных показателей. Показано, что динамика изменения структуры корреляционных связей в процессе адаптационной реакции фрактальна и носит наиболее ярко выраженный характер у группы пациентов подросткового возраста.

Ключевые слова: *опухоли легких, иммунитет, адаптационные реакции организма, общий анализ крови, лейкоцитная формула, корреляционный анализ, факторы, фракталы, фрактальная размерность, подростки, пожилые*

### Введение

На сегодняшний день болезни легких являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, приводящие в случае тяжелых форм к развитию хронических процессов [1–3]. Рост показателей легочных заболеваний в последние десятилетия в экономически развитых странах связан с общей эпидемиологической картиной, определяемой, в первую очередь, социально-экономическими и экологическими факторами. Наиболее подвержены этому заболеванию дети и пожилые люди (группы высокого риска), а также ослабленные основной болезнью. Различные формы протекания заболевания (затяжная либо быстро прогрессирующая) связаны с влиянием так называемых факторов риска (инфекции, курение, большой либо малый возраст, хронические заболевания, химические раздражители и др.). Каждый из факторов вызывает различную продолжительность, выраженность и характер осложнений, определяя тем самым выбор адекватной терапии [1, 4, 5].

Большой информативностью в этом случае обладает общий анализ крови и лейкоцитная формула, параметры которых изменяются с первого дня развития заболевания. Выраженность этих изменений зависит от степени протекания воспалительного процесса. Симптомы развития легочных заболеваний у пожилых и ослабленных больных людей менее явные. Воспаление развивается на фоне невысокой температуры, зачастую при дефиците массы тела. Наблюдаемая потеря массы тела при хронических формах легочных заболеваний отрицательно воздействует на дыхательную и скелетную мускулатуру, способствуя прогрессированию заболевания и снижению качества жизни больных (энергетический дисбаланс, хронический калорийный дефицит). Полное выздоровление возможно при условии раннего обнаружения воспаления и выстраивания индивидуальной схемы лечения [2–4].

При исследовании опухолевых новообразований в легких не всегда возможно непосредственное выявление природы скрытых механиз-

мов, оказывающих влияние на их развитие. Воздействие на организм человека комплекса факторов риска приводит к его адаптивной перестройке, в том числе к изменению реактивности легких. Наблюдаемые повреждения легочной ткани характеризуются, как правило, односторонними изменениями, связанными с изменяющимся метаболизмом, обусловленным воспалительными процессами и развивающейся хронической гипоксией [5–7]. Развитие острого патологического процесса оказывает негативное влияние на состояние иммунной системы.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению различных аспектов, связанных с нарушениями иммунного гомеостаза при возникновении опухоли легких. Качественной характеристикой иммунной системы является её структурная взаимосвязанность. Изменение взаимосвязей зачастую позволяет выявить скрытые особенности группировки физиологических параметров, в том числе и их взаимные корреляты. Анализ динамики изменения корреляционных связей физиологических параметров, их силы и количества, а также выявления присутствия скрытых в их структуре самоподобных свойств были рассмотрены в данной работе в качестве критерия оценки механизма адаптивной реакции организма пациентов двух разных возрастных групп, в процессе терапевтического воздействия.

Целью данного исследования является выявление присущей организму человека «хаотичной» динамики каких-либо временных ритмов, в зависимости от степени развивающейся патологии, что характеризуется уменьшением или увеличением степени их сложности и как следствие - хаотичности, за которой в ряде случаев скрывается фрактальность (пространственно-временная инвариантность). Исследования, связанные с самоподобными структурами, позволяют раскрывать сущность протекающих процессов, природу организации структур, а присутствие динамического хаоса вносит новое понимание того, как эти объекты могут вести себя во времени и пространстве [10–13].

## Материал и методы

Важнейшим помимо рентгенодиагностики, методом исследования, позволяющим в ряде случаев диагностировать опухоль легких, является общий анализ крови и её лейкоцитная формула, способствующие выявлению харак-

терных изменений в иммунной системе, что обусловлено протекающими злокачественными изменениями. Лейкоцитная формула имеет большое диагностическое значение, так как она характеризует состояние иммунной системы, тяжесть заболевания и эффективность проводимого лечения. Сдвиги в лейкоцитной формуле связаны с возрастными особенностями, что особенно важно при лечении опухоли легкого в детском и подростковом возрасте [3–7].

Объектом исследования в данной работе являются две разновозрастные группы стационарно наблюдаемых пациентов, страдающих опухолями легких (по 30 человек в группе, наблюдавшихся стационарно с момента обострения заболевания до наступления ремиссии и выписки из больницы). В первую группу вошли пациенты подросткового возраста (15–17 лет), во вторую – пациенты пожилого возраста (60–75 лет). Собранный материал в виде исследуемых показателей (общий анализ крови, лейкоцитная формула, температура, вес, рост) был стратифицирован на 5 групп диагностики, проводимой с равной периодичностью на протяжении всего времени стационарного наблюдения пациентов.

Оценка взаимозависимости исследуемых параметров пациентов проводилась с помощью корреляционного и факторного анализа. Сильная корреляционная связь параметров соответствует значению в пределах от 1 до 0,7, средняя – от 0,7 до 0,3 и слабая – от 0,3 до 0,01. Присутствие отрицательной корреляции между двумя параметрами указывает на некоторую обратно-пропорциональную связь, позволяющую предположить существование определенного антагонизма между ними [8, 9].

Мерой пространственной неоднородности структуры корреляционных взаимосвязей служит её фрактальная размерность  $D$ , количественно характеризующая степень заполнения пространства. В основу обработки параметров положен алгоритм фрактально-множественного описания экспериментальных данных на основе общеизвестного подхода Б. Мандельброта, имеющий вид:

$$D = \frac{\log N}{\log \left( \frac{1}{R} \right)} = \frac{\log N(b)}{\log b}, \quad (1)$$

где  $b$  – размер одинаковых частей,  $N$  – количество одинаковых частей в масштабе. Для того чтобы покрыть структуру в  $m$ -мерном фазовом пространстве, подсчитывается  $N(b)$   $m$ -мерных ячеек со стороной  $b$  так, чтобы выполнялось

условие Хаусдорфовой размерности  $N(b) \sim b^{-D}$ , при  $b \rightarrow 0$  [10, 11]. В рабочей программе был создан алгоритм по подсчету не количества кубиков, укладываемых в пространственную структуру объекта, а количества свободных, не перекрывающихся граней. Такие поверхности имеют фрактальную структуру, если измеряемая клеточная фрактальная размерность изменяется в пределах  $2 < D < 3$  [12, 13]. Для выявления наличия фрактальных свойств структуры корреляционных связей производился перевод весовых вкладов коэффициентов корреляции в пространственные высоты точек, образуя трехмерные объекты с неоднородной “изрезанной” поверхностью. Описание меры “хаотичности” или “изрезанности” поверхности корреляционных взаимосвязей медико-биологических показателей позволяет выявить присутствие в динамике патологических изменений скрытого за хаосом статистики механизма пространственно-временной инвариантности [14].

## Результаты и обсуждение

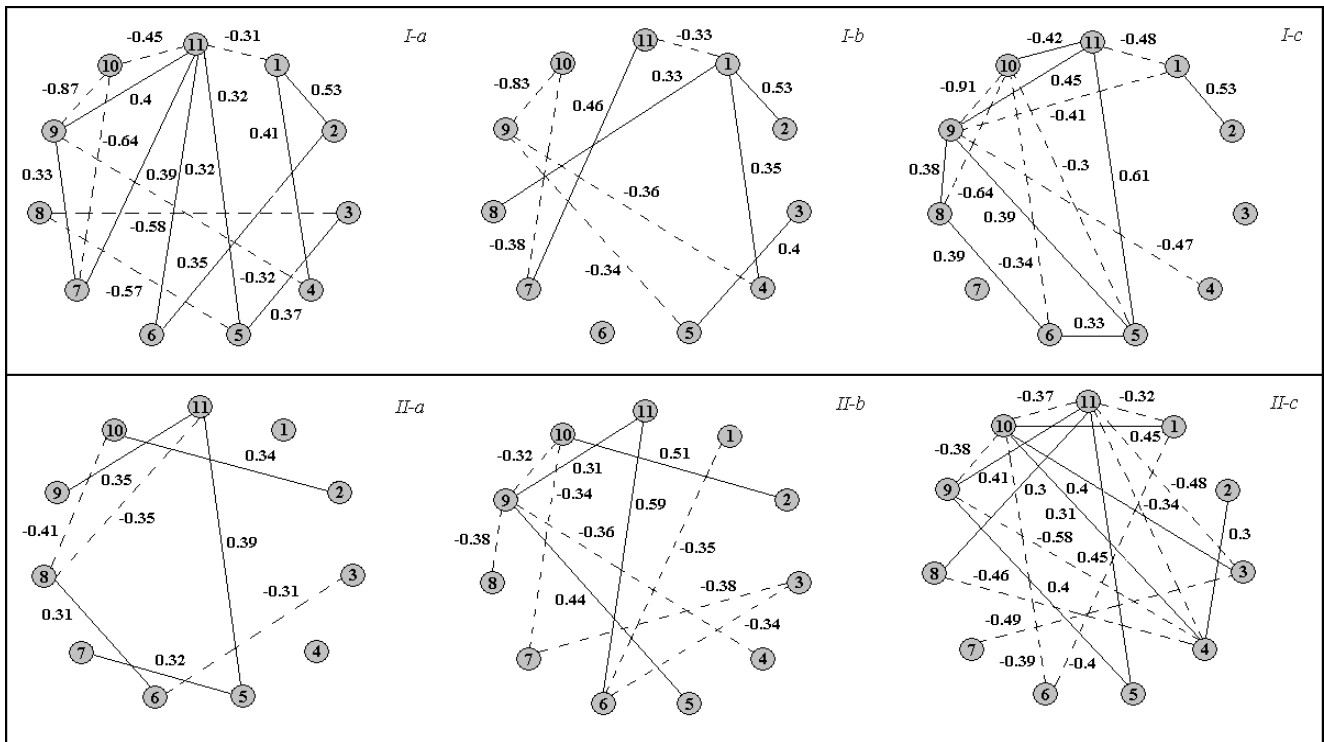
Оценивались показатели коэффициентов парной корреляции медико-биологических показателей двух групп пациентов пожилого и подросткового возраста. Проведенный корреляционный анализ указывает на существенные перестройки структурной организации корреляционных взаимодействий параметров от момента обострения заболевания до наступления состояния ремиссии. В обеих группах пациентов наблюдается увеличение количества корреляционных связей и их силы к моменту выписки. Однако выявлена различная динамика адаптационной реакции пациентов пожилого и подросткового возраста, выражающая противоопухолевый иммунный ответ. Данное заболевание у пациентов пожилого возраста протекает с более широким спектром патологических изменений в силу возрастного дебюта, и сопровождается развитием метаболических нарушений, вносящим свои коррективы [4–7].

На момент обострения заболевания, количество и сила корреляционных связей группы пациентов подросткового возраста значительно менее выражены в сравнении с группой пациентов пожилого возраста (рис. 1, I-a, II-a), у которых уже в первой диагностике корреляционные плеяды образуют несколько блоков (рис. 1, I-a). Выявлено присутствие общих средних по величине взаимосвязей “моноциты” и

“лимфоциты”, “рост” и “температура”. Присутствуют сильные взаимосвязи “нейтрофилы сегментоядерные” и “моноциты”, и “нейтрофилы сегментоядерные” и “температура” ( $p=0,05$ ). Остальные блоки характеризуются средними по величине корреляционными взаимосвязями. Выявленная устойчивая отрицательная корреляция средней силы у группы пациентов пожилого возраста между показателями “лимфоциты” и “гемоглобин”, постепенно увеличивается по своей силе к моменту выписки. У пациентов подросткового возраста эта связь формируется по своей силе от слабой до средней величины уже ко второй диагностике ( $-0,4$ ) и по своей силе к моменту выписки превышает показатель у группы пациентов пожилого возраста (рис. 1). Развитие опухолевого процесса в легких почти на всех стадиях сопровождается присутствием очага повреждения легочной ткани и при тяжелых формах протекания заболевания наблюдаются значительные иммунологические отклонения активности лимфоцитов, отражая напряженность компенсирующих и адаптационных реакций [4–7].

К третьей диагностике в обеих наблюдаемых группах пациентов наблюдаются различия в механизме адаптивной перестройки иммунной системы и реактивности легких: если у группы подросткового возраста наблюдается значительный рост корреляционных взаимосвязей показателей как по количеству так и по их силе, то у группы пожилых пациентов наблюдается распад существовавших блоков корреляционных связей и увеличение слабых корреляционных связей (рис. 1, I-b). Положительные корреляционные взаимосвязимости показателей “рост” и “масса” ( $p=0,05$ ) в данной группе пациентов сохраняются на протяжении всего времени наблюдения, а средняя взаимосвязь показателей “рост” и “гемоглобин” уменьшается и к моменту выписки становится слабой. В группе пациентов подросткового возраста наблюдается восстановление корреляционной взаимосвязи таких показателей как “нейтрофилы палочкоядерные” и “температура”, “нейтрофилы сегментоядерные” и “масса” ( $p=0,05$ ).

К моменту выписки в группе пациентов пожилого возраста и подростков наблюдается увеличение числа средних по величине корреляционных взаимосвязимостей, обладающих уровнем значимости  $p=0,05$ . У пожилых пациентов корреляционные плеяды перестраиваются и формируется большее число блоков, по сравнению с первой диагностикой. Выделяется



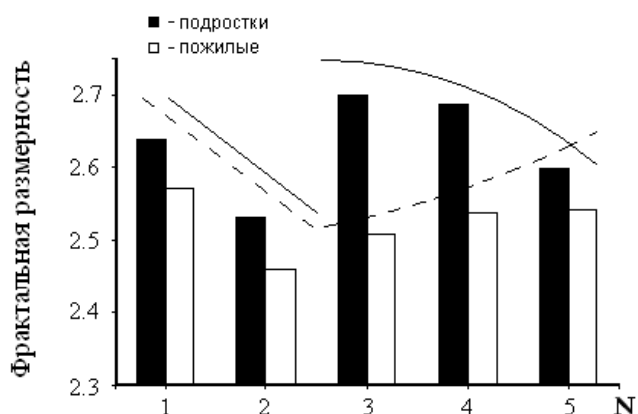
**Рис. 1.** Корреляционные графы исследуемых показателей: I) группа пациентов пожилого возраста; II) группа пациентов подросткового возраста: а – первая диагностика, б – промежуточная (третья) диагностика, с – последняя (пятая) диагностика на момент выписки; 1 – Рост, 2 – Масса тела; Общий анализ крови: 3 – лейкоциты, 4 – гемоглобин, 5 – скорость оседания эритроцитов; Лейкоцитная формула: 6 – нейтрофилы палочкоядерные, 7 – моноциты, 8 – эозинофилы, 9 – лимфоциты, 10 – нейтрофилы сегментоядерные; 11 – Температура

устойчивая отрицательная взаимосвязь между показателями “нейтрофилы сегментоядерные” и “температура”, которая у группы подростков достигает средней силы лишь к последней диагностике (рис. 1, I-с). В целом у пациентов подросткового возраста наблюдается динамическое изменение структуры корреляционных взаимозависимостей от момента обострения до момента выписки (рис. 1, II). Однако блоки корреляционных плед у подростков формируются лишь к последней диагностике.

Результаты исследования корреляционных распределений исследуемых параметров обеих исследуемых групп пациентов свидетельствуют о наличии различий в характере метаболических процессов. Механизм адаптационной реакции носит наиболее выраженный характер у группы пациентов подросткового возраста, что ярко демонстрирует фрактальный анализ структуры корреляционных взаимозависимостей исследуемых показателей (рис. 2).

Выявлена фрактальность динамической структуры корреляционных взаимодействий,

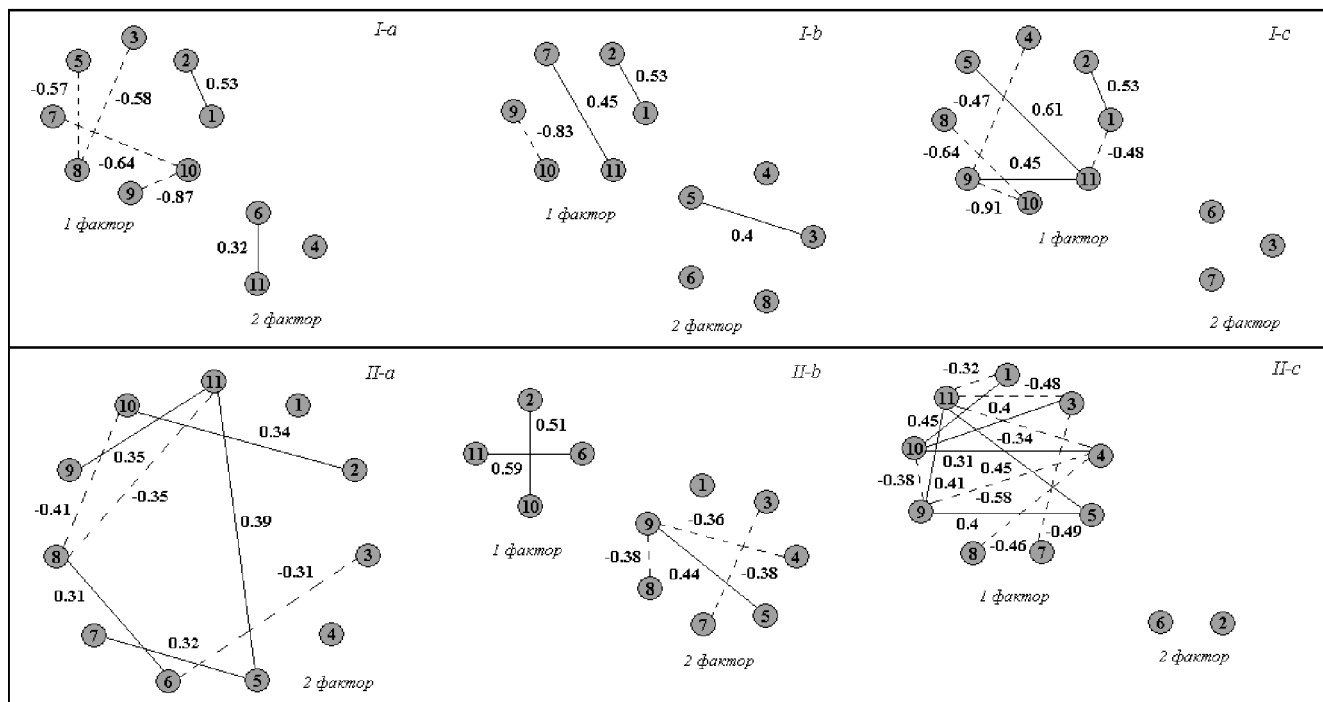
позволяющая предположить существование единого самоподобного пространственно-временного механизма развития заболевания для каждой возрастной группы, скрываемого за многокомпонентным формированием активности иммунной системы и динамическом хаосе случайной статистики. Третья диагностика характеризуется скачкообразным изменением величины фрактальной размерности  $D$  в структуре корреляционных взаимосвязей у группы пациентов подросткового возраста. Таким образом, информативность фрактального анализа заложена не только в значениях фрактальной размерности отдельно взятых диагностик, но и в характере динамики изменения этой величины, характеризующая в целом механизм адаптационной реакции в процессе перестройки иммунной системы при опухолевом процессе в легких. Поскольку фрактал – это структура, состоящая из частей, в каком-то смысле подобных целому, то одним из основных свойств фракталов является самоподобие, что может свидетельствовать о существовании определенного пространственно-временного



**Рис. 2.** Гистограмма динамики фрактальной размерности  $D$  структуры корреляционных взаимозависимостей ( $r=0,95$ ) исследуемых показателей двух групп пациентов с заболеванием опухоль легкого ( $N$  – номер диагностики испытуемых)

го механизма, функционирующего в виде самоподобного алгоритма, в соответствии с закономерностями развития заболевания и наступления стадии ремиссии.

Проведенный факторный анализ позволил выделить два фактора сильно коррелирующих между собой исследуемых показателей, выделив тем самым скрытые латентные переменные, которые позволяют оценить наблюдаемое сходство полученных оценок (рис. 3, I, II). Важным представляется продолжение работ в области выяснения причинно-следственной связи структуры полученных корреляционных взаимодействий исследуемых показателей и присущего им свойства самоподобия, с учетом сходства и различий между исследуемыми возрастными особенностями адаптационной реакции, а также оценкой влияния на механизм развития заболевания различных факторов риска. Результаты исследования могут помочь в получении представлений о взаимосвязи между состоянием иммунной системы и возраста, а также способствовать более точному нелинейному моделированию возрастных особенностей и механизма протекания заболевания, с учетом присущего свойства самоподобия структуре корреляционных взаимодействий исследуемых показателей.



**Рис. 3.** Корреляционные графы факторного анализа исследуемых показателей: I) группа пациентов пожилого возраста; II) группа пациентов подросткового возраста: а – первая диагностика, б – промежуточная (третья) диагностика, с – последняя (пятая) диагностика на момент выписки; 1 – Рост, 2 – Масса тела; Общий анализ крови: 3– лейкоциты, 4 – гемоглобин, 5 – скорость оседания эритроцитов; Лейкоцитная формула: 6 – нейтрофилы палочкоядерные, 7 – моноциты, 8 – эозинофилы, 9 – лимфоциты, 10 – нейтрофилы сегментоядерные; 11 – Температура

## Заключение

Показана чувствительность структурного анализа (корреляционного, фрактального и факторного) исследованных медико-биологических показателей к выявлению возрастных особенностей адаптационной реакции организма при опухолях легких. Выделены скрытые латентные переменные сильно связанных показателей. Показано, что динамика изменения структуры корреляционных связей в процессе адаптационной реакции фрактальна и носит наиболее ярко выраженный характер у группы пациентов подросткового возраста.

## Список литературы

1. Белобородова Э.И., Акимова Л.А., Крицкая Н.Г. и соавт. Внелегочное проявление хронической обструктивной болезни легких: клинические и функционально-морфологические аспекты изменений кишечника // Бюлл. сибирской медицины. 2009. Т. 2. № 4. С. 17–27.
2. Пендальчук Н.В., Куц В.В., Морская Н.Д. Состояние диффузионной способности легких у больных с различными стадиями ХОЗЛ // Український пульмонологічний журнал. 2011. № 4. С. 16–18.
3. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. – Благовещенск: ИП Сажин. 2011. 132 с.
4. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.С. Качество жизни онкологических больных // Вопросы онкологии. 1998. № 6. С. 749–752.
5. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн. “Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей”. Под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: СпецЛит. 2004. С. 263–285.
6. Жукова Г.В., Ширнина Е.А., Зинькович С.А. и соавт. Особенности адаптационного статуса и психического реагирования на болезнь пациентов с опухолями легких при разной распространенности злокачественного процесса // Фундаментальные исследования. 2014. № 7. С. 66–71.
7. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста. – СПб.: Прайм Еврозона. 2004. 216 с.
8. Зайцев В.А., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: Фолиант. 2003, 432 с.
9. Кологривова Е.Н., Кухарев Я.В., Шишкин Д.А. и соавт. Анализ корреляционных связей показателей иммунограммы и адаптационного индекса у больных раком различной локализации и здоровых доноров // Сибирский онкол. журнал. 2005. Т. 14. № 2. С. 30–33.
10. Федер Е. Фракталы. – М.: Мир. 1991. 254 с.
11. Кроновер Р. Фракталы и хаос в динамических системах. – М.: Техносфера. 2006. 488 с.
12. Нефедьев Л.А., Русанова И.А. Исследование фрактальной структуры поверхности кожи при раковых заболеваниях // Филология и культура. 2005. № 4. С. 106–111.
13. Русанова И.А. Исследование фрактальной структуры изображений ногтевого ложа и околоногтевого эпителия // Мед. техника, 2013. № 2. С. 24–26.
14. Русанова И.А. Структурный анализ динамики процессов, протекающих в крови при остром лейкозе // Мед. физика. 2013. № 1(57). С. 59–64.

## STRUCTURAL ANALYSIS OF AGE FEATURES ADAPTIVE REACTIONS IN TUMOR PROCESSES IN THE LUNG

*I.A. Rusanova*

*Kazan Federal University, Kazan, Russia*

A study of the mechanism of adaptive response of patients in the development of tumor in the lungs for two age groups (adolescent, elderly) in an integrated structural analysis (correlation, factor and fractal geometry). The correlation galaxy interactions studied parameters (complete blood count, buffy formula, temperature, weight, height). Includes a hidden latent variables strongly related indicators. It is shown that the dynamics of changes in the structure of correlations in the process of adaptive response is fractal, and is most pronounced in the group of adolescent patients.

Key words: *lung tumors, the immune system, the adaptive response of the body, complete blood count, buffy formula, correlation analysis, fractals, fractal dimension, adolescent, elderly*

E-mail: [irusanova@yandex.ru](mailto:irusanova@yandex.ru)