

УДК 616.16-06 : 615.9:099-07.08

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

А.В. Бадалян^{1,2}, Ю.С. Гольдфарб^{1,2},
М.М. Поцхверия^{1,2},
М.А. Годков^{1,2}, А.Н. Ельков¹,
Е.Е. Биткова¹, Н.В. Боровкова¹,
Е.В. Клычникова¹

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090,
г. Москва, Российская Федерация
²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России, 125993, г. Москва, Российская
Федерация

Обобщены наблюдения над 153 больными, поступившими в токсикологическое отделение НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского после тяжелых отравлений психофармакологическими средствами (36), прижигающими жидкостями (67) и нейротоксикантами (наркотики группы опия, этанол и психофармакологические средства) (50). Для оценки системного ответа организма на химическую травму различной тяжести и проводимое лечение использовали иерархический кластерный анализ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с учетом сложности реакции показателей гомеостаза на различные воздействия, характер их сдвигов на проявления упомянутых острых отравлений и лечебные мероприятия в реабилитационном периоде при использовании кластерного анализа следует оценивать с привлечением данных, свидетельствующих об изменениях прочности связей (уровней близости) как для отдельных показателей, так и величин внутрисистемных связей в отдельных системах и между ними.

Кластерный анализ дает возможность получения новых сведений о патогенезе изучаемых отравлений, а также обладает прогностическими возможностями. Изменения оцениваемых показателей, полученные путем кластерного анализа, корреспондируют с их сдвигами в процессе одномерного анализа, положительным результатами лечения (сокращение их сроков), и поэтому рекомендуются для практического использования.

Ключевые слова: острые отравления, кластерный анализ, лечение, гемореология, иммунитет, эндотоксикоз, клеточный компонент токсемии.

Введение. В ходе длительной эволюции применения статистических методов в научных исследованиях одним из ведущих направлений стало изучение связей между объектами и присущими этим объектам признаками. Неуклонное возрастание числа последних, происходящее в процессе научной деятельности, привело к необходимости классификации и структуризации полученных данных различными математическими методами. Этот круг задач составляет предмет многомерного анализа данных. Существенное место

в нем занимают идейно связанные между собой и взаимно дополняющие друг друга методы – факторный (ФА) и кластерный анализ (КА). Предметом ФА является интуитивно достаточно сложно понимаемое пространство гипотетических ненаблюдаемых факторов, тогда как в КА каждый признак представлен строкой или столбцом матрицы данных, что не только представляется методологически более простым, но и расширяет возможности метода, позволяя классифицировать не только признаки, но и сами объекты, на-

Бадалян Амаяк Вагенович (Badalyan Amayak Vazgenovich), к.м.н., заведующий отделением лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, drbadalian@mail.ru

Гольдфарб Юрий Семенович (Goldfarb Yuriy Semenovich), д.м.н., профессор, заведующий отделом внешних научных связей ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, goldfarb@mail.ru

Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhaylovich), к.м.н., заведующий научным отделением лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, potskhveriya@mail.ru

Годков Михаил Андреевич (Godkov Mikhail Andreevich), д.м.н., профессор, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, mgodkov@yandex.ru

Ельков Александр Никонорович (Elkov Aleksandr Nikonorovich), к.физ.-мат.н., старший научный сотрудник отделения лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2bobika@mail.ru

Биткова Елена Евгеньевна (Bitkova Elena Evgenyevna), к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», elenbitkova@yandex.ru

Боровкова Наталья Валерьевна (Borovkova Natalya Valeryevna), д.м.н., заведующая научной лабораторией трансплантации клеток и иммунотипирования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», BorovkovaNV@yandex.ru

Клычникова Елена Валерьевна (Klychnikova Elena Valeryevna), к.м.н., заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», klychnikovaev@mail.ru

пример, производить распределение больных по группам [1–5].

КА – это способ группировки многомерных объектов, основанный на их представлении точками геометрического пространства с последующим выделением групп как «сгустков» этих точек. КА становится возможным после того, как определена мера (уровень) близости (УБ) между отдельными объектами (признаками) и их группами [1, 2, 5].

Среди различных подходов к кластеризации, на наш взгляд, наиболее наглядным представляется теоретико-графовый [6, 7]. Один из самых популярных способов кластеризации – иерархический. Возможны две ее разновидности: нисходящая и восходящая. Суть нисходящей классификации состоит в последовательном разделении, начиная с множества всех элементов; при восходящей классификации формирование дерева классификации начинается с классов, содержащих по одному элементу, из которых образуются все большие классы; при этом восходящие методы на практике приводят к лучшим результатам. Поэтому в стандартных пакетах обработки данных, как правило, реализуются восходящие алгоритмы [7].

Термин «кластерный анализ» впервые ввел R.Труоп [8]. Как научное направление КА интенсивно развивался с середины 60-х годов XX века [1]. Своим происхождением он обязан таксономии – науке о классификации растений и животных, и тесно связан с биологией [9]. В настоящее время КА используется в различных областях, включая технику и экономику, являясь одним из важных направлений статистической науки [10–12]. Он нашел применение и в медицине, в том числе в кардиологии [13, 14], урологии [15], психиатрии [16], а также в клинической токсикологии, где КА зачастую используется совместно с ФА, дополняя его, что впервые продемонстрировал В.Н. Дагаев [17], работы которого открыли путь для дальнейших поисков в этой области. Исследования, касающиеся многомерного анализа при острых отравлениях (ОО), продолжают и сейчас, при этом преимущественное внимание уделяется ФА. Тем не менее, с помощью КА, в том числе и нами, была обнаружена возможность оценки прочности внутри- и межсистемных связей между различными клиническими и лабораторными показателями в зависимости от вида, тяжести ОО и проводимого лечения [18, 19].

В токсикологическом отделении в целях реабилитации при лечении соматических и психических осложнений используется фармакологическая коррекция, кроме того, с успехом применяются немедикаментозные методы лечения в виде физиогемотерапии (лазерной гемотерапии – ЛГТ), мезодизэнцефальной модуляции (МДМ) и гипербарической оксигенации (ГБО).

С учетом сказанного, представляет интерес использование КА при оценке исходного состояния больных и эффективности реабилитационного лечения ОО.

Целью исследования явилось изучение патогенеза ОО и дальнейшая объективизация оценки эффективности реабилитационных лечебных мероприятий.

Материал и методы исследования. Обследованы 153 больных (131 мужчина и 22 женщины в возрасте 16–80 л – медиана возраста 39 л, нижняя и верхняя квартили 30 и 47 соответственно) с неблагоприятным течением ОО, переведенных в токсикологическое отделение из отделения реанимации и интенсивной терапии Центра лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского после окончания детоксикации организма и восстановления жизненно важных функций: из них у 36 имели место отравления психофармакологическими средствами (оПФС), у 67 – прижигающими жидкостями (оПЖ), а у 50 – нейротоксикантами (оНТ) (наркотики группы опия – 19, этанол – 14, психофармакологические средства – 17). При оПФС во всех случаях присоединились пневмонии. При оПЖ имели место химические ожоги слизистой пищевода и желудка 3–4-й ст. с глубокими и стойкими эрозивно-язвенными повреждениями слизистой желудочно-кишечного тракта, в части случаев с присоединением рубцовых деформаций пищевода и желудка (без сужения их просвета). Течение оНТ сопровождалось токсикогипоксической энцефалопатией. По выраженности клинико-лабораторных данных на момент поступления все больные были отнесены нами к тяжелым.

Из фармакологических препаратов у всех больных нами целенаправленно применялся 5% раствор мексидола (М) при внутривенном введении в дозе 4 мл/сут. в течение 5–10 дней.

При оПФС все больные получали базовую терапию, включающую усиление естественной детоксикации (промывание желудка, очищение кишечника, форсированный диурез), антибактериальное лечение, витаминотерапию, ноотропную и симптоматическую терапию. Для лечения пневмонии нами использовалась дополнительная медикаментозная коррекция (М) и ее комбинация с внутривенной ЛГТ (5–10 процедур ежедневно) с помощью аппарата «АЗОР-ВЛОК» (мощность 1,5 мВт, длительность процедуры – 1 или 1,5 ч, расходуемая энергия излучения 5,4 и 8,1 Дж соответственно), разработанного ТОО «АЗОР» (лицензия ЦЛМД №6237/6233), г. Москва.

При оПЖ базовая терапия включала антациды, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, спазмолитики, гормоны и антибиотики, а также местное эндоскопическое лечение (лазерная фотостимуляция) постожоговых язв слизистой пищевода

и желудка с помощью аппарата «МУСТАНГ 2000» (от 8 до 10 сеансов через день), выполняемое во время эзофагогастроуденоскопии. Для лечения оПЖ дополнительно применяли М и его комбинацию с ГБО. Сеансы ГБО проводили ежедневно в барокамерах ОКА-МТ и БЛКС, при давлении 0,4 и 0,6 избыточных атмосфер в течение 40 мин., курсами по 10 сеансов у каждого больного.

При оНТ базовое лечение также предусматривало усиление естественной детоксикации, витаминотерапию, ноотропную и симптоматическую терапию, а по показаниям – применение седативных средств. Кроме того, использовали М и его комбинацию с ГБО по указанной выше методике, либо с МДМ, либо с двумя этими методами одновременно. МДМ-терапия проводилась отечественным аппаратом «МДМ-101». Electroды располагали контактно, по лобно-затылочной методике, отрицательный электрод – на затылке. Частота следования импульсов была 80 ± 1 Гц. МДМ проводили ежедневно в течение 4–5 дней. Длительность одной процедуры составляла 20 минут. Сила тока колебалась в пределах 0,1–6 мА и регулировалась по субъективным ощущениям.

Пациентов обследовали до начала лечения, на 3–7-е сутки после госпитализации и после лечения, перед выпиской, – при оПФС на 10–12-е, при оПЖ на 25–40-е, а при оНТ на 20–23-е сутки с момента госпитализации. В венозной крови больных, помимо общепринятых, определяли показатели гемореологии, эндотоксикоза, включая параметры апоптоза лимфоцитов, а также иммунитета. Исследование вязкости крови выполнялось в режиме понижения скорости сдвига ($\dot{\gamma}$) от 250 до $2,5 \text{ с}^{-1}$ на ротационном, АКР-2 (Россия), и капиллярном, BioProfiler (США), вискозиметрах, вязкоупругость крови исследовали при $\dot{\gamma}$ от 62,8 до $2,5 \text{ с}^{-1}$ (BioProfiler) [20]. Индексы агрегации эритроцитов в покое (ИМ) и движении (ИМ₁) определяли на агрегометре МА-1 (Murene GmbH, Германия) [21], а параметры гемостаза – содержание фибриногена в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновый индекс и антитромбин III (АТ III) – на коагулометре SA 1500 (Sysmex, Япония), коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов – на агрегометре Chrono-log, модель 590 (США) [22].

Показатели эндотоксикоза оценивали по уровню фракций среднемолекулярных пептидов (СМП₂₅₄ и СМП₂₈₀) в сыворотке крови [23], общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА), резерву связывающей способности альбумина (РССА) – его относительному значению (РССА%) и по Н.М. Федоровскому (РССАф) [24, 25], а также по гематологическим индексам интоксикации – лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), индексу сдвига нейтрофилов

(ИСН) [26, 27] и коэффициенту эндогенной интоксикации (КЭИ) [28].

Кроме того, исследовали клеточный компонент токсемии. При этом апоптоз лимфоцитов и содержание погибших лейкоцитов оценивали с помощью проточной цитометрии. Количество лимфоцитов, готовых вступить в апоптоз, определяли по экспрессии Fas-рецептора с помощью моноклональных антител CD95 и выражали в процентах по отношению к общей популяции лимфоцитов [29, 30]. Относительное количество лимфоцитов определяли с помощью Annexin V-FITC/7AAD Kit. Одновременное окрашивание клеток витальным ДНК-специфичным красителем 7-амино-актиномицина D (7AAD) позволяло дифференцировать клетки на ранних стадиях апоптоза (Annexin V+/7AAD–, ранний апоптоз) от клеток, уже погибших в результате апоптоза (Annexin V+/7AAD+, поздний апоптоз) [29, 31]. Определение числа погибших лейкоцитов осуществляли с помощью витального красителя 7AAD [32] и моноклональных антител CD45 (панлейкоцитарный маркер), меченных FITC [33], и выражали в количестве клеток в литре и в процентах. При исследовании апоптоза референтную группу составили 40 доноров крови в возрасте от 20 до 45 лет.

Иммунологические исследования включали определение показателей иммунитета – клеточного (содержание CD3+ (Т) и CD19+ (В) лимфоцитов) [34], гуморального (концентрация иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G) [35], фагоцитоза (латекс-, НСТ-тест, индуцированный НСТ-тест – иНСТ-тест, коэффициент нейтрофильной стимуляции – К) [36, 37] и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – больших (БЦИК), средних (СЦИК) и малых (МЦИК) [38].

Для системного изучения патогенеза ОО в реабилитационном периоде и объективизации оценки эффективности лечения мы применили иерархический КА с помощью пакета Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-18) [39]. На основе коэффициентов корреляции Пирсона рассчитывали уровни близости (УБ), характеризующие прочность связи как между отдельными показателями, так и величины внутри- и межсистемных связей. В последнем случае их обозначали через s. Для измерения УБ (включая s) использовали шкалу, изменяющуюся в интервале от 1,0 до –1,0; при этом величине 1,0 соответствует максимальное значение силы связи. Для качественной оценки коэффициента корреляции используется шкала Чеддока, согласно которой связь является очень слабой (<0,3), слабой (0,31–0,5), средней (0,51–0,7), высокой (0,71–0,9) и очень высокой (0,9–1) [40]. Для численного обозначения УБ на дереве классификации (дендрограмма) нами было разработано вспомогательное программное обеспе-

чение в среде программирования Visual Basic 6.5 фирмы Microsoft.

Результаты и обсуждение. По данным КА (рис. 1), при оПФС до лечения выявляется наиболее тесная взаимосвязь между большей частью показателей гемореологии, преимущественно вязкостных и гематокрита, с УБ в пределах 0,76–0,97. При меньшем значении УБ, равном 0,60, к ним присоединяется показатель вязкости крови с $\dot{\gamma}$, равной 10 с^{-1} . Между показателями вискоэластичности крови УБ принципиально не отличался от вязкостных и колебался от 0,81 ($\dot{\gamma} 12,6 \text{ с}^{-1}$ и $62,8 \text{ с}^{-1}$) до 0,73 ($\dot{\gamma} 2,5$). Высоким был УБ агрегации эритроцитов ИМ и ИМ₁ – 0,87. Значения внутрисистемных связей между гемореологическими показателями колебались между УБ 0,01–0,15, а величина s при этом составила –0,063.

Взаимосвязь между показателями эндотоксикоза была менее выражена: УБ, на которых осуществлялось кластеризация, при этом были в пределах от 0,30 (ЛИИ) до 0,98 (ИСН), а для показателей клеточной токсемии оказались еще меньше – от 0,20 (содержание лимфоцитов в раннем апоптозе) до 0,24 и 0,65 (относительное содержание погибших лейкоцитов, содержание лимфоцитов в позднем апоптозе соответственно). Имелись отчетливые внутрисистемные связи между показателями эндотоксикоза, УБ в пределах –0,04–0,24, и s , значительно меньшим, чем для показателей гемореологии, составившим –0,123. Для фракций ЦИК УБ были наибольшими в отношении их общего содержания, МЦИК и СЦИК (0,99, 0,95), что, очевидно, повлияло на величину s для иммунной системы, равную –0,052, так как УБ для остальных ее показателей колебались от 0,24 (IgA) до 0,71 (IgG), и в целом, как видно на рисунке 1, эти показатели единого кластера не представляли.

Межсистемные связи между показателями гемореологии и эндотоксикоза были весьма тесными: между гематокритом, протромбиновым индексом, вязкостью крови с $\dot{\gamma}$, равной 10 с^{-1} , и относительным значением РССА (УБ 0,08), показателями вязкости, вискоэластичности крови, гематокритом, протромбиновым индексом, абсолютным количеством тромбоцитов и КЭИ, ЛИИ, ИСН, СМП₂₅₄, СПМ₂₈₀ и показателями клеточной токсемии (УБ –0,04–0,15), s при этом составил –0,027. Имелись также отчетливые связи между показателями гемореологии и иммунитета: агрегации эритроцитов ИМ, ИМ₁, агрегации тромбоцитов и АЧТВ – с ЦИК, Ig G и Ig M (УБ 0,01–0,05), показателей вискоэластичности крови и АТ III – с относительным содержанием Т-лимфоцитов (УБ 21,9), фибриногеном и показателями фагоцитоза (УБ 0,0) и между АТ III и абсолютным содержанием Т-лимфоцитов (УБ 0,01) ($s = 0,023$).

Величина же s для связи между представленными системами (гемореологии, иммунитета) и показателями эндотоксикоза составила –0,048.

Мы дополнительно исследовали прочность связи абсолютного числа лейкоцитов, лимфоцитов и относительного содержания лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов, отражающих резистентность организма и наличие воспалительной реакции, включенных в процессе иерархической классификации в разные кластеры на УБ 0,50, 0,61, 0,30, 0,46 и 0,31 соответственно. Значение s для этой группы показателей оказалось низким, составив –0,28.

При оПФС после лечения (рис. 2) существенных изменений в системе гемореологии не произошло: УБ для вязкостных показателей колебались от 0,65 (УБ для кластера, объединяющего показатели вязкости крови при всех рассматриваемых значениях $\dot{\gamma}$) до 0,97 (УБ между показателями вязкости крови при $\dot{\gamma} 12,6 \text{ с}^{-1}$ и $62,8 \text{ с}^{-1}$). В отношении вискоэластичности крови отмечается даже упрочение внутрисистемных связей – до УБ 0,91 между показателями вискоэластичности с $\dot{\gamma}$, равными $12,6 \text{ с}^{-1}$ и $62,8 \text{ с}^{-1}$, и УБ 0,71 в связи с показателем при $\dot{\gamma}$, равной $2,5 \text{ с}^{-1}$; s при этом уменьшился до –0,108.

В отношении стандартных показателей эндотоксикоза отмечен заметный рост УБ для относительного значения РССА (от 0,36 до 0,54), ЛИИ (до 0,62) и его снижение для ИСН (до 0,91). Для большей части показателей клеточного компонента токсемии (содержание лимфоцитов в раннем и позднем апоптозе и относительное содержание погибших лейкоцитов) УБ несколько увеличились, составив 0,82 между содержанием лимфоцитов в раннем и позднем апоптозе и 0,41 между содержанием лимфоцитов в позднем апоптозе и показателем иНСТ-теста. Для содержания абсолютного количества погибших лейкоцитов и CD95+ УБ практически не изменились; s для данной системы несколько возрос, до –0,098, а для иммунной значительно уменьшился, до –0,118.

УБ между показателями гемореологии и эндотоксикоза от –0,06 до 0,34, а величина s заметно снизилась до –0,080. Связь между показателями гемореологии и иммунитета сместилась в сторону Т-лимфоцитов и показателей фагоцитоза (УБ также от –0,06 до 0,34), тогда как с ЦИК она перестала определяться. В то же время сохранился высокий УБ для общего количества ЦИК (УБ 0,98); значение s в этом случае тоже возросло – до 0,037. Величина же s для связи между всеми представленными системами уменьшилась до –0,063. Как видно, при оПФС после лечения наблюдается некоторое ослабление внутрисистемных связей для систем гемореологии, иммунитета и межсистемной связи для всех трех систем.

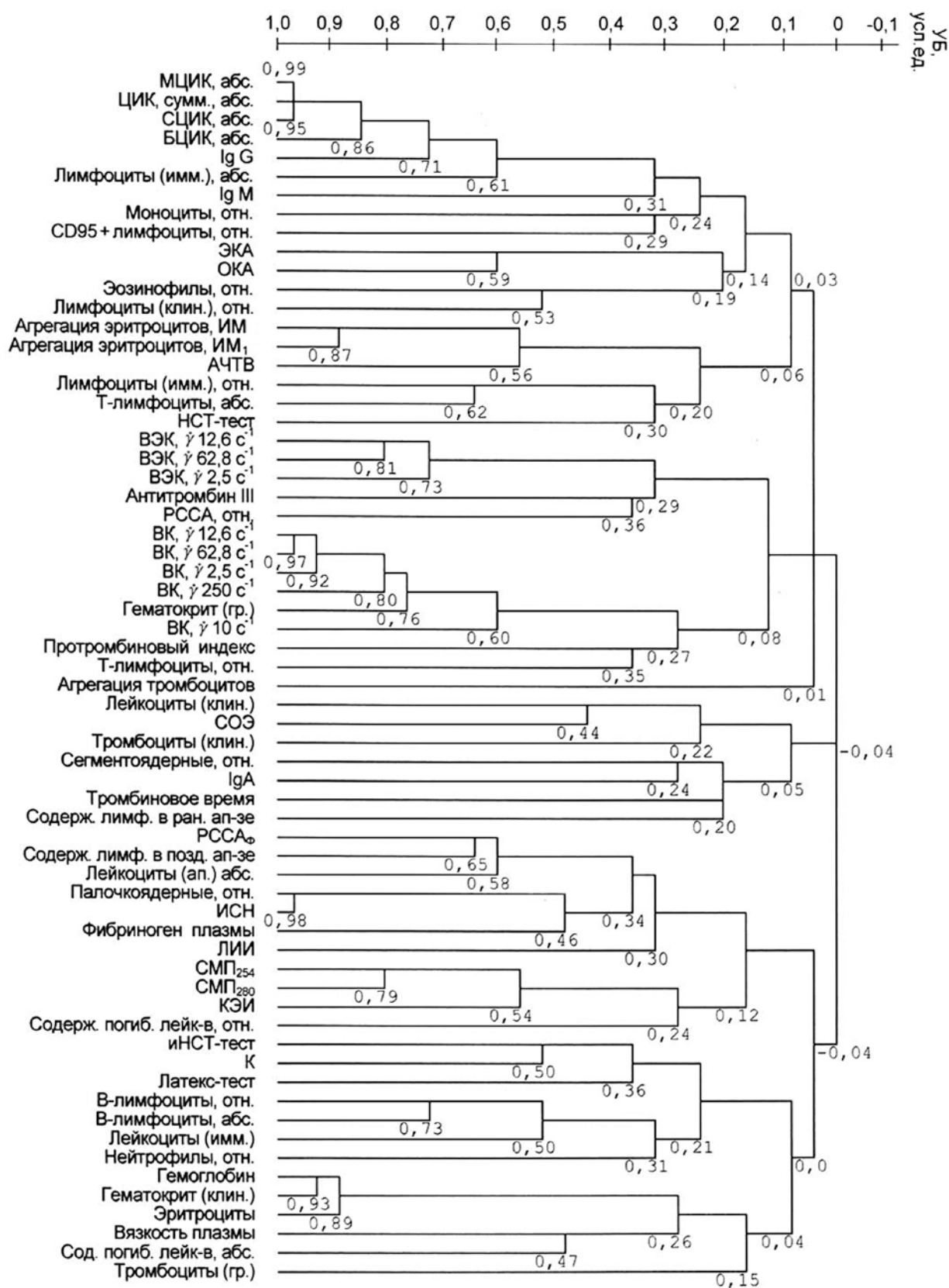


Рис. 1. Структурный портрет ответной реакции организма при оПФС до лечения

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

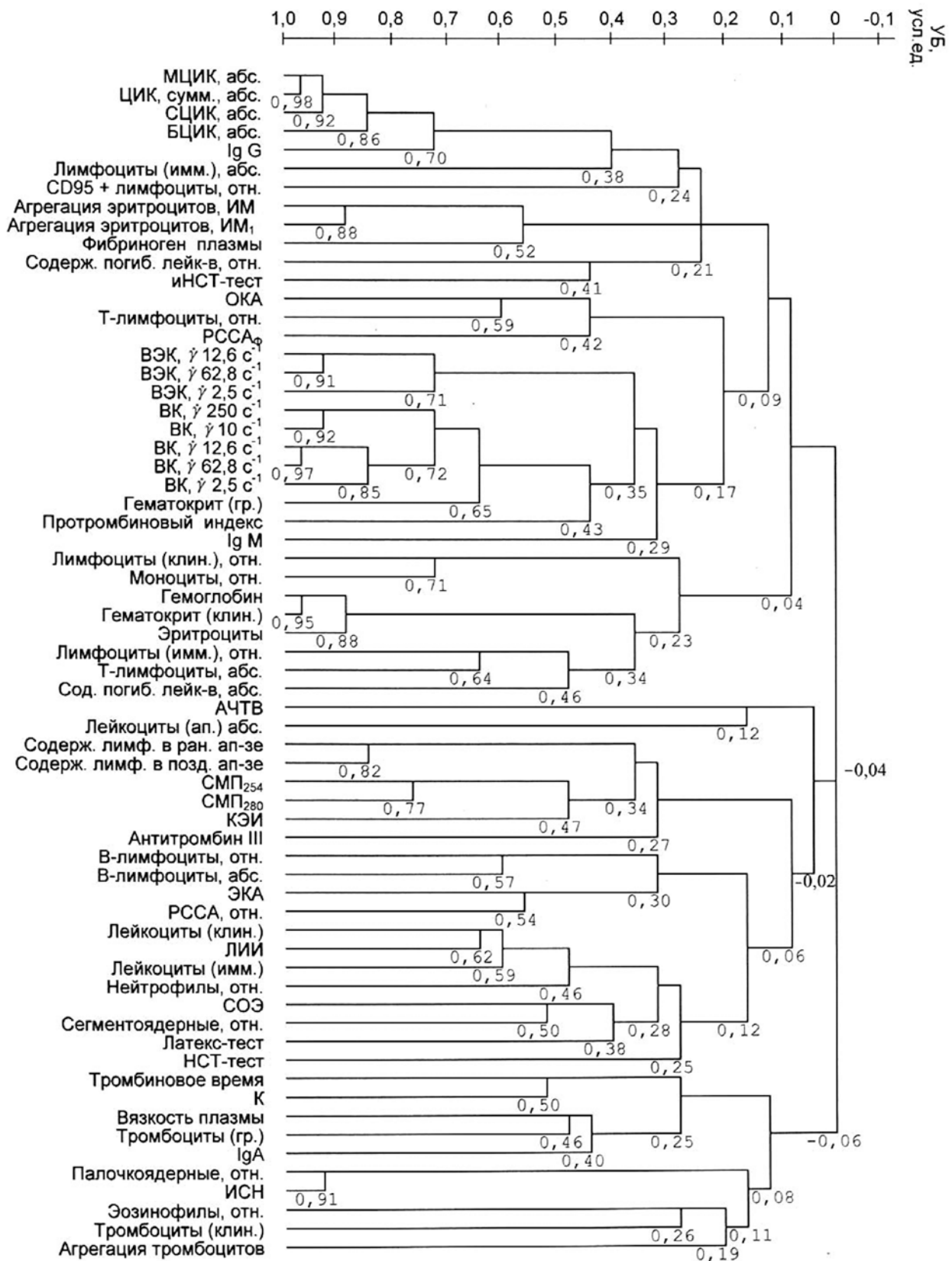


Рис. 2. Структурный портрет ответной реакции организма после лечения с помощью ЛГТ и мексидола при оПФС

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

Наблюдались заметные изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе: в процессе кластеризации УБ для абсолютного содержания лейкоцитов и лимфоцитов, относительного содержания лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов составили соответственно 0,59, 0,38, 0,46, 0,11 и 0,46, то есть претерпели разнонаправленные сдвиги; при этом величина s для данной группы показателей заметно уменьшилась, до $-0,43$.

При оПЖ (рис. 3) до лечения преобладающие изменения отсутствовали, максимальную прочность связи имели только отдельные показатели гемореологии – вязкоэластичность и вязкость крови при $\dot{\gamma}$, равной $12,6 \text{ с}^{-1}$ и $62,8 \text{ с}^{-1}$ (УБ 0,93 и 0,94 соответственно); значительным оказался УБ для агрегации эритроцитов ИМ и ИМ₁ (0,84), а s для данной системы тем не менее был достаточно низким и составил $-0,055$.

УБ среди кластеров, включающих показатели эндотоксикоза, колебались в пределах 0,14–0,98, и для показателей эндотоксикоза они были в том же интервале – наибольшие УБ для ИСН (0,98), КЭИ (0,78) и РССАф. (0,59), а наименьшие – для ЛИИ (0,37), и ЭКА (0,47). У клеточных факторов токсемии УБ в составе кластеров в целом были несколько выше – от 0,23 (CD95+) до 0,81 (абсолютное содержание погибших лейкоцитов). Величина s для показателей эндотоксикоза в этом случае оказалась $-0,083$.

Среди показателей иммунной системы традиционно наиболее высоким УБ был для суммарного содержания ЦИК (0,97), а s составил $-0,039$. Наблюдались примерно в равной степени обозначенные межсистемные связи между показателями гемореологии, ЭТ и иммунной системы (УБ $-0,07$ – $0,17$), а величина s оказалась $-0,038$.

Абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и относительное содержание лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов, относящиеся к лимфоцитарно-лейкоцитарному комплексу, вошли в соответствующие кластеры на уровне УБ 0,48, 0,67, 0,60, 0,98 и 0,67 соответственно, а s для этой группы показателей оказался невысоким: $-0,084$.

При оПЖ после лечения (рис. 4) значительно уменьшился УБ показателя вязкоэластичности крови при $\dot{\gamma}$, равной $62,8 \text{ с}^{-1}$, с аналогичными показателями при $\dot{\gamma}$, равной $12,6 \text{ с}^{-1}$ и $2,5 \text{ с}^{-1}$ (0,61), тогда как УБ для ее вязкости с тем же значением остался практически прежним (0,97). Также значительно уменьшились УБ при образовании кластера с вязкостью крови с $\dot{\gamma}$, равной 10 с^{-1} (s 0,7 до 0,31); s при этом несколько уменьшился, до $-0,067$.

Среди показателей эндотоксикоза для СМП₂₅₄ и КЭИ УБ заметно снизились, а для СМП₂₈₀ УБ незначительно увеличился (с 0,54 до 0,65). Для ОКА и ЭКА они практически не изменились,

составив 0,60 и 0,43 соответственно; то же самое можно сказать и относительно ИСН (0,94), тогда как для ЛИИ УБ заметно возрос – до 0,71. Показатели клеточного компонента токсемии изменялись разнонаправленно – УБ для лимфоцитов в раннем апоптозе и относительного содержания погибших лейкоцитов уменьшились (от 0,33 и 0,81 до 0,11 и 0,60 соответственно), для CD95 и лимфоцитов в позднем апоптозе они возросли (соответственно от 0,23 и 0,29 до 0,31 и 0,50), а для абсолютного содержания погибших лейкоцитов УБ практически не изменился (0,81). Значение s для показателей эндотоксикоза несколько уменьшилось и стало $-0,095$.

Между ЦИК изменений УБ практически не наблюдалось, наибольшее значение УБ (0,97) по-прежнему отвечало их общему содержанию, а s для иммунной системы заметно снизился, до $-0,061$.

Межсистемные связи между гемореологическими показателями и показателями эндотоксикоза остались актуальными (УБ 0,0–0,18); величина s указывает на их существенное усиление до 0,008. Прочность связи между системами гемореологии и иммунитета возросла, при этом s резко увеличился – от 0,0005 до 0,012.

Прочность связей между системами гемореологии, иммунитета и показателей эндотоксикоза после лечения несколько увеличилась, а s в данном случае составил $-0,026$.

Наблюдались существенные изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе: УБ при образовании кластеров для абсолютного содержания лейкоцитов и лимфоцитов, относительного содержания лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов составили соответственно 0,90, 0,96, 0,58, 0,94 и 0,96, то есть в основном стали заметно выше, чем до лечения; при этом s для данной группы показателей существенно вырос – до 0,18.

При оНТ (рис. 5) до лечения наиболее тесная связь выявлена между показателями гемореологии, особенно вязкостными. Наибольший УБ имелся между показателями вязкости крови при $\dot{\gamma}$, равной $2,5 \text{ с}^{-1}$ и $12,6 \text{ с}^{-1}$ (0,90), а наименьший – для кластера, включающего все вязкостные показатели (0,54). Высокие УБ имелись также между показателями вязкоэластичности крови при $\dot{\gamma}$, равной $12,6 \text{ с}^{-1}$ и $62,8 \text{ с}^{-1}$ (0,97), и $2,5 \text{ с}^{-1}$ (0,90). Среди агрегационных показателей наибольшим был УБ между ИМ и ИМ₁ – 0,86, а s для системы гемореологии составил $-0,017$.

Для показателей эндотоксикоза УБ при кластеризации колебались от 0,44, 0,45 и 0,67 (соответственно ЭКА, ЛИИ и ОКА) до 0,90 (УБ между СМП₂₅₄ и СМП₂₈₀) и 0,98 (ИСН). Из показателей клеточного компонента токсемии наибольший УБ оказался для относительного содержания погибших лейкоцитов (0,87), тогда как менее

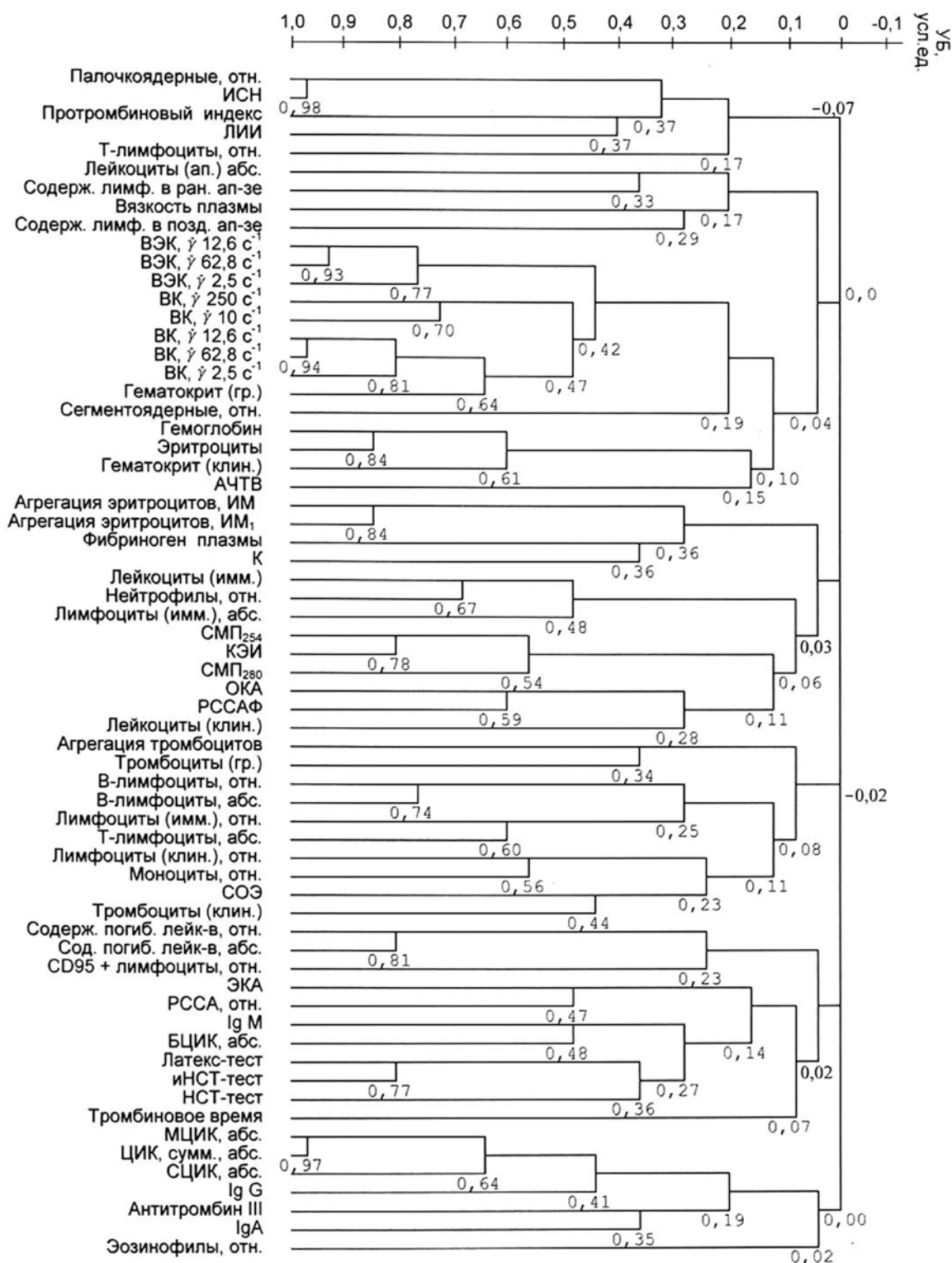


Рис. 3. Структурный портрет ответной реакции организма при оПЖ до лечения

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

прочная связь выявлена для их абсолютного количества (0,38), CD95+ (0,32) и содержания лимфоцитов в раннем апоптозе (0,30); s для показателей эндотоксикоза был -0,094.

Среди иммунологических показателей наибольший УБ обнаружен между МЦИК и абсолютным содержанием ЦИК (0,99), а s составил -0,045.

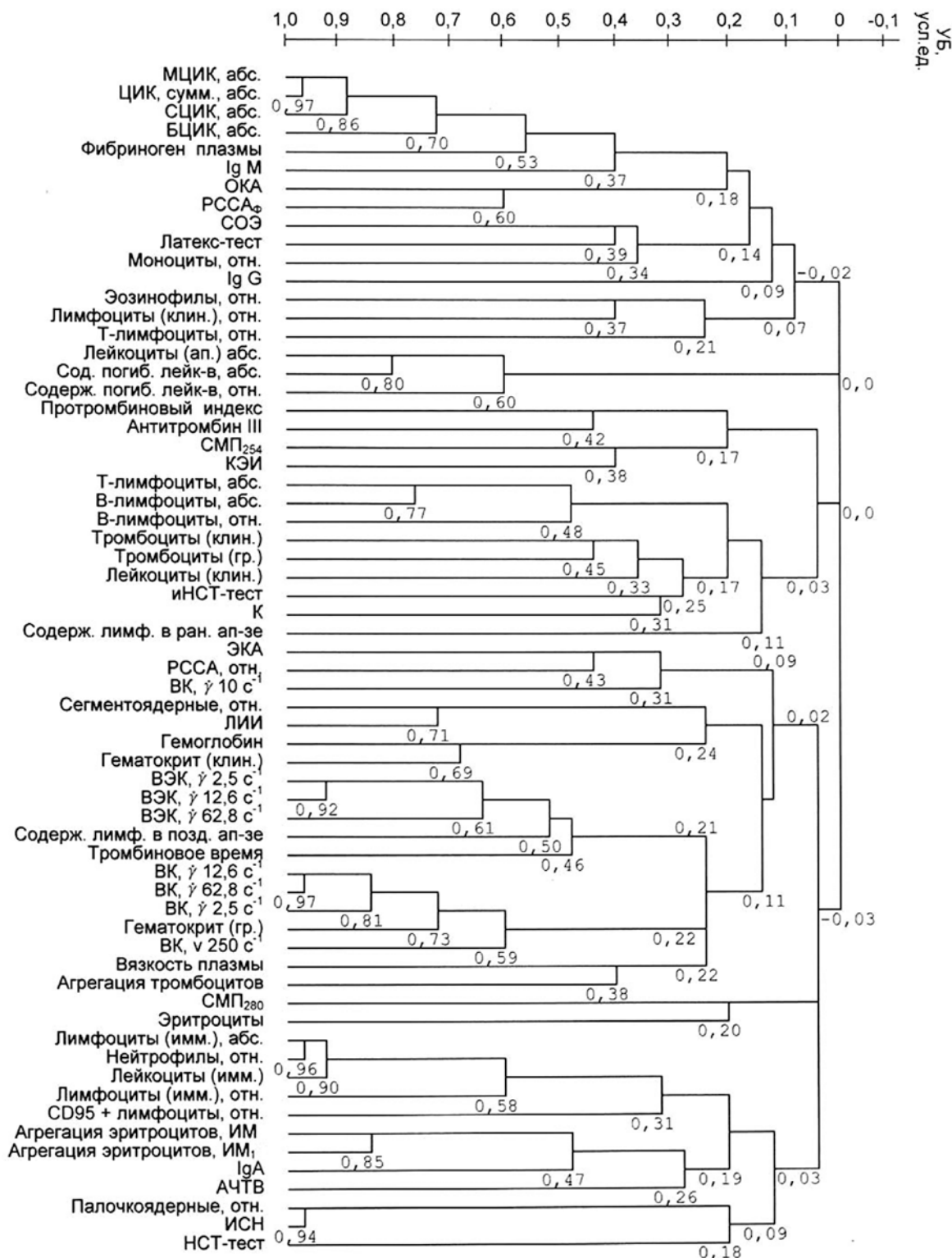


Рис. 4. Структурный портрет ответной реакции организма после лечения с помощью ГБО и мексидола при оПЖ

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

Отмечены выраженные связи между системами гемореологии и иммунитета с УБ 0,0–0,39, $s = 0,014$, в меньшей степени гемореологии и показателей эндотоксикоза – УБ 0,0–0,23 ($s = -0,002$).

Величина s для систем гемореологии, иммунитета и показателей эндотоксикоза оказалась $-0,046$.

При оНТ после лечения (рис. 6) увеличился УБ для вязкости крови при $\dot{\gamma}$, равной $12,6 \text{ c}^{-1}$

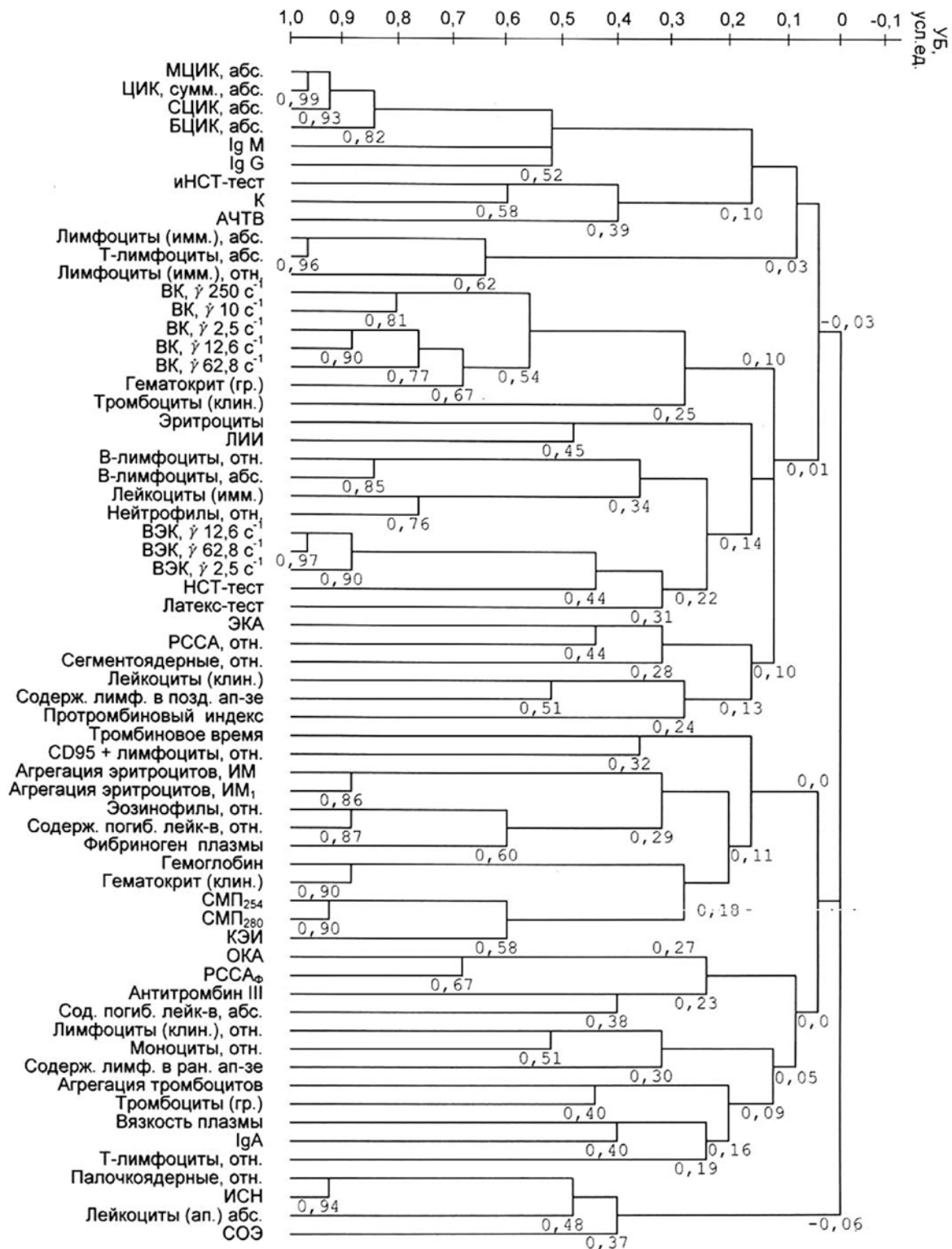


Рис. 5. Структурный портрет ответной реакции организма при оНТ до лечения

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

и $62,8 \text{ с}^{-1}$ (0,99), а для вязкости крови при $\dot{\gamma}$, равной 250 с^{-1} , УБ остался примерно на том же уровне (0,79). Между показателями вязкоэластичности крови при $\dot{\gamma}$, равной $62,8, 12,6$ и $2,5 \text{ с}^{-1}$,

УБ уменьшились – до 0,89 и 0,68 соответственно, уменьшился также УБ для агрегации эритроцитов ИМ и ИМ₁ (0,77); s при этом значительно снизился, став $-0,093$.

В отношении показателей эндотоксикоза отмечены разнонаправленные изменения, значения УБ при этом варьируют от 0,22 (РССАф.) до 0,95 (ИСН). Показатели клеточного компонента токсемии в основном изменялись в сторону уменьшения УБ, наиболее заметного для содержания погибших лейкоцитов, – до 0,27 для их относительного и до 0,24 для их абсолютного содержания. Величина s для показателей эндотоксикоза, однако, возросла до –0,054.

Для системы иммунитета, напротив, значение s несколько уменьшилось, до –0,056.

Изменился также характер межсистемных связей. Связь между системами гемореологии и иммунитета значительно ослабла и в большей степени сохранялось между вязкостью, вискоэластичностью и относительным содержанием Т-лимфоцитов, АЧТВ и относительным содержанием В-лимфоцитов (УБ 0,06 и 0,29 соответственно) ($s = 0,006$). В наибольшей степени оказались связаны показатели гемореологии и эндотоксикоза – вязкость, вискоэластичность крови и плазмы с ОКА, ЭКА и РССАф. (УБ 0,06), АТ III и относительного значения РССА (УБ 0,15); s у данных систем значительно увеличился – до 0,033. Величины УБ между системами иммунитета и показателями эндотоксикоза колебались от 0,03 до 0,27; значение s при этом существенно возросло – от 0,009 до 0,025.

Несколько упрочилась также связь между системами гемореологии, иммунитета, и показателями эндотоксикоза, а величина s стала больше, составив –0,031.

Заключение. С помощью КА удастся выявить как патогенетические особенности исходной картины обсуждаемых ОО в реабилитационном периоде, так и ее изменения под влиянием лечебных воздействий, отраженные показателями гемореологии, иммунитета и эндотоксикоза. Исследования в таком формате в клинической токсикологии, судя по доступным нам данным литературы, другими авторами не предпринимались.

При оПФС КА позволил выявить наибольшую взаимосвязь между гемореологическими показателями, что аналогично недавно опубликованным нами результатам, полученным с помощью ФА при использовании того же материала [41]. Судя по результатам как ФА, так и КА, после лечения изменения этих показателей оказываются сходными: они становятся менее значимыми, что более выражено при ФА в виде уменьшения доли объясняемой ими общей дисперсии, и может быть связано с положительным эффектом лечения.

Также после лечения, по данным КА, для значительной части показателей эндотоксикоза и показателей клеточного компонента токсемии отмечено снижение их значимости s ее одновременным, почти двукратным возрастанием для

ЛИИ и некоторым увеличением s . На подобную, даже более выраженную тенденцию, указывали также результаты ФА. Благоприятным выглядел и заметное снижение прочности связи в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе, на наш взгляд отражающем уменьшение интенсивности воспалительного процесса.

В то же время использование КА при оПЖ прежде всего показало усиление после проведенного лечения устойчивости связи в этом комплексе. По данным ФА, изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе при оПЖ, напротив, характеризуются резким снижением его значимости. Среди показателей эндотоксикоза после лечения при КА в основном отмечается уменьшение прочности их связи, кроме ее существенного, более чем двукратного, возрастания для ЛИИ, с некоторым снижением при этом значения s . Аналогичное уменьшение значимости показателей эндотоксикоза наблюдалось и по результатам ФА. Устойчивость же связи между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза при этом несколько увеличилась.

Согласно данным КА, при оНТ до лечения высокой является значимость гемореологических показателей, тогда как после лечения для их большей части она уменьшается, что выражается более чем 5-кратным снижением величины s . После же лечения в значительной части случаев наблюдается тенденция к уменьшению прочности связей между показателями эндотоксикоза при ее существенном повышении для ЛИИ и некоторым возрастанием s . Сходная эволюция информативности упомянутых выше показателей обнаружена нами и при ФА [41].

Динамика показателей гомеостаза при оНТ, по данным КА проявившаяся значительным уменьшением прочности связей для большей части гемореологических показателей как свидетельства эффективности лечебных мероприятий, на наш взгляд, позволяет определенным образом трактовать результаты КА в двух других случаях. Существенно менее выраженное, чем при оНТ, ослабление внутрисистемных связей в системе гемореологии при оПФС и, особенно, их значительное усиление в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе при оПЖ могут свидетельствовать о сохраняющейся напряженности со стороны этих систем, остающихся в состоянии «тревоги», несмотря на проведенное лечение. Это, вероятно, является следствием тканевых повреждений при оПФС (пневмонии), где все же имеется положительный сдвиг в виде заметного снижения после лечения значения s для лейкоцитарно-лимфоцитарного комплекса и, особенно, при оПЖ (ожог желудочно-кишечного тракта), в то время как при оНТ преобладали хотя и стойкие, но преимущественно функциональные изменения со сторо-

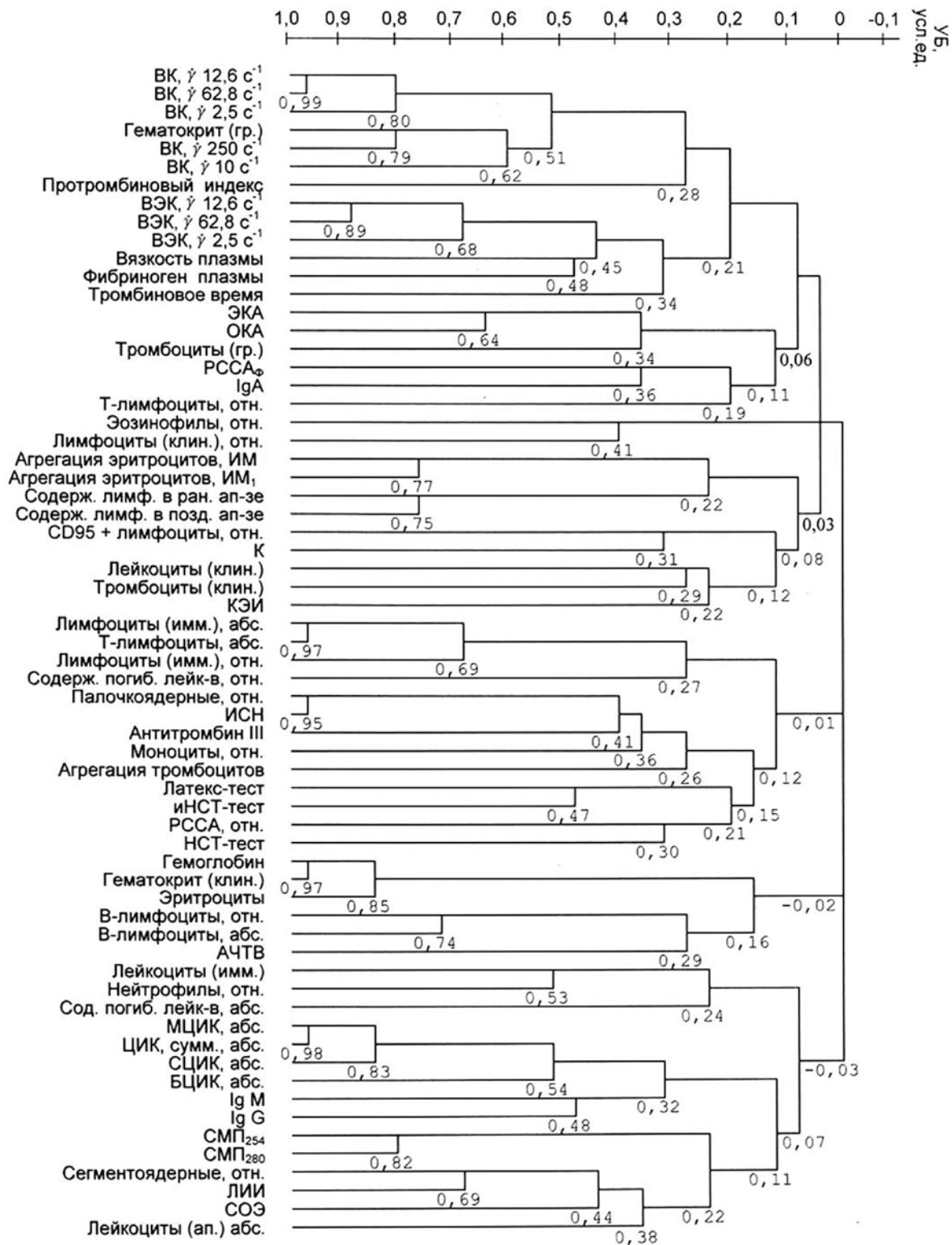


Рис. 6. Структурный портрет ответной реакции организма после лечения с помощью ГБО и мексидола у больных с оНТ

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

ны ЦНС. Как видно, КА в большей мере, чем ФА, отражает сформировавшиеся устойчивые связи между ведущими показателями патологического процесса, которые сохраняются весь период на-

блюдения за его течением на стационарном этапе. В силу этого в определенных случаях целесообразно дальнейшее наблюдение за больными на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ситуация, наблюдавшаяся также при ФА [41], по данным КА, сложилась и для некоторых показателей эндотоксикоза, характеризующих возрастанием прочности их связей. При анализируемых отравлениях (оПФС, оПЖ, оНТ) она оказалась сходной для ЛИИ, что связано с повышением его значимости после лечения. В отношении ЛИИ следует также отметить, что еще раз подтверждается наше мнение о возрастании диагностической значимости этого маркера эндотоксикоза по сравнению с таковой в токсикогенной стадии [42]. Учитывая, кроме того, связь изменений ЛИИ с состоянием иммунной системы [43], показан лабораторный контроль в процессе восстановительного лечения и за показателями иммунитета.

Дополнительным диагностическим моментом является возможность оценки с помощью КА внутри- и межсистемных связей, отражающих активность функциональных систем [44]. При этом, с помощью КА, с учетом изменений значений *s*, при анализируемых ОО нами обнаружена положительная динамика связей в системах гемореологии, иммунитета и показателей эндотоксикоза, устойчивость которых в результате лечебных мероприятий, как правило, уменьшалась, во всех случаях в отношении систем гемореологии и иммунитета. С другой стороны, в большей части случаев возростала, зачастую значительно,

прочность парных межсистемных связей (гемореологии–иммунитета, гемореологии–эндотоксикоза). Связи между системами гемореологии и иммунитета и показателями эндотоксикоза при этом либо ослаблялись (оПФС), либо ненамного усиливались (оПЖ, оНТ). Указанные выше изменения прочности связи могут свидетельствовать о реакции организма на лечебные воздействия, направленной на поддержание баланса показателей гомеостаза в изменившихся условиях (табл.).

Обращает на себя внимание высокая прочность связей, наблюдаемая в кластерах, включающих ЦИК, особенно характерная для их общего содержания. Эта тенденция, касающаяся всех видов отравлений, представленных в данной работе, на наш взгляд, может явиться предметом дальнейших исследований.

Таким образом, оценка связей как между отдельными показателями гомеостаза с использованием КА, так и внутри- и межсистемных связей с помощью КА и ФА, охватывающих весь упомянутый выше диапазон их изменений [40], дает возможность получения новых сведений о патогенезе изучаемых ОО и более точное представление о реакции систем гомеостаза на патологический процесс и лечебные мероприятия.

Следует также отметить, что КА отличается сравнительно большей, чем ФА, чувствитель-

Таблица

Изменения прочности связей между показателями гомеостаза и эндотоксикоза под влиянием лечения в реабилитационном периоде острых отравлений по данным кластерного анализа

Вид отравления	Внутрисистемные связи				Парные межсистемные связи				Множественные межсистемные связи			
	Показатель	До лечения, <i>s</i>	После лечения, <i>s</i>	Вектор	Показатель	До лечения, <i>s</i>	После лечения, <i>s</i>	Вектор	Показатель	До лечения, <i>s</i>	После лечения, <i>s</i>	Вектор
оПФС	Г	- 0,063	- 0,108	↓	Г-И	0,023	0,037	↓				
	И	- 0,052	- 0,118	↓	Г-Э	- 0,027	- 0,080	↓	Г-И-Э	- 0,048	- 0,063	↓
	Э	- 0,123	- 0,098	↑	И-Э	0,020	0,047	↑				
	ЛЛК	- 0,28	- 0,43	↓	-	-	-	-				
оПЖ	Г	- 0,055	- 0,067	↓	Г-И	0,0005	0,012	↑				
	И	- 0,039	- 0,061	↓	Г-Э	- 0,004	0,008	↑	Г-И-Э	- 0,038	- 0,026	↑
	Э	- 0,083	- 0,095	↓	И-Э	- 0,014	0,028	↑				
	ЛЛК	- 0,084	0,18	↑	-	-	-	-				
оНТ	Г	- 0,017	- 0,093	↓	Г-И	0,014	0,006	↓				
	И	- 0,045	- 0,056	↓	Г-Э	- 0,002	0,033	↑	Г-И-Э	- 0,046	- 0,031	↑
	Э	- 0,094	- 0,054	↑	И-Э	0,009	0,025	↑				

Обозначения: Г – система гемореологии; И – система иммунитета; Э – показатели эндотоксикоза; ЛЛК – лейкоцитарно-лимфоцитарный комплекс. Стрелки с одинарным оперением – умеренные сдвиги, стрелки с двойным оперением – значительные сдвиги.

ностью к нарушениям функционирования патогенетически наиболее значимых систем и, соответственно, большим прогностическим потенциалом.

Так как данные КА, как и ФА об информационно ценности анализируемых показателей отвечают их положительным сдвигам на фоне лечения при их оценке с помощью традиционного одномерного анализа и положительным же клиническим результатам (сокращение сроков разрешения пневмонии и лечения больных в 1,2–1,8 раза) [41, 45, 46], имеются объективные основания для использования КА в практических целях наряду с другими методами многомерного статистического анализа.

Выводы.

1. При оПФС до лечения кластерный анализ выявил наиболее тесную внутрисистемную взаимосвязь между показателями гемореологии (УБ 0,60–0,97, $s = -0,063$), а наименьшую – для показателей эндотоксикоза (УБ 0,20–0,98, $s = -0,123$). Имеются отчетливые связи между системами и гемореологии и иммунитета ($s = 0,023$), в меньшей степени – между системами гемореологии и показателями эндотоксикоза ($s = -0,027$). Величина s для связи между системами гемореологии и иммунитета и показателями эндотоксикоза составляет $-0,048$.

При оПФС после лечения отмечается ослабление внутрисистемных связей в системах гемореологии (УБ 0,19–0,97, $s = -0,108$) и иммунитета (существенное уменьшение s от $-0,052$ до $-0,118$) с их возрастанием для показателей эндотоксикоза (УБ 0,3–0,91, $s = -0,098$). Наблюдается заметное ослабление связи между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза ($s = -0,080$), гемореологии и иммунитета ($s = 0,037$) с уменьшением ее прочности между всеми представленными системами ($s = -0,063$). Отмечаются заметные изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе, отражающем резистентность организма и наличие воспалительной реакции, проявившиеся уменьшением величины s от $-0,28$ до $-0,43$.

2. При оПЖ до лечения высокая прочность связи имела лишь между отдельными показателями гемореологии с УБ до 0,93 и 0,94 и достаточно низким s для данной системы, составившим $-0,055$. УБ для показателей эндотоксикоза оказались 0,14–0,98, а s был $-0,083$. Для системы иммунитета величина s составила $-0,039$. Прочность связи между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза характеризовалась значением s , равным $-0,038$. УБ для показателей лейкоцитарно-лимфоцитарного комплекса колебались от 0,25 до 0,67, а s для него оказался $-0,084$.

При оПЖ после лечения снизилась прочность связей в системах гемореологии, иммунитета

и показателей эндотоксикоза с уменьшением значений s до $-0,067$, $-0,095$ и $-0,061$ соответственно. Связь между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза (УБ 0,0–0,18) усилилась, s стал 0,008; упрочилась также связь между системами гемореологии и иммунитета (УБ от $-0,03$ до 0,53) с резким возрастанием s от 0,0005 до 0,012. Устойчивость связей между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза несколько увеличилась с возрастанием величины s до $-0,026$. Наиболее существенными оказались изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе: УБ для большей части его показателей увеличились – до 0,58–0,96, а значение s для данной системы выросло до 0,18.

3. При оНТ до лечения наибольшая связь выявлена между показателями гемореологии, особенно вязкостными и вискоэластичности крови (УБ 0,54–0,90); s для данной системы составил $-0,017$. Для показателей эндотоксикоза УБ колебались от 0,23 до 0,98, а s для этой системы оказался $-0,094$. Для системы иммунитета s составил $-0,045$. Отмечены отчетливые связи между системами гемореологии и иммунитета с УБ 0,0–0,39 ($s = 0,014$), в меньшей степени между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза – УБ 0,0–0,23 ($s = -0,002$). Прочности связи между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза соответствовала величина s , равная $-0,046$.

При оНТ после лечения наряду с преимущественным уменьшением УБ для вязкости и вискоэластичности крови отмечается резкое снижение значения s для системы гемореологии, до $-0,093$, величина s для показателей эндотоксикоза возросла до $-0,054$, а для иммунной системы она, напротив, уменьшилась до $-0,056$. Значительно ослабела связь между системами гемореологии и иммунитета ($s = 0,006$), а между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза прочность связи значительно увеличилась, s стал 0,033, значение s между системой иммунитета и показателями эндотоксикоза также существенно возросло – от 0,009 до 0,025. Несколько упрочилась также связь между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза ($s = -0,031$).

4. Учитывая сложность реакции показателей гомеостаза на различные воздействия, при использовании КА характер их сдвигов на проявления упомянутых острых отравлений и проводимые лечебные мероприятия в реабилитационном периоде следует оценивать с привлечением данных, свидетельствующих о прочности связей (уровней близости) как для отдельных показателей гомеостаза, так и величин внутри- и межсистемных связей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дюрэн Б., Оддел П. Кластерный анализ. Пер. с англ. М.: Статистика; 1977.
2. Мандель И.Д. Кластерный анализ. М.: Финансы и статистика; 1988.
3. Ельков А.Н., Ильяшенко К.К., Гольдфарб Ю.С., Суходолова Г.Н., Петров С.И. Опыт применения факторного анализа в клинической токсикологии. Препринт № 127 ин-та прикладной математики им. М.В. Келдыша. М.; 2005.
4. Сабаяев А.В., Голева О.П. Факторный анализ в изучении медико-социальных аспектов острых отравлений медикаментами у населения города Омска. Общ. здор. и здравоохран. 2015; (1): 23–26.
5. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. 3-е изд. М.: ЛЕНАНД; 2014.
6. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности. М.: Финансы и статистика; 1989.
7. Жамбю М. Иерархический кластер-анализ и соответствия. Пер. с англ. М.: Финансы и статистика; 1988.
8. Трюн Р.С. Cluster analysis. London: Ann Arbor Edwards Bros; 1939.
9. Смирнов Е.С. Таксономический анализ. М.: Изд-во Московского университета; 1969.
10. Гитис Л.Х. Статистическая классификация и кластерный анализ. М.: Изд-во Моск. гос. горного университета; 2003.
11. Гайдышев И. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. СПб: Питер; 2001.
12. Концевая Н.А., Орлова И.В., Уродовских В.Н., Филонова Е.С., Турундаевский В.Б. Многомерный статистический анализ в экономических задачах. Компьютерное моделирование в SPSS. М.: Вузский учебник; 2017.
13. Райзин Дж.В., ред. Классификация и кластер. Пер. с англ. М.: Мир; 1980.
14. Бородулин А.И., Свиридова А.В., Судаков О.В. Использование кластерного анализа в диагностике ишемической болезни сердца. Прикладные информационные аспекты медицины. 2008; 11(2): 149–154.
15. Татевосян А.С., Тонян А.Г., Халафян А.А., Опольский А.Б., Щербина И.И. и др. Патогенетические критерии подвздошной почки. Урология и нефрология. 2004; (6): 9–15.
16. Судаков С.А. Кластерный анализ в психиатрии и клинической психологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.
17. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсиметрия острых отравлений. Екатеринбург: Чароид; 2001.
18. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. М.: Ваш полиграфический партнер; 2010.
19. Бадалян А.В., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Левина О.А. и др. Многомерный статистический анализ острых отравлений психофармакологическими средствами и прижигающими жидкостями в реабилитационном периоде: Pro. В кн.: Здоровье столицы. Матер. XIII Моск. Ассамбл., (Москва, 20–21 ноября 2014 г.). М.; 2014: 176–177.
20. Hagley A.C., Younger-Coleman N.O., Richards A.A., Nwokocha C.R., Pepple D.J. The effect of sildenafil on the elasticity of erythrocytes in homozygous sickle cell disease. Indian J. Med. Sci. 2011; 65(6): 243–249.
21. Varlet-Marie E., Guiraudou M., Fédoу C., Raynaud de Mauverger E., Durand F., Brun J.F. Nutritional and metabolic determinants of blood rheology differ between trained and sedentary individuals. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2013; 55(1): 39–54.
22. Ott C., Lardi E., Schulzki T., Reinhart W.H. The influence of erythrocyte aggregation on induced platelet aggregation. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010; 45(2–4): 375–382.
23. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Меликян А.М., Щербанева О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клини. мед. 1981; 59(10): 38–42.
24. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. М.: ГЭОТАР; 1998: 104–107.
25. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Посobie для последипломной подготовки врачей. М.: Медицина; 2004.
26. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело. 1941; (1): 31–35.
27. Капитаненко А.М., Дочкин И.М. Клинический анализ лабораторных исследований. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Воениздат; 1988.
28. Матвеев С.Б., Федорова Н.В., Клычкова Е.В., Вильк А.П., Годков М.А., Абакумов М.М. Эндогенная интоксикация в раннем послеоперационном периоде у больных сочетанной травмой живота с массивной кровопотерей. Клини. лабор. диагн. 2012; (6): 27–29.
29. Susin S.A., Zamzami N., Castedo M., Daugas E., Wang H.G., Geley S. et al. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas/APO-1/CD95- and ceramide-induced apoptosis. J. Exp. Med. 1997; 186(1): 25–37.
30. Itoh N., Yonehara S., Ishii A., Yonehara M., Mizushima S., Sameshima M. et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human surface antigen FAS can mediate apoptosis. Cell. 1991; 66(2): 233–243.
31. Lecoecur H., Ledru E., Prévost M.C., Gougeon M.L. Strategies for phenotyping apoptotic peripheral human lymphocytes comparing ISNT, annexin-V and 7-AAD cytofluorometric staining methods. J. Immunol. Methods. 1997; 209(2): 111–123.
32. Zelenin A.V., Poletaev A.I., Stepanova N.G., Barsky V.E., Kolesnikov V.A., Nikitin S.M. et al. 7-Amino-actinomycin D as a specific fluorophore for DNA content analysis by laser flow cytometry. Cytometry. 1984; 5(4): 348–354.
33. Morse E.E., Yamase H.T., Greenberg B.R., Sporn J., Harshaw S.A., Kiraly T.R. et al. The role of cytometry in the diagnosis of lymphoma: a critical analysis. Ann. Clin. Lab. Sci. 1994; 24 (1): 6–11.
34. Joudal M., Holm C., Wigzell H. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. J. Exp. Med. 1972; 136(2): 207–215.
35. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965; 2(3): 235–254.
36. Басина Ю.В., Стаховский Е.В. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови животных при введении гомологичной лейкоцитарной массы. В кн.: Матер. IX Респ. конф. по переливанию крови. Минск; 1964: 32–33.
37. Бажора Ю.И., Тимошевский В.Н., Протченко П.З., Головченко А.Н. Упрощенный метод NBT-теста. Лаб. дело. 1981; (4): 198–200.
38. Горячева Н.В., Булава Г.В., Ветошкин А.Н., Годков М.А. Модификация определения циркулирующих иммунных комплексов различных величин в сыворотке крови человека. Клини. и лабор. диагн. 1997; (5): 77–79.
39. SPSS Statistics Base 17.0 User's Guide. SPSS Inc.; 2007.
40. Сизова Т.М. Статистика: учебное пособие. СПб.: СПб НИУ ИТМО; 2013. 176 с.
41. Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Боровкова Н.В., Клычкова Е.В. Использование факторного анализа для оценки эффективности лечения острых отравлений на этапе реабилитации. Токсикол. вест. 2017; (6): 17–30.
42. Бадалян А.В., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Матвеев С.Б., Биткова Е.Е. Патогенез эндо-токсикоза и эволюция его маркеров в реабилитационном периоде отравлений психофармакологическими средствами. В кн.: Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гематологии: сб тез. Междунар. науч.-практ. конф. ЦФО РФ совм. с 22-й конф. Моск. общ-ва гематологии, (Москва-Углич, 20–22 мая 2014 г.). М.; Углич; 2014: 4.
43. Большаков И.Н., Титовцев Р.Е., Камзалакова Н.И., Бондарь В.С., Хороших Л.В., Швецкий А.Г., и др. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунологические нарушения при разлитом гнойном перитоните. Клини. мед. 1991; (6): 60–61.
44. Судаков К.В., ред. Функциональные системы организма: руководство. М.: Медицина; 1987.
45. Бадалян А.В., Боровкова Н.В., Гольдфарб Ю.С., Андреев Ю.В., Ельков А.Н. Нарушения показателей клеточного компонента токсемии и их коррекция при острых отравлениях в реабилитационном периоде. Токсикол. вест. 2015; (6): 2–9.
46. Бадалян А.В., Биткова Е.Е., Гольдфарб Ю.С., Хватов В.Б., Ельков А.Н., Левина О.А. Нарушения реологических показателей крови и их коррекция при острых отравлениях химической этиологии на этапе реабилитации. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 65(1): 81–90.
1. Duran B.S., Odell P.L., eds. Cluster Analysis. A Survey. Berlin; Heidelberg: New York: Springer-Verlag, 1974. 146 p. (Russ. Ed.): Dyran B., Odell P. Klasternyy analiz. Moscow: Statistika Publ.; 1977)
2. Mandel' I.D. Cluster Analysis. Moscow: Finansy i statistika Publ.; 1988. (In Russian)
3. El'kov A.N., Il'yashenko K.K., Gol'dfarb Yu.S., Sukhodolova G.N., Petrov S.I. Experience of factor analysis application in clinical toxicology. Working paper, No. 127. Moscow: IPM im MV Keldysha RAN; 2005. (In Russian)
4. Sabayev A.V., Goleva O.P. Factor analysis in the study of the medical-social aspects = of acute drugs intoxication at population of Omsk. Obshchestvennoe zdorov'e i zdoravookhraneniye. 2015; (1): 23–26. (In Russian)
5. Khalafyan A.A. Modern statistical methods of medical research. Moscow: URSS Publ., 2014. (In Russian)
6. Ayvazyan S. A., Bukhshtaber V. M., Enyukov I. S., Meshalkin L. D. Applied Statistics: Classification and Dimension Reduction. Moscow: Finansy i statistika, 1989. (In Russian)
7. Zhambyu M. Hierarchical cluster analysis and compliance. Moscow: Finansy i statistika Publ., 1988. (In Russian)
8. Tryon R.C. Cluster analysis. London: Ann Arbor Edwards Bros; 1939.
9. Smirnov E.S. Taxonomic analysis. Moscow: Izd-vo Moskovskogo universiteta Publ., 1969. (In Russian)
10. Gitis L.Kh. Statistical classification and cluster analysis. Moscow: Izd-vo Moskovskogo gosudarstvennogo gornogo universiteta Publ., 2003. (In Russian)
11. Gaydyshev I. Analysis and data processing. A special handbook. Saint Reterberg: Piter Publ., 2001. (In Russian)
12. Kontsevaia N.A., Orlova I.V., eds. Urodoyskikh V.N., Filonova E.S., Turundaevskiy V.B. Multivariate statistical analysis in economic tasks. Computer simulation in SPSS. Moscow: Vuzovskiy uchebnyk Publ., 2017. (In Russian)
13. J.van Rysin, ed. Classification and clustering. New York: Academic Press, 1977. 251 p. (Russ. Ed.): Rayzin Dzh.V., ed. Klassifikatsiya i klaster. Moscow: Mir Publ.; 1980)
14. Brodulin A.I., Sviridova A.V., Sudakov O.V. Research of the parameter of daily variations of the intimate rhythm at patients with various functional classes of the stenocardia. 2008; 11(2): 149–154. (In Russian)
15. Tatevosyan A. S., Tonyan A.G., Khalafyan A.A., et al. Pathogenetic criteria of nephroptosis. Urologiya. 2004; (6): 9–15. (In Russian)
16. Sudaков С.А. Cluster analysis in psychiatry and clinical psychology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2010. (In Russian)
17. Dagaev V.N., Luzhnikov E.A., Kazachkov V.I. Clinical toxicometry of acute poisoning Ekaterinburg: Charoid; 2001. (In Russian)
18. Alekhovich A.V., Ivanov V.B., Il'yashenko K.K., El'kov A.N. Compensatory mechanisms and adaptive processes in acute poisoning with psychotropic drugs. Moscow: Vash poligraficheskiy partner, 2010. (In Russian)
19. Badalyan A.V., Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Bitkova E.E.,

- Levina O.A. et al. Multivariate statistical analysis of acute intoxications provided psychotropic means and cauterizing liquids in the rehabilitation period: Pro. In: Proceedings of the XIII Moscow Assembly Health of the capital (Moscow, November 20–21, 2014). Moscow, 2014: 176–177. (in Russian)
20. Hagley A.C., Younger-Coleman N.O., Richards A.A., Nwokocho C.R., Pepple D.J. The effect of sildenafil on the elasticity of erythrocytes in homozygous sickle cell disease. *Indian J Med Sci.* 2011; Jun; 65(6): 243–249.
21. Varlet-Marie E., Guiraudou M., Fédou C., Raynaud de Mauverger E., Durand F., Brun J.F. Nutritional and metabolic determinants of blood rheology differ between trained and sedentary individuals. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013; 55(1): 39–54.
22. Ott C., Lardi E., Schulzki T., Reinhart W.H. The influence of erythrocyte aggregation on induced platelet aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010; 45(2–4): 375–382.
23. Gabrielyan N.I., Dmitriev A.A., Kulakov G.P., Melikyan A.M., Shcherbaneva O.I. Diagnostic value of determination of middle molecules in blood plasma in renal diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 1981; 59(10): 38–42. (in Russian)
24. Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E., eds. The albumin of blood serum in clinical medicine. B. 2. Moscow: GEOTAR Publ.; 1998. 104–107. (in Russian)
25. Fedorovskiy N.M. Indirect electrochemical detoxification. Moscow: Meditsina Publ., 2004. (In Russian)
26. Kalf-Kalif Ya.Ya. On the leukocyte intoxication index and its practical significance. *Vrachebnoe delo.* 1941; (1): 31–36. (in Russian)
27. Kapitanenko A.M., Dochkin I.M. Clinical analysis of laboratory studies. Moscow: Voenizdat Publ., 1985. (In Russian)
28. Matveev S.B., Fedorova N.V., Klychnikova E.V., Vil'k A.P., Godkov M.A., Abakumov M.M. The endogenic intoxication during the early post-operational period in patients with combined intraabdominal injury and massive loss of blood. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; (6): 27–29. (in Russian)
29. Susin S.A., Zamzami N., Castedo M., Daugas E., Wang H.G., Geley S., et al. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas/APO-1/CD95- and ceramide-induced apoptosis. *J Exp Med.* 1997; 186(1): 25–37.
30. Itoh N., Yonehara S., Ishii A., Yonehara M., Mizushima S., Sameshima M., et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human surface antigen FAS can mediate apoptosis. *Cell.* 1991; 66(2): 233–243.
31. Lecoeur H., Ledru E., Prévost M.C., Gougeon M.L. Strategies for phenotyping apoptotic peripheral human lymphocytes comparing ISNT, annexin-V and 7-AAD cytofluorometric staining methods. *J Immunol Methods.* 1997; 209(2): 111–123.
32. Zelenin A.V., Poletaev A.I., Stepanova N.G., Barsky V.E., Kolesnikov V.A., Nikitin S.M., et al. 7-Amino-actinomycin D as a specific fluorophore for DNA content analysis by laser flow cytometry. *Cytometry.* 1984; 5(4): 348–354.
33. Morse E.E., Yamase H.T., Greenberg B.R., Sporn J., Harshaw S.A., Kiraly T.R., et al. The role of cytometry in the diagnosis of lymphoma: a critical analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 1994; 24 (1): 6–11.
34. Joudal M., Holm C., Wigsell H. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. *J Exp Med.* 1972; 136(2): 207–215.
35. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2(3): 235–254.
36. Basina Yu.V., Stakhovskiy E.V. Phagocytic activity of blood leukocytes in animals with the introduction of homologous leukocyte mass. In: Proceedings of the IX national conference on blood transfusion. Minsk; 1964: 32–33. (in Russian)
37. Bazhova Yu.I., Timoshevskiy V.N., Protchenko P.Z., Golovchenko A.N. A simplified method NBT-test. *Laboratornoe delo.* 1981; (4): 198–200. (in Russian)
38. Goryacheva N.V., Bulava G.V., Vetoshkin A.N., Godkov M.A. Modification of definition of circulating immune complexes of various sizes in human blood serum. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 1997; (5): 77–79. (in Russian)
39. SPSS Statistics Base 17.0 User's Guide. SPSS Inc., 2007.
40. Sizova T.M. Statistics. Saint Petersburg: SPb NIU ITMO, 2013. 176 p. (in Russian)
41. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Bitkova E.E., Borovkova N.V., Klychnikova E.V. Using factor analysis for assessing the efficiency of treatment of acute poisoning in the rehabilitation stage. *Toksikologicheskii vestnik.* 2017; (6): 17–30. (in Russian)
42. Badalyan A.V., Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Matveev S.B., Bitkova E.E. Pathogenesis of endotoxemia and the evolution of his markers in the rehabilitation period of poisoning provided psychotropic drugs. In: Collection of abstracts of international scientific and practical conference of the Central Federal district of the Russian Federation together with the 22nd conference of the Moscow society of Hematology "Topical issues of Nephrology, dialysis, surgical hemocorrection and hematopoiesis" (Moscow-Uglich, May 20–22, 2014). Moscow-Uglich, 2014: 4. (in Russian)
43. Bol'shakov I.N., Titovets R.E., Kamzalakova N.I. Leukocyte intoxication index and immunological disorders in case of spilled purulent peritonitis. *Klinicheskaya meditsina.* 1991; (6): 60–61. (in Russian)
44. Sudakova K.V., ed. Functional systems of the body. Moscow: Meditsina Publ., 1987. (In Russian)
45. Badalyan A.V., Borovkova N.V., Gol'dfarb Yu.S., Andreev Yu.V., El'kov A.N. Malformations of cellular components of toxemia and their correction at acute poisonings in rehabilitation period. *Toksikologicheskii vestnik.* 2015; (6): 2–9. (in Russian)
46. Badalyan A.V., Bitkova E.E., Gol'dfarb Yu.S., Khatov V.B., El'kov A.N., Levina O.A. Disturbances of rheological blood parameters and their correction in acute chemical poisonings at rehabilitation stage. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016; 65(1): 81–90. (in Russian)

A.V. Badalyan^{1,2}, Yu.S. Goldfarb^{1,2}, M.M. Potshkheriya^{1,2}, M.A. Godkov^{1,2}, A.N. Elkov^{1,2}, E.E. Bitkova¹, N.V. Borovkova¹, E.V. Klychnikova¹

USE OF CLUSTER ANALYSIS FOR EVALUATION OF ACUTE POISONING REHABILITATION TREATMENT EFFICIENCY

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Observations of 153 patients admitted to the toxicological department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine after severe poisoning with psychopharmacological agents (36), cauterizing fluids (67) and neurotoxicants (drugs of the opium group, ethanol and psychopharmacological agents) (50) were summarized. A hierarchical cluster analysis was used to assess the systemic response of the body to a chemical injury of varying severity and the treatment used.

The data obtained shows that taking into account the complexity of the response of homeostasis indicators to various impacts the characteristics of the shifts to the manifestations of mentioned acute poisonings and treatment measures in the rehabilitation period with the use of cluster analysis should be evaluated using data that indicates changes in the strength of the bonds (proximity levels) both for individual indicators and for the values of intrasystemic connections in individual systems and between them.

Cluster analysis provides an opportunity to obtain new information about the pathogenesis of the studied poisonings and also has predictive capabilities. Changes in the assessed indicators obtained by cluster analysis correspond to their shifts in the process of one dimensional analysis, positive results of treatment (reduction of treatment duration) and, therefore, are recommended for practical use.

Keywords: acute poisoning, cluster analysis, treatment, hemorheology, endotoxemia, cellular component of toxemia.

Материал поступил в редакцию 24.05.2018 г.