

Л.В. Натяганова, В.В. Долгих, Е.В. Осипова, Л.Р. Колесникова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОГНОЗА ВОЗНИКНОВЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПОДРОСТКОВ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Были обследованы 69 юношей в возрасте 14–17 лет диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ). Изучены наиболее информативные показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ) в крови подростков. Состояние системы ПОЛ – АОЗ оценивали путем определения содержания в крови диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, активности супероксиддисмутазы и уровня общей антиокислительной активности. По результатам многофакторного дискриминантного анализа предложен способ прогнозирования риска возникновения и тяжести течения эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, подростки, прогноз, многофакторный дискриминантный анализ

USE OF MULTIVARIATE DISCRIMINATIVE ANALYSIS FOR THE PREDICTION OF RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS

L.V. Natyaganova, V.V. Dolgikh, E.V. Osipova, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

69 adolescents of 14–17 years with essential arterial hypertension (EAH) were examined. The most informative indices of lipid peroxidation and antioxidant defense (LPO – AOD) in the blood of adolescents were studied. The state of LPO – AOD system was assessed by determining diene conjugates, ketodienes and conjugated trienes concentrations, superoxide dismutase activity and total antioxidant activity. A method for prediction of the risk of essential hypertension in adolescents was proposed using multivariate discriminant analysis.

Key words: essential hypertension, adolescents, prognosis, multivariate discriminant analysis

Распространенность ЭАГ в детском и подростковом возрасте, по данным разных авторов, составляет до 18 % [5, 6, 7]. У большей части обследованных детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет его выявление, а значит и своевременное лечение. При этом почти у половины детей, имеющих уровень артериального давления (АД) выше нормы, в последующие годы уровень давления остается стабильно повышенным, а в 12 % случаев отмечается прогрессирование ЭАГ [4, 9, 10, 11, 12]. Для юношей прогнозирование риска развития эссенциальной артериальной гипертензии имеет особое значение, поскольку мужчины страдают чаще и тяжелее.

Самым простым методом диагностики ЭАГ является измерение АД на приеме у врача. Это позволяет приблизительно определить возможность отнесения обследуемых к группе страдающих гипертензией. Объективную оценку наличия АГ и уровня АД у обследуемых позволяет дать суточное мониторирование (СМАД), но этот метод достаточно дорогостоящий и требует больших затрат времени. Генетические исследования позволяют достаточно точно прогнозировать риск формирования АГ у подростков, однако практически они пока нереализуемы.

Используя данные лабораторной диагностики, можно построить математическую модель, с той или иной достоверностью позволяющую прогнозировать состояние пациента. Предложенная нами модель основана на результатах изучения некото-

рых показателей системы ПОЛ – АОЗ и оценки их значимости.

Соотношение активности окислительных процессов и антиоксидантной защиты не только отражает, но и во многом определяет интенсивность метаболизма, адаптационные возможности организма и риск возникновения различных патологических состояний. Недостаточность АОЗ у больных с артериальной гипертензией может приводить к усилению процессов липопероксидации и нарастанию содержания в крови токсических метаболитов этих реакций.

Клиническое течение эссенциальной артериальной гипертензии в каждом конкретном случае определяется индивидуальными особенностями нарушений обмена веществ в органах или системах больного, длительностью анамнеза, наследственными факторами, состоянием сосудов, стабильностью повышения уровня АД и так далее. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов является одним из важных звеньев патогенеза АГ. По мере прогрессирования заболевания возрастает содержание липоперекисей в сыворотке крови, а антиокислительная активность уменьшается [1].

Пероксидация липидов относится к универсальным метаболическим процессам, которые, как известно, контролируются многочисленными системами ферментативных и неферментативных антиокислителей. Между процессами перекисного окисления и реакциями, их ограничивающими, существует динамическая взаимосвязь. Если организм

способен удерживать антиокислительный гомеостаз, то некоторые отклонения от нормы обратимы. Если же восстановление АОЗ запаздывает, то нарастают клинические проявления патологического состояния. Важным элементом в этиологии артериальной гипертензии является дисбаланс в системе нейрогуморальной регуляции [2, 11]. Гуморальная составляющая регуляторных систем организма зависит от ПОЛ, поскольку синтез биологически активных веществ начинается с реакции пероксидации свободных жирных кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинко-функциональное обследование 69 юношей в возрасте 14–17 лет, из них 46 юношей – с эссенциальной артериальной гипертензией. Диагнозы вынесены в соответствии с современной классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциацией детских кардиологов России, утвержденной ВНОК и съездом кардиологов в 2003 году.

Программа обследования пациентов включала: клинко-anamnestическое обследование, электрокардиографию (Fukuda Denshi Cardiomax FX-3010), эхокардиографию (Megas, Италия), суточное мониторирование АД (Oxford Medilog Prima, Англия), ультразвуковое исследование почек и надпочечников, доплерографию почечных артерий, МРТ надпочечников и гипофиза по показаниям, а также клинко-лабораторные исследования: микроскопию мочевого осадка, исследование уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, показатели ПОЛ – АОЗ в крови.

Основным методом исследования явилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Главным критерием служил индекс времени гипертензии (ИВ).

По этим критериям и в соответствии с клиническим осмотром все юноши были поделены на 3 группы:

1-я группа ($n = 23$) – группа контроля.

2-я группа ($n = 21$) – пациенты с лабильной формой эссенциальной артериальной гипертензии (ЛАГ), с повышением средних значений уровня систолического АД в дневное время выше 90-го перцентиля, сопряженностью систолической АГ с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышением индекса времени гипертензии для систолического артериального давления (САД) в дневное время от 25 до 50 %, повышенной вариабельностью уровня АД.

3-я группа ($n = 25$) – пациенты со стабильной формой эссенциальной артериальной гипертензии (САГ), у которых отмечали повышение средних значений уровня САД и ДАД (диастолического артериального давления) за все периоды суток выше 95-го перцентиля, повышение индексов времени гипертензии для САД и ДАД в дневное и ночное время более 50 %, повышение вариабельности уровня АД.

В качестве материала для биохимических исследований использовали плазму крови и гемолизат.

Данное исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ НШ-494.2012.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью выявления наиболее информативных показателей в оценке изменений процессов ПОЛ – АОЗ у подростков с различными формами ЭАГ количественно определялись следующие показатели: липидного обмена – общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛП НП), липопротеины очень низкой плотности (ЛП ОНП), липопротеины высокой плотности (ЛП ВП); перекисного окисления липидов – диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД-СТ), малоновый диальдегид (МДА); антиоксидантной защиты – уровень антиоксидантной активности (АОА), ретинол, α -токоферол и аскорбат в плазме крови, активность супероксиддисмутазы (СОД), окисленный и восстановленный глутатионы в гемолизате.

Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова; проверка равенства дисперсий с помощью F-критерия Фишера; проверка равенства средних значений в группах с помощью T-критерия Стьюдента. Реализация интегративного подхода с учетом факторов риска развития эссенциальной артериальной гипертензии позволит более эффективно осуществлять индивидуальные профилактические мероприятия [7].

Применение статистических методов, в частности дискриминантного анализа, все шире используется в медицине, позволяя не только определить наиболее значимые признаки развивающегося патологического процесса, но и отнести пациента в конкретную клиническую группу [3, 9]. Для выявления информативных показателей, которые выступают в роли предикторов, мы использовали многофакторный дискриминантный анализ.

Такими показателями, описывающими максимально возможные различия между группами подростков с ЛАГ, САГ и группой контроля, являются ДК, КД-СТ, общая АОА и СОД. Уравнения дискриминантных функций для этих групп имеют следующий вид:

$$F_1 = -5,97 + 1,19 \times X_1 + 0,14 \times X_2 - 1,11 \times X_3 + 2,77 \times X_4 - 3,70 \times X_5 - 3,59 \times X_6 \quad (1);$$

$$F_2 = -1,78 - 0,61 \times X_1 + 1,01 \times X_2 + 0,22 \times X_3 - 0,16 \times X_4 + 0,98 \times X_5 - 0,15 \times X_6 \quad (2);$$

$$F_3 = -5,13 - 0,60 \times X_1 - 1,31 \times X_2 + 0,88 \times X_3 - 2,87 \times X_4 + 2,77 \times X_5 + 3,83 \times X_6 \quad (3),$$

где: X_1 – содержание диеновых конъюгатов; X_2 – содержание кетодиенов и сопряженных триенов; X_3 – уровень антиокислительной активности; X_4 – активность супероксиддисмутазы; X_5 – содержание общего холестерина; X_6 – содержание липопротеинов очень низкой плотности.

Значения показателей стандартизованы.

При $F_1 > F_2$ и $F_1 > F_3$ более вероятным будет отнесение пациента к группе здоровых.

При $F_2 > F_1$ более вероятным будет отнесение пациента в группу с лабильной артериальной гипертензией.

При $F_3 > F_1$ более вероятным будет отнесение пациента в группу со стабильной артериальной гипертензией.

Правильность классификации составила 98,4 %, что служит достаточно надежным критерием отнесения пациентов к группам.

Показатель правильной классификации для группы контроля составил 100 %. Это свидетельствует о том, что по показателям ПОЛ группа здоровых подростков четко обособлена от пациентов с ЭАГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя выявленные различия между группами, можно заключить, что они охватывают все звенья системы ПОЛ – АОЗ. Предлагаемая модель позволяет прогнозировать возникновение и тяжесть течения ЭАГ в популяции подростков 14–17 лет, проживающих в городе Иркутске.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Бардымова Т.П. и др. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.

Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Bardimova T.P. et al. Regularities of changes in parameters of lipid peroxidation process in nearly healthy people in different age periods of reproductive system formation // Bul. ESSC SB RAMS. – 2006. – № 1. – P. 119–122. (in Russian)

2. Дзятковская Е.Н., Колесникова Л.И., Долгих В.В. Информационное пространство и здоровье школьников. – Новосибирск, 2002. – 132 с.

Dzyatkovskaya E.N., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V. Information space and health of schoolchildren. – Novosibirsk, 2002. – 132 p.

3. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Долгих В.В. и др. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 29–31.

Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Dolgikh V.V. Assessment of processes of lipoperoxidation in adolescents with essential arterial hypertension using the integral indicator // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2012. – N 6. – P. 29–31.

4. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Баирова Т.А., Бимбаев А.Б.-Ж. Эссенциальная артериальная гипертензия и гены ренин-ангиотензиновой системы. – Новосибирск: Наука, 2008. – 108 с.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Bairova T.A., Bimbaev A.B.-G. Essential hypertension and genes of renin-angiotensin system. – Novosibirsk, 2008. – 108 p.

5. Колесникова Л.И., Натяганова Л.В., Осипова Е.В. и др. Формирование окислительного стресса у мальчиков-подростков с артериальной гипертензией // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 43–45.

Kolesnikova L.I., Natyaganova L.V., Osipova E.V. Oxidative stress formation in teenage boys with hypertension // Diagnostic Issues in Pediatrics. – 2012. – Vol. 4, N 4. – P. 43–45.

6. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Леонтьева И.В., Бугун О.В. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков: клинико-функциональные варианты. – Иркутск: РИЭЛ, 2008. – 180 с.

Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Leontyeva I.V., Bugun O.V. Essential hypertension in children and adolescents: clinical and functional variants. – Irkutsk: RIEL, 2008. – 180 p.

7. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 7–18.

Leontyeva I.V. Problem of arterial hypertension in children and adolescents // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2006. – N 5. – P. 7–18.

8. Максимович Н.А. Современные подходы к скрининговой диагностике дисфункции эндотелия у детей с вегетативными расстройствами: результаты дискриминантного анализа // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 47–50.

Maximovich N.A. Current approaches to screening diagnostics of endothelial dysfunction in children with vegetative disorders: results of discriminative analysis // Diagnostic Issues in Pediatrics. – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. 47–50.

9. Никитин Ю.П., Панин Л.Е., Воевода М.М. и др. Вопросы атерогенеза. – Новосибирск, 2005. – 371 с.

Nikitin Yu.P., Panin L.E., Voevoda M.M. et al. Atherogenesis issues. – Novosibirsk, 2005. – 371 p.

10. Розанов В.Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 27–41.

Rozanov V.B. Prognostic value of arterial pressure in adolescence (22-year follow-up) // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2006. – N 5. – P. 27–41.

11. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система // М.: Бино, 2005. – 466 с.

Roitberg G.E., Sturynskiy A.V. Internal medicine. Cardiovascular system. – Moscow: Binom, 2005. – 466 p.

12. Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Глушанина О.М. и др. Артериальная гипертония и риск сердечно-сосудистой смертности в городской сибирской популяции // Бюллетень СО РАМН. – № 4 (122). – 2006.

Simonova G.I., Nikitin Yu.P., Glushanina O.M. et al. Arterial hypertension and risk of cardiovascular mortality in an urban Siberian population // Bulletin SB RAMS. – 2006. – № 4 (122). – P. 88–92. (in Russian)

Сведения об авторах

Натяганова Лариса Викторовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: irklara@yandex.ru)

Осипова Елена Владимировна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Долгих Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Колесникова Лариса Романовна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории проблем общественного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Information about the authors

Natyaganova Larisa Viktorovna – candidate of biological science, research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS (Timiryazev str., 16, Irkutsk, 664003)

Osipova Elena Vladimirovna – M.D., chief research officer of the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Dolgikh Vladimir Valentinovich – M.D., professor, deputy director of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS

Kolesnikova Larisa Romanovna – candidate of medical science, junior scientific research officer of the laboratory of public health problems of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS