

РОЛЬ ПРИЗНАКОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ КЛИНИКУ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ОТЯГОЩЕННОСТЬ ФАКТОРАМИ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА В ДИАГНОСТИКЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ

Н.А. Максимович¹, Л.М. Беляева², В.А. Снежицкий¹

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Используя признаки, характеризующие клинику вегетативных расстройств и отягощенность факторами риска атеросклероза с помощью дискриминантного и кластерного анализа (n=240) разработан клинический тест диагностики дисфункции эндотелия. Клинический тест включает 8 признаков-маркеров дисфункции эндотелия: уровень отягощенности факторами риска, наличие атерогенной наследственности, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, избытка массы тела, цефалгий, кардиалгий и исходной симпатикотонии по А.М. Вейну. Точность диагностики дисфункции эндотелия составляет 94,2% (p<0,0001, \square -Уилкса = 0,22). Клинический тест позволяет выделить среди детей с вегетативной дисфункцией группу риска по раннему атерогенно-поражению сосудов и развитию первичной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: дети, вегетативная и эндотелиальная дисфункция, клинические признаки, факторы риска атеросклероза, дискриминантный и кластерный анализ.

Вегетативная дисфункция (ВД) с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы у детей все чаще рассматривается в качестве реальной угрозы развития заболеваний атерогенного характера (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.) [1, 3, 4, 9, 12]. Благодаря разработке современных инструментальных (тест с реактивной гиперемией) скрининговых методических подходов, установлено, что сниженная эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) у взрослых, свидетельствующая о дисфункции эндотелия (ДЭ) сосудов, как правило, сопутствует влиянию на организм многих факторов риска (ФР) атеросклероза [2, 5-7, 17, 19]. Инструментальные методы, применяемые для диагностики нарушений нервного или вегетативного обеспечения сосудистого тонуса в состоянии покоя (кардиоинтервалография, ультразвуковые и реографические методы диагностики) и при выполнении функциональных проб (физическая, ортостатическая и другие) не дают ответа на вопросы, касающиеся состояния эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у детей с ВД [3, 4, 12, 13].

Цель работы: на основе дискриминантного и кластерного анализа установить роль признаков, характеризующих клинику вегетативных расстройств и отягощенность факторами риска атеросклероза в диагностике дисфункции эндотелия у детей.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены у 240 детей обоего пола с ВД в возрасте от 10 до 16 лет, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. По результатам теста с реактивной гиперемией пациенты с вегетативными расстройствами были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли дети с ДЭ (n=112) и во вторую – без ДЭ (n=128). У всех детей с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Для достижения поставленной в работе цели у детей изучены состояния вазоактивных свойств эндотелия сосудов методом реовазографии (реоанализатор 5А-05, Украина) [6, 9], вариабельность сердечного ритма методом кардиоинтервалографии (Поли-Спектр-8, Россия) [3, 4, 9], изменения АД и частоты сердечных сокращений при выполнении киноортостатической пробы в

варианте F. Schellong [3, 9, 13] и после дозированной физической нагрузки № 6 в модификации Н.А. Шалкова [8], а также осуществлена оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза [9, 17]. Оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [9, 15-18]. В качестве основных факторов риска анализировали наличие наследственной отягощенности по сердечно-сосудистой патологии атерогенного генеза у кровных родственников 3-х поколений, наличие повышенного нормального АД, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, атерогенного питания и воздействия стресса. Каждому из ФР была присвоена стандартная система оценки: наличие ФР обозначали «единицей», а отсутствие – «нулем».

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов у всех детей осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией [9, 17, 19] на фоне исследования пульсового кровотока предплечья на реоанализаторе [6]. Увеличение максимального прироста пульсового кровотока в предплечье менее чем на 10% на ранней стадии (до 2-х минут) реактивной гиперемии трактовали как ДЭ или снижение NO-синтазной активности эндотелия.

При помощи опросника А.М. Вейна у всех обследуемых изучен исходный вегетативный тонус [3].

Для решения поставленных в работе задач все дети первой (с ДЭ) и второй (без ДЭ) подгрупп были объединены в общую группу (n=240). После этого к массиву данных был применен метод прямого пошагового дискриминантного анализа всех клинических и инструментальных показателей, полученных при диагностике вегетативных нарушений сосудистого тонуса, а также использован метод (построение дендрограмм по Уорду и метод k-средних) кластерного анализа [11, 14].

Из анализа предварительно были исключены показатели теста с реактивной гиперемией, по значениям которых осуществлено разделение пациентов на подгруппы.

Полученные результаты и их обсуждение

На основе дискриминантного анализа выявлено, что с целью скрининговой диагностики ДЭ приемлем один вариант сочетания признаков, характеризующих исход-

ный вегетативный тонус, индивидуальную отягощенность ФР и клинику ВД (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели, характеризующие исходный вегетативный тонус, клинику вегетативных расстройств и индивидуальную отягощенность факторами риска, вошедшие в модель линейной дискриминантной функции (n=240)

Показатели	□-Уилкса	Парциальная □-Уилкса	р-уровень
Уровень отягощенности ФР	0,261137	0,837614	0,000000
Атерогенная наследственность	0,232597	0,940392	0,000167
Пассивное и/или активное курение	0,219208	0,997833	0,479431
Гиподинамия	0,223396	0,979124	0,027441
Избыток массы тела	0,221377	0,988055	0,096050
Цефалгии	0,228855	0,955766	0,001241
Кардиалгии	0,219719	0,995512	0,308555
Исходная симпатикотония по А.М. Вейну	0,219431	0,996818	0,391422

Установлено, что в данном случае общий процент правильной классификации детей на две подгруппы составляет 94,2% (p<0,001, □-Уилкса = 0,22) и достигается при использовании только 8 наиболее информативных показателей: уровень отягощенности ФР, атерогенная наследственность, пассивное и/или активное курение, гиподинамия, избыток массы тела, цефалгии, кардиалгии и исходная симпатикотония по А.М. Вейну.

В таблице 2 представлены значения коэффициентов уравнения линейной дискриминантной функции показателей, вошедших в модель классификации каждой из подгрупп.

Таблица 2 – Значения коэффициентов уравнения линейной дискриминантной функции для показателей, вошедших в модель правильной классификации каждой из подгрупп (n=240)

Показатели	Подгруппа 1 (с ДЭ, n=112)	Подгруппа 2 (без ДЭ, n=128)
Уровень отягощенности ФР	3,525	0,714
Атерогенная наследственность	4,495	0,340
Пассивное и/или активное курение	-0,178	0,462
Гиподинамия	-0,834	1,241
Избыток массы тела	0,346	0,188
Цефалгии	0,900	0,287
Кардиалгии	0,569	0,380
Исходная симпатикотония по А.М. Вейну	2,363	1,736
Константа	-16,016	-2,501
Процент правильной классификации	99,0%	90,6%

При использовании обнаруженного набора признаков процент правильной классификации остается высоким как для пациентов с ДЭ (99,0%), так и для пациентов без ДЭ (90,6%).

Значения коэффициентов уравнений линейной дискриминантной функции показывают, что наибольший вклад в классификацию (таблица 2) будут вносить следующие показатели: атерогенная наследственность, уровень отягощенности ФР и исходная симпатикотония по А.М. Вейну.

В соответствии с результатами дискриминантного анализа (таблица 2) уравнения линейной дискриминантной функции для расчета клинического показателя ЭЗВД в подгруппах 1 (уравнение 1) и 2 (уравнение 2) будут иметь следующий вид:

Подгруппа 1. Клинический показатель ЭЗВД (усл. ед.) = (3,525 * Уровень отягощенности ФР) + (4,495 * Атерогенная наследственность) + (-0,178 * Пассивное и/или активное курение) + (-0,834 * Гиподинамия) + (1) + (0,346 * Избыток массы тела) + (0,900 * Цефалгии) + (0,569 * Кардиалгии) + (2,363 * Исходная симпатикотония по А.М. Вейну) + (-16,016)

Подгруппа 2. Клинический показатель ЭЗВД (усл. ед.) = (0,714 * Уровень отягощенности ФР) + (0,340 * Атерогенная наследственность) + (0,462 * Пассивное и/или активное курение) + (1,241 * Гиподинамия) + (2) + (0,188 * Избыток массы тела) + (0,287 * Цефалгии) + (0,380 * Кардиалгии) + (1,736 * Исходная симпатикотония по А.М. Вейну) + (-2,501)

Применив уравнение 1 линейной дискриминантной функции для пациентов с ВД, определен диапазон чувствительности клинического теста скрининговой диагностики ДЭ. Для этого использованы клинические примеры пациентов 1-й подгруппы с минимальным или с максимальным уровнем выраженности 8 признаков-маркёров ДЭ. Диапазон чувствительности клинического теста для пациентов с ВД составил от 5,7 условных единиц до 12,7 условных единиц, что в 99,0% случаев обеспечивает корректную диагностику ДЭ. Оценив в условных единицах индивидуальный уровень отягощенности ФР, отсутствие или наличие избытка массы тела, цефалгий, кардиалгий, исходной симпатикотонии по А. М. Вейну и произведя несложные расчеты, можно установить, имеется или отсутствует ДЭ у пациента.

Методы кластерного анализа (построение дендрограмм по Уорду и метод k-средних) подтвердили выявленные при дискриминантном анализе закономерности группирования объектов и признаков на две подгруппы (с ДЭ и без ДЭ). Установлено, что лучшие характеристики имеют данные при выделении 2-х кластеров при группировке пациентов по 8 переменным (выявленным при дискриминантном анализе). Средние значения показателей, по которым выделялись кластеры наблюдений, были сопоставимы со средними значениями клинических подгрупп пациентов с ДЭ и без ДЭ.

С целью определения устойчивости и эффективности построенной модели скрининговой диагностики ДЭ (при использовании 8 показателей) по уровню клинического показателя ЭЗВД проведена оценка ее работоспособности на экзаменационной выборке. Данную выборку составили пациенты с ВД с высоким уровнем ФР (n=66). Сопоставление результатов показателей клинического теста и теста с реактивной гиперемией (эталонный тест) у пациентов с ВД позволило рассчитать чувствительность и специфичность клинического теста при диагностике ДЭ (таблица 3).

Таблица 3 – Таблица сопряженности результатов, полученных при диагностике дисфункции эндотелия сосудов при использовании клинического теста для оценки его чувствительности и специфичности у пациентов с вегетативными расстройствами

Результаты клинического теста у пациентов (n=66)	Результаты теста с реактивной гиперемией у пациентов (n=66)	
	ДЭ присутствует (n=34)	ДЭ отсутствует (n=32)
ДЭ обнаружена (n=33)	истинно положительный результат – 31 пациент	ложно положительный результат – 2 пациента
ДЭ не обнаружена (n=33)	ложно отрицательный результат – 3 пациента	истинно отрицательный результат – 30 пациентов

Чувствительность (Se) клинического теста при диагностике ДЭ составила 91,1%, специфичность (Sp) – 93,8%, прогностическая ценность положительного результата (+PV) – 93,9%, прогностическая ценность отрицательного результата – 9,1% (–PV) и его диагностическая точность – 92,4%.

Работоспособность построенной на когорте из 240 пациентов модели скрининговой диагностики ДЭ подтверждается её сопоставимой эффективностью (94,2%, $p < 0,001$, \square -Уилкса = 0,22) с аналогичной моделью построенной на когорте из 324 пациентов, включавшей детей с ожирением (93,8%, $p < 0,001$, \square -Уилкса = 0,24) [9, 10], что свидетельствует о её воспроизводимости и устойчивости.

Заключение

Результаты дискриминантного и кластерного анализа свидетельствуют, что наиболее значимую роль в диагностике дисфункции эндотелия у детей имеют 8 признаков, характеризующих клинику вегетативных расстройств и отягощенность пациентов факторами риска атеросклероза: наличие высокого уровня факторов риска, атерогенной наследственности, пассивного и/или активного курения, гиподинамии, избытка массы тела, цефалгий, кардиалгий и исходной симпатикотонии по А.М. Вейну.

Разработанный новый клинический тест можно рекомендовать при проведении массовых профилактических осмотров с целью выявления дисфункции эндотелия, как раннего доклинического признака «атеросклероза» у детей и подростков.

Список использованной литературы

1. Александров, А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков / А.А. Александров, В.Б. Розанов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 2. – С. 16-20.
2. Балахонова, Т.В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гипертонической болезнью / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанов // Тер. архив. – 1998. – № 4. – С. 15-19.
3. Белоконов, Н.А. Болезни сердца и сосудов у детей / Н.А. Белоконов, М.Б. Кубергер // Руководство для врачей в 2-х т., Т.1. – М.: Медицина, 1987. – 447 с.
4. Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л.М. Беляева. – Мн.: «Белорусская наука» – 2006. – 162с.

5. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – №3. – С. 202-208.
6. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Н.Е. Максимович // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19с.
7. Затеишикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А.А. Затеишикова, Д.А. Затеишиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68-80.
8. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – Москва, Медицина, 1985. – 432 с.
9. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы / Н.А. Максимович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.
10. Максимович, Н.А. Современные подходы к скрининговой диагностике дисфункции эндотелия у детей с вегетативными расстройствами: результаты дискриминантного и кластерного анализа / Н.А. Максимович // Профилактическая медицина. – 2011. – Том 14. – № 5. – С. 27-29.
11. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: «МедиаСфера», 2002. – 312с.
12. Сидоренко, Г.И. Инструментальные методы исследования в кардиологии: Руководство / Г.И. Сидоренко. – Минск, 1994. – 272 с.
13. Снежицкий, В.А. Дисфункция синусового узла: электрофизиологическая характеристика, классификация и диагностика / В.А. Снежицкий. – Гродно, 2006. – 215 с.
14. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва: «МедиаСфера», 1998. – 347с.
15. Belay, B. Pediatric precursors of adult atherosclerosis / B. Belay, P. Belamarich, A.D. Racine // Pediatr. Rev. – 2004. – V. 25(1). – P. 4-16.
16. Berenson, G.S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study / G.S. Berenson, S.R. Srinivasan, W. Bao et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 1650-1656.
17. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V.340. – P.1111-1115.
18. Van Horn, L. Prevention of coronary artery disease is a pediatric problem / L. Van Horn, P. Greenland // JAMA. – 1997. – V. 278. – P. 1779-1780.
19. Vogel, R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation / R.A. Vogel // Am. J. Card. – 2001. – V. 88. – № 2A, – P. 31-34.

The role of the signs of the vegetative asthenia symptoms and the risk factors of atherosclerosis in endothelium dysfunction diagnostics in children

N.A. Maksimovich¹, L.M. Belyaeva², V.A. Snezhytski¹

¹ EE «Grodno State Medical University»

² The Belarusian medical academy of postgraduate education

The clinical method of the endothelium dysfunction diagnostics was developed as a result of the discriminant and cluster analysis of the signs of the vegetative dysfunction and the level of risk factors of atherosclerosis (n=240.) This clinical method includes 8 markers of endothelium dysfunction: the level of risk factors of atherosclerosis, atherogenic heredity, passive and active smoking, hypodynamia, overweight, cephalgias, cardialgias, and sympathicotonia by Wein A.M). The accuracy of diagnostics of endothelium dysfunction is 94.2 % (p<0.0001, Wilks' Lambda = 0.24). The clinical method allows to determine the group of risk for early atherogenic damages of the vessels and development of the primary arterial hypertension among the children with vegetative dysfunction.

Key words: children, vegetative and endothelial dysfunction, clinical markers, risk factors of atherosclerosis, discriminant and cluster analysis.

Поступила 30.05.2012