

УДК: 616.839-008-053.6:611.018.74

ДИАГНОСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В РАСПОЗНАВАНИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

Н.А. Максимович, к.м.н., доцент; В.А. Снежицкий, д.м.н., профессор
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

При кластерном анализе массива данных всей когорты больных с ВД ($n=324$) обнаружен вариант сочетания минимального количества (8) признаков-маркеров ДЭ (уровеньотягощенности ФР, атерогенная наследственность, головные боли, исходная симпатикотония по А.М. Вейну, боли в области сердца, пассивное и активное курение, гиподинамия и ожирение), позволяющий при общем проценте 93,8% ($p<0,0001$, λ -Уилкса = 0,24 – данные дискриминантного анализа) осуществить правильную классификацию обследованных детей и подростков на 2 группы: больных с ДЭ (1 группа) и без ДЭ (2 группа).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, вегетативные расстройства, дети, кластерный анализ/

During the cluster analysis of the parameters of the entire cohort of patients with vegetative dysfunction ($n=324$) the variant of the optimal combination of the minimal quantity (8) of the markers of endothelium dysfunction (level of the risk factors of atherosclerosis, atherogenic heredity, headaches, initial sympathicotonia by A.M. Vein, cardialgias, passive and active smoking, hypodynamia and obesity) has been determined which allows to correctly subdivide the investigated children and adolescents in common percentage of 93.8% ($p<0,0001$, Wilk's $\lambda = 0.24$ – by cluster analysis) into 2 groups: persons with endothelium dysfunction (1st group) and those without endothelium dysfunction (2nd group).

Kew words: endothelium dysfunction, vegetative disturbances, children, cluster analysis.

Введение

Предупреждение заболеваний взрослых, начиная с детского возраста, одно из важнейших достижений медицинской науки последних десятилетий [4]. Методические подходы к диагностике НО-зависимой вазоактивной дисфункции эндотелия (ДЭ) пока не получили должного применения в реабилитации детей с вегетативными расстройствами [3, 12], отягощенных факторами риска (ФР) атеросклероза и артериальной гипертензии [6, 7].

Вместе с тем, уже ни у кого не вызывает сомнения, что разработанные в последнее время неинвазивные инструментальные методы диагностики ДЭ позволяют объективно оценить степень патогенного воздействия ФР на организм детей и делают процесс их реабилитации управляемым [3, 9, 12].

Широко применяемые при вегетативной дисфункции (ВД) у детей современные инструментальные методы исследования, являющиеся «золотым стандартом» диагностики нарушений преимущественно нервного или вегетативного обеспечения сосудистого тонуса, не позволяют оценить состояние эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов [1, 2].

С учетом результатов, обосновывающих роль ДЭ в дисрегуляции тонуса сосудов при ВД [6, 7], задачей настоящего исследования была разработка клинического метода диагностики ДЭ у детей с расстройствами вегетативной нервной системы, так как ВД, как и ДЭ у детей, на современном этапе все чаще рассматривается как первая ступень ранних форм заболеваний атерогенного характера [1, 2, 6, 7].

С этой целью в данной работе проведен дискриминантный и кластерный анализ всей совокупности клинических и инструментальных данных, изученных у детей с ВД. По результатам кластерного анализа предполагается установить клинко-диагностическую информативность теста с реактивной гиперемией и других традиционных показателей, применяемых в диагностике ВД для разграничения всей обследованной популяции детей с вегетативными расстройствами на пациентов с ВД, имеющих ДЭ (поражение сосуда как органа-мишени) и не имеющих ДЭ. Подобных исследований в литературе не обнаружено.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены у 324 детей с ВД обоого пола в возрасте от 8 до 17 лет с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы (общая группа). Первую группу составили дети и подростки с ВД, не имеющие ДЭ (без ДЭ, $n=171$), а вторую – с дисфункцией эндотелия (с ДЭ, $n=153$). Все обследуемые дети и подростки находились на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У всех пациентов была осуществлена оценка физического развития и для верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

Для достижения поставленной цели у детей и подростков исследовано состояние вазоактивных свойств эндотелия сосудов методом реовазографии (реоанализатор 5А-05, Украина) [3, 12], вариабельность сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии (КИГ) (Поли-Спектр-8, Россия) [1, 2], измерены артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) при выполнении клиноортостатической пробы (КОП) в варианте F. Schellong и после дозированной физической нагрузки №6 (ДФН) в модификации Н.А. Шалкова [1, 5], а также осуществлена оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза [11, 12].

Оценку уровня отягощенности ФР атеросклероза осуществляли объективными методами (определение уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [11, 12]. В качестве основных факторов риска ДЭ 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». Благодаря данному подходу установлен относительный индивидуальный уровень отягощенности ФР каждого испытуемого в единицах (от «0» до «6» условных единиц). Уровень отягощенности 5-6 ФР считали высоким или максималь-

ным. Оценку функционального состояния эндотелия сосудов у всех детей и подростков осуществляли путем выполнения теста с реактивной гиперемией [3, 12] на фоне исследования пульсового кровотока (ПК) предплечья, а также его максимального прироста ($\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$) [3] на реанализаторе. Увеличение $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ 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 в покое изучен исходный вегетативный тонус (ИВТ) [1].

Методом КИГ путем анализа ВСР также осуществлялась оценка ИВТ в покое и вегетативной реактивности ВР на ортостаз [1, 2]. Для оценки ИВТ и ВР по кардиоинтервалограммам использовали следующие показатели: моду (Мо), амплитуду моды (АМо), вариационный размах (ΔX), индекс напряжения в покое (ИН-1, усл. ед., рассчитываемый как отношение АМо к произведению ΔX в покое с суммой двух значений показателя Мо), индекс напряжения в ортостазе стоя (ИН-2, усл. ед., рассчитываемый как и ИН-1 с использованием значений аналогичных показателей кардиоинтервалограммы в ортостазе), а также индекс Р.М. Баевского (определение типа ВР, рассчитываемый как отношение ИН-2 к ИН-1. ВО гемодинамики при ортостазе оценивали при выполнении КОП в варианте F. Schellong или пробы Мартина [1]. По характеру изменения АД и ЧСС у обследуемых после выполнения пробы с физической нагрузкой в модификации Н.А. Шалкова № 6 [5] диагностировали гипотонический, нормотонический и гипертонический типы ответа, а также замедленный (позже 5 минут) тип восстановления показателей гемодинамики после физической нагрузки.

Для достижения поставленной цели все дети и подростки первой (без ДЭ) и второй (с ДЭ) подгрупп были объединены в общую группу ($n=324$). После этого к массиву данных был применен метод прямого пошагового дискриминантного и кластерного анализа всех клинических и инструментальных показателей, полученных при диагностике вегетативных нарушений сосудистого тонуса [8, 10]. В данном случае из дискриминантного и кластерного анализа были исключены показатели теста с реактивной гиперемией, по значениям которых и было осуществлено разделение пациентов на группы.

Результаты и их обсуждение

На основе значений $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в тесте с реактивной гиперемией при помощи дискриминантного анализа было проведено разделение пациентов с ВД ($n=324$) на 2 группы – имеющих ДЭ и не имеющих ДЭ. Обнаружено, что с целью скринингового отбора детей с ДЭ приемлем один вариант сочетания признаков, характеризующих исходный вегетативный тонус, индивидуальную отягощенность ФР и клинику ВД.

Установлено, что в данном случае общий процент правильной классификации пациентов на две группы составляет 93,8% ($p < 0,0001$, λ -Уилкса = 0,24) и достигается при использовании только 8 наиболее информативных показателей: уровень отягощенности ФР, атерогенная наследственность, цефалгии, исходная симпатикотония по А.М. Вейну, гиподинамия, пассивное и/или активное курение, ожирение и кардиалгии.

С целью подтверждения или опровержения выявленных при дискриминантном анализе закономерностей группирования объектов и признаков на две группы (с ДЭ и без ДЭ) использованы методы иерархического агломеративного анализа (построение дендрограмм по методу Уорда) и метод k-средних.

На рисунке 1 представлена дендрограмма показателей, характеризующих индивидуальную отягощенность ФР, исходный вегетативный тонус, клинику вегетативных расстройств (таблицы 1 и 2), которые вошли в модель уравнений линейной дискриминантной функции дискриминантного анализа при группировании объектов на две группы (с ДЭ и без ДЭ).

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, распределение ветвей дерева исследованных признаков состоит из 2-х основных кластеров: 1-й кластер включает переменные, характеризующие исходную симпатикотонию и наличие кардиалгий, а 2-й кластер объединяет большую часть переменных, свидетельствующих о наличии ожирения, цефалгий, активного и пассивного курения, гиподинамии, атерогенной наследственности и сочетанной отягощенности ФР атеросклероза.

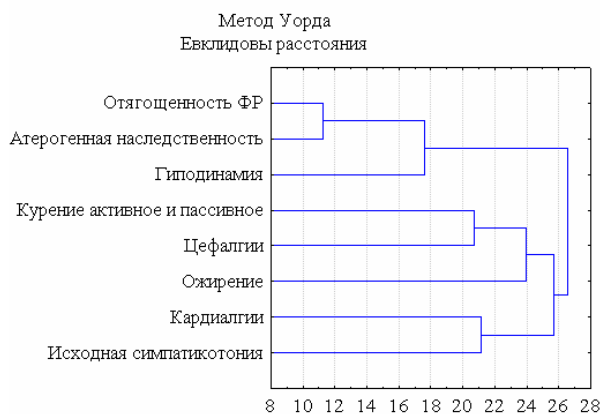


Рисунок 1 – Дендрограммы наиболее информативных переменных, которые вошли в модель уравнений ЛДФ дискриминантного анализа при классификации объектов на группы с ДЭ и без ДЭ

На рисунке 2 представлен график зависимости между числом кластеров и величиной коэффициента слияния, который демонстрирует «скачок» коэффициента слияния на уровне второго шага в точке завершения 2-го кластера.

В дальнейшем динамика зависимости между величиной коэффициента слияния от третьего до восьмого шага носит относительно плавный характер, описывая индивидуальную значимость переменных, формирующих второй кластер. Следовательно, для обеспечения эффективной классификации объектов на два кластера (группы) требуется использование большинства обозначенных выше переменных.

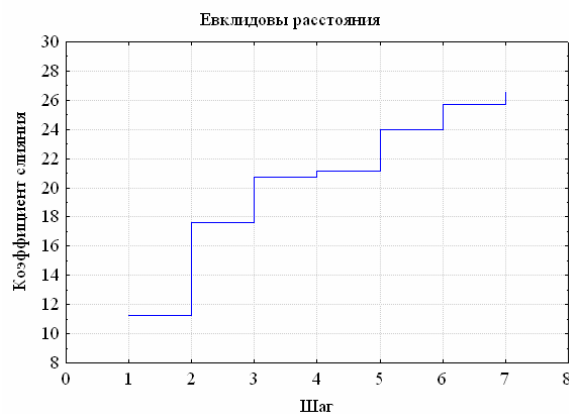


Рисунок 2 – График зависимости между числом кластеров и величиной коэффициента слияния

Использованные переменные обеспечивают лучший вариант графика зависимости между числом кластеров и величиной коэффициента слияния по сравнению с другими исследуемыми комбинациями признаков различных диагностических методов исследования.

Метод *k-средних* кластерного анализа применялся для осуществления классификации случаев наблюдений. На основании проведенного дискриминатного анализа эмпирическим путем было установлено, что лучшие характеристики имеют данные при выделении 2-х кластеров при группировке пациентов по 8 переменным.

В таблице 1 представлены данные средних значений показателей, по которым выделялись кластеры наблюдений.

Таблица 1 – Данные средних значений показателей, по которым выделялись кластеры наблюдений

Показатели	Кластер 1	Кластер 2
Уровень отягощенности ФР, усл.ед.	1,93	5,28
Атерогенная наследственность, усл.ед.	0,24	0,92
Пассивное и/или активное курение, усл.ед.	0,32	0,81
Гиподинамия, усл.ед.	0,47	0,96
Ожирение, усл.ед.	0,17	0,39
Цефалгии, усл.ед.	0,82	3,22
Кардиалгии, усл.ед.	1,13	2,28
Исходная симпатикотония по А.М. Вейну, усл.ед.	0,44	0,90

Как видно, средние значения переменных, характеризующих кластеры (таблица 1) сопоставимы со средними значениями 1-й и 2-й клинических групп больных (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты средних значений показателей, вошедших в модель правильной классификации каждой из групп дискриминатного анализа, по которым выделялись кластеры наблюдений

Показатели	Группа 1 (без ДЭ, n=171)	Группа 2 (с ДЭ, n=153)
Уровень отягощенности ФР, усл.ед.	1,76	5,05
Атерогенная наследственность, усл.ед.	0,17	0,91
Пассивное и/или активное курение, усл.ед.	0,33	0,73
Гиподинамия, усл.ед.	0,45	0,92
Ожирение, усл.ед.	0,16	0,37
Цефалгии, усл.ед.	1,11	2,65
Кардиалгии, усл.ед.	1,21	2,05
Исходная симпатикотония по А.М. Вейну, усл.ед.	0,42	0,87

В таблице 3 представлены данные регрессионного анализа (ANOVA) показателей, изучавшихся при кластерном анализе. Как видно из представленных в таблице 3 данных, все показатели имеют статистически значимые связи с 2-мя выделенными кластерами (классификация случаев наблюдений).

Таким образом, при кластерном анализе массива данных всей когорты пациентов с ВД (n=324) обнаружен вариант оптимального сочетания минимального количества (8) признаков-маркеров ДЭ (исходная симпатикотония по А.М. Вейну, общий уровень индивидуальной отягощенности ФР, атерогенная наследственность, ожирение, гиподинамия, кардиалгии, цефалгии, пассивное и/или активное курение), позволяющий осуществить пра-

Таблица 3 – Данные регрессионного анализа (ANOVA) показателей, изучавшихся при кластерном анализе

Показатели	Критерий F	p-уровень
Уровень отягощенности ФР, усл.ед.	579,44	<0,0001
Атерогенная наследственность, усл.ед.	264,11	<0,0001
Цефалгии, усл.ед.	256,28	<0,0001
Гиподинамия, усл.ед.	118,59	<0,0001
Пассивное и/или активное курение, усл.ед.	98,05	<0,0001
Исходная симпатикотония по А.М. Вейну, усл.ед.	91,71	<0,0001
Кардиалгии, усл.ед.	48,60	<0,0001
Ожирение, усл.ед.	20,89	<0,0001

вильную классификацию обследованных детей на 2 группы. Следовательно, сочетание данных показателей и клинических признаков можно рекомендовать при скрининговой рандомизации обследуемых пациентов с ВД на две группы (с ДЭ и без ДЭ) при проведении массовых профилактических осмотров.

Литература

- Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей / Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергер // Руководство для врачей в 2-х т., Т.1. – М.: Медицина, 1987. – С. 14-121.
- Беляева, Л.М. Артериальные гипертензии у детей и подростков / Л.М. Беляева – Мн.: «Белорусская наука» – 2006. – С. 7-80.
- 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. – 19 с.
- Денисова, Д. В. Классические факторы риска ИБС у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды / Д.В. Денисова, Л.Г. Завьялова // 40 Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4 (122). – С. 23–34.
- Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов. – Москва, Медицина, 1985. – С. 169-171.
- Максимович, Н.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе высокого нормального артериального давления и клинических признаков вегетативных расстройств у детей с различным уровнем факторов риска / Н.А. Максимович // Медицинский журнал – 2009в, № 1. – С. 16–21.
- Максимович, Н.А. Роль факторов риска, эндотелия и гемодинамики в этиопатогенезе предгипертензии у детей с вегетативной дисфункцией / Н.А. Максимович // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 57 – 65.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: «МедиаСфера», 2002. – С. 202-207.
- Сидоренко, Г.И. Инструментальные методы исследования в кардиологии: Руководство / Г.И. Сидоренко. – Минск, 1994. – 272 с.
- Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва, 1998. – С. 287-312.
- 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.
- Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V.340. – P.1111-1115.

Поступила 31.05.10