

ПОИСК ИНФОРМАТИВНЫХ ПРИЗНАКОВ ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

*Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии
Кубанского государственного медицинского университета*

Проблема ишемического и, в особенности, реперфузионного синдрома сохраняет свою актуальность не одно десятилетие, однако, несмотря на обилие информации, меры его профилактики и лечения до сих пор не определены.

Необходимость изучения данной патологии связана с тем, что с нею сталкиваются во многих областях медицины, в первую очередь в реконструктивной сосудистой хирургии, где реперфузионный синдром является программируемым и неотъемлемым состоянием после радикально выполненных хирургических вмешательств у пациентов с высокой степенью ишемии конечностей [3].

Известно, что патофизиологические изменения в организме млекопитающих при развитии синдрома ишемии-реперфузии главным образом отражают повреждающее действие свободных радикалов при нарушении микроциркуляции. Однако, как и всякий биологический процесс, патогенез синдрома ишемии-реперфузии многогранен и не ограничивается одним или несколькими механизмами. Поэтому представляется оправданным проведение всестороннего анализа данных с целью получения интегральных характеристик патологического процесса и механизмов реконвалесценции.

Целью работы явилась интегральная оценка функционирования различных звеньев системы гомеостаза при острой ишемии конечности.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 44 половозрелых беспородных собаках-самцах массой 15–18 кг с моделью 4-часовой острой ишемии задней конечности.

Модель синдрома острой ишемии создавали [5] путем наложения турникета на выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета.

Парциальное напряжение кислорода (pO_2 , мм рт. ст.) определяли в скелетных мышцах бедра и голени ишемизированной конечности методом игольчатой полярографии с помощью микроэлектрода типа Clark. Для оценки процессов пероксидации липидов определяли первичные (ИДС и ДК), вторичные (ТК, ОДК, МДА) и конечные продукты перекисного окисления липидов (ШО) плазмы и эритроцитов (2).

Содержание вазоактивных эйкозаноидов (тромбоксана B_2 (TxB_2) пг/мл, 6-кето-простациклина $F_{1\alpha}$ (6-keto-Pg $F_{1\alpha}$) пг/мл, простагландин E_2 (PGE_2) пг/мл), лейкотриенов (ЛТ) $C_4/D_4/E_4$ пг/мл и эндотелина-1 фмоль/

мл определяли иммуноферментным методом модификации ELISA на наборах фирмы «Amersham International» (США). Забор крови для анализов осуществляли дистальнее места наложения турникета на сосудистый пучок в нижней трети бедра ишемизированной конечности.

Для обеспечения возможности адекватного проведения множественных сравнений все результаты исследования были обработаны методом дисперсионного анализа, устойчивого к умеренным отклонениям распределений признаков от нормального (Гауссова) распределения [1, 4].

Для изучения закономерностей функционирования системы гомеостаза и построения интегральных критериев оценки динамики патологического процесса был использован один из методов факторного анализа – метод главных компонент (ГК). В терминах факторного анализа пространство признаков является многомерным (n-мерным), где n – число исходных признаков, взятых для исследования. Каждый объект исследования в каждый момент времени представляется точкой в этом пространстве. Одной из характеристик признакового пространства является существенная неортогональность, обусловленная достоверной корреляцией некоторых признаков. В этом случае оси признакового пространства оказываются сильно сближенными. В рамках метода ГК-факторного анализа производят построение новой системы координат, в которой ГК являются линейной комбинацией исходных признаков и образуют новые координатные оси. Максимально возможное количество ГК равно числу исходных признаков факторного анализа. Первая ГК проходит вдоль наиболее длинной оси облака данных в признаковом пространстве, выбирая максимум всей изменчивости. В многомерном пространстве все ГК ортогональны друг к другу, причем каждая последующая ГК выбирает максимум оставшейся изменчивости. С ростом порядкового номера ГК уменьшается ее информационная нагрузка, что имеет свое отражение в величине собственного значения фактора, которая показывает, во сколько раз информативность ГК больше, чем средняя информативность показателя исходных данных. Обычно исследованию подвергают только те ГК, которые обладают собственным значением, большим 1,0, т. е. так называемые «большие» ГК. Для выявления содержательной интерпретации ГК использован метод вращения факторов, максимизирующий дисперсию и, соответственно, улучшающий качество разделения различных групп объектов в факторном пространстве – Varimax row.

При использовании факторного анализа решались следующие задачи:

- выделение «больших» ГК,
- их содержательная интерпретация,
- изучение величины ГК у интактных животных и при 4-часовой ишемии.

При проведении факторного анализа было учтено 13 показателей (таблица).

В результате было выделено 4 «больших» ГК.

Факторные нагрузки, указанные в ячейках таблицы, являются коэффициентами корреляции между соответствующими исходными признаками и главными компонентами. Физиологический смысл главной компоненты определяется теми исходными признаками, факторные нагрузки которых на данную ГК больше 0,7 по модулю.

Представленные в таблице результаты свидетельствуют о том, что первые 5 ГК объясняют около 4/5 всей изменчивости исходных данных, что позволяет говорить об адекватности описания их структуры.

При анализе таблицы можно отметить, что на ГК-1 оказывают влияние признаки, отражающие состояние тканевой гипоксии – pO_2 голени и pO_2 бедра, а также некоторые из вазоактивных метаболитов – $ТхВ_2$, ЭТ-1 и ЛТ $C_4/D_4/E_4$. Такой состав влияющих на ГК-1 первичных признаков можно трактовать как выраженную их взаимную сопряженность в патогенетическом процессе развития ишемического синдрома. В свете патофизиологического понимания сущности ишемического синдрома ГК-1 можно назвать «ишемическим» фактором. Его величина прямо зависит от степени гипоксии в мышцах ишемизированной конечности и динамики изменения концентрации вазоконстрикторов.

Поскольку ГК являются новыми искусственно построенными признаками, имеет смысл рассмотреть их динамику в процессе развития ишемического синдрома. У животных с 4-часовой ишемией величина ГК-1 (рис. 1) составляет $0,51 \pm 0,19$ ед., что достоверно превышает величину данного показателя у животных групп сравнения – $0,79 \pm 0,18$ ед. ($p < 0,001$).

Следующей по информативности является компонента ГК-2, на величину которой оказывает влияние

главным образом концентрация вазодилататоров – 6-keto-Pg $F_{1\alpha}$ и Pg E_2 (рис. 2). Исходя из этого ГК-2 можно назвать «вазодилиатирующим» фактором.

У животных с 4-часовой ишемией величина ГК-2 составляет $0,03 \pm 0,10$ ед., что достоверно превышает величину данного показателя у интактных животных – $0,49 \pm 0,13$ ед. ($p < 0,01$). Это является отражением изменения концентрации вазоактивных метаболитов в сыворотке крови у животных с 4-часовой ишемией.

На величину ГК-3 в наибольшей степени оказывают влияние показатели первичных продуктов ПОЛ, отражающие степень интенсификации реакций свободнорадикального окисления при 4-часовой ишемии (рис. 3). В связи с этим ГК-3 можно назвать «свободнорадикальным» фактором. У интактных животных его величина составляет $0,80 \pm 0,16$ ед., а у животных с 4-часовой ишемией – $0,05 \pm 0,27$ ед. ($p < 0,001$).

Последняя из «больших» главных компонент – ГК-4 может быть названа «интоксикационным» фактором, поскольку на ее величину оказывает воздействие концентрация вторичных продуктов ПОЛ, которые, как известно, являются интоксикационными маркерами. Значительно меньшее влияние на этот фактор оказывает еще один признак (ШО), факторная нагрузка которого составляет 0,69.

Как видно из рисунка 4, при развитии 4-часовой ишемии конечности величина интоксикационного фактора составляет $0,30 \pm 0,24$ ед., в то время как у интактных животных – $0,43 \pm 0,20$ ед. ($p < 0,05$).

Представленные данные позволяют говорить о том, что наиболее информативными при развитии 4-часовой ишемии конечности являются признаки, оказывающие достоверное влияние на первые две главные компоненты. Поскольку аппарат факторного анализа при построении очередной ГК выявляет направление максимального разброса точек, но не разницу между группами, то для выявления информативных признаков, кроме того, необходимо провести статистическое сравнение (t-критерий Стьюдента или дисперсионный анализ) величины соответствующих ГК в исследуемых группах. В дополнение

Величины факторных нагрузок на первые четыре главные компоненты при анализе животных с 4-часовой ишемией и интактных животных

Признаки \ ГК №	1	2	3	4
1. pO_2 голени	-0,86	-0,13	-0,24	-0,05
2. pO_2 бедра	-0,86	0,21	0,12	0,30
3. $ТхВ_2$	0,83	0,22	0,22	0,29
4. ЭТ-1	0,79	-0,03	0,13	0,02
5. ЛТ $C_4/D_4/E_4$	0,70		-0,01	-0,09
6. 6-keto-Pg $F_{1\alpha}$	0,07	0,95	0,00	0,11
7. Pg E_2	-0,06	0,89	0,00	0,02
8. ИДС	0,05	-0,14	0,83	-0,15
9. ДК	0,10	-0,11	0,85	0,05
10. МДА	-0,23	0,06	0,15	0,87
11. ОДК	0,00	0,09	-0,14	0,81
12. ТК	0,13	-0,13	0,51	0,76
13. ШО	-0,17	0,18	0,54	0,68
Собственные значения	6,08	3,76	2,75	1,04
Накопленный % объясненной дисперсии	35,75	57,85	74,01	80,11

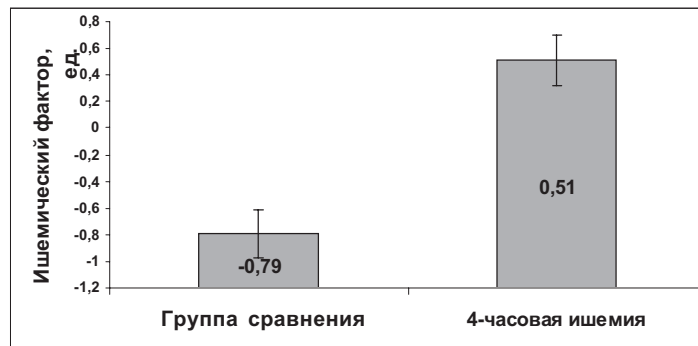


Рисунок 1. Динамика изменения ишемического фактора при 4-часовой ишемии

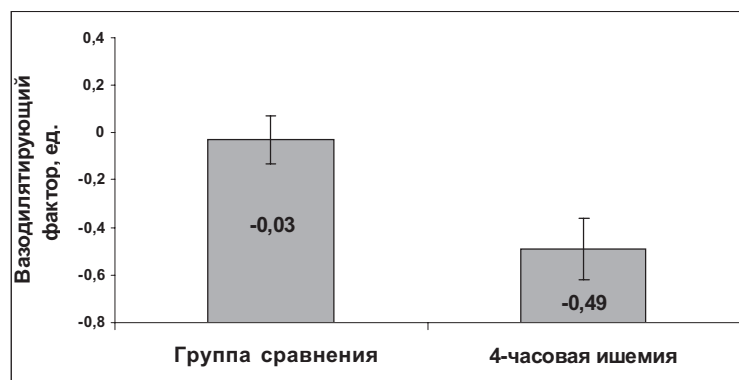


Рисунок 2. Динамика изменения вазодилирующего фактора при 4-часовой ишемии

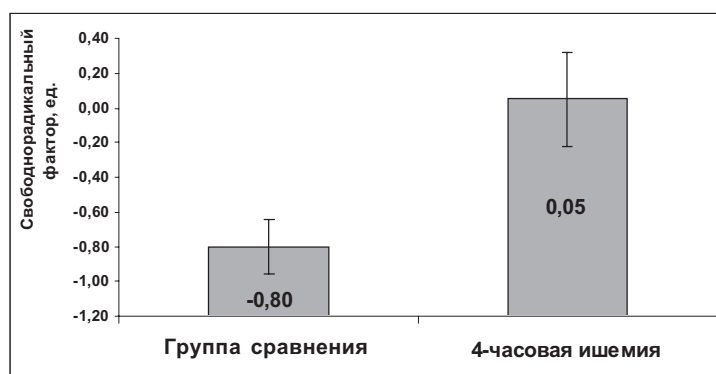


Рисунок 3. Динамика изменения свободнорадикального фактора при 4-часовой ишемии

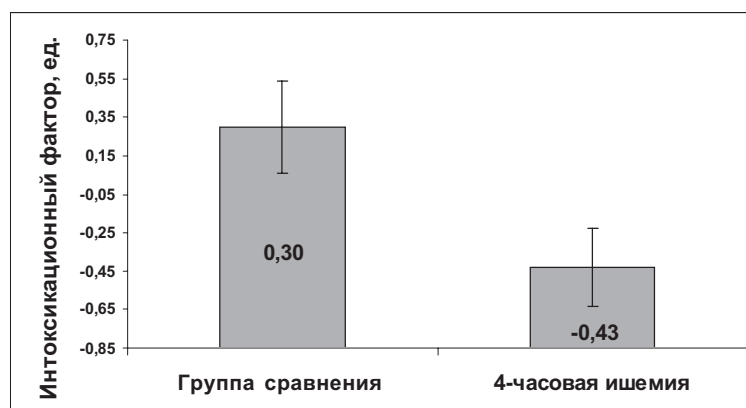


Рисунок 4. Динамика изменения интоксикационного фактора при 4-часовой ишемии

к сказанному необходимо отметить, что наиболее информативные признаки оказывают влияние на ГК с меньшим порядковым номером и информативность прямо пропорциональна факторной нагрузке.

Таким образом, наиболее информативными признаками при развитии 4-часовой ишемии в порядке уменьшения являются: pO_2 голени, pO_2 бедра, и вазоактивные метаболиты – TxB_2 , $ET-1$, $LT C_4/D_4/E_4$, 6-keto-Pg $F_{1\alpha}$, PGE_2 , которые в сумме объясняют около 60% всей изменчивости экспериментальных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: Беларусь, 2000. 495 с.
3. Кузнецов М. Р., Кошкин В. М., Комов К. В. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. Т.12, № 1. С. 133–142.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа. 1994. 352 с.

5. Пасечников В. Д., Тацый Ю. П., Ивашкин В. Т. и соавт. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1996. № 3. С. 66–69.

**V. I. SERGIENKO,
V. I. ONOPRIEV, E. A. PETROSJAN,
I. M. LAJPANOV, L. V. GORBOV**

SEARCH OF INFORMATIVE ATTRIBUTES AT A SYNDROME OF AN ISCHEMIA OF THE MEMBER WITH APPLICATION OF THE FACTORIAL ANALYSIS

On 44 dogs with application of methods factorial analysis it is shown, that the most informative attributes at development of a 4-hour ischemia by way of reduction are: hip's pO_2 , and vasoactive metabolites - thromboxane B_2 , endothelin -1 total fraction of leukotriene $C_4/D_4/E_4$, prostacyclin Flot and prostaglandin E_2 .

**В. И. СЕРГИЕНКО, В. И. ОНОПРИЕВ,
Э. А. ПЕТРОСЯН, Х. И.-Х. М. ЛАЙПАНОВ, Л. В. ГОРБОВ**

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО КРИТЕРИЯ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

*Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии
Кубанского государственного медицинского университета*

Повреждения, вызванные ишемией-реперфузией, являются комплексными, часто встречающимися в практике врачей разных специальностей [4]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с ишемией нижних конечностей диктуют настоятельную необходимость совершенствования методов лечения этой патологии.

В развитии синдрома ишемии-реперфузии скелетных мышц принимают участие молекулярные механизмы, в круг которых включены генерация свободных радикалов кислорода, реакция эндогенных антиоксидантов, высвобождение медиаторов воспаления, обеспечивающих системный ответ [11].

Для коррекции нарушенного метаболизма при синдроме ишемии-реперфузии скелетных мышц используют, в частности, гемокарбоперфузию на углеродистых сорбентах.

Возможным путем повышения эффективности гемокарбоперфузии является модификация гемосорбентов, позволяющая целенаправленно влиять на их физико-химические свойства, изменяя химический характер поверхности и (или) придавая сорбентам ряд дополнительных свойств [9, 10].

Целью настоящего исследования являлась ин-

тегральная оценка эффективности применения гемокарбоперфузии на модифицированном натрия гипохлоритом гемосорбенте СКН-1К для лечения синдрома ишемии-реперфузии конечности.

Для комплексной всесторонней оценки эффективности применения гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте при синдроме ишемии-реперфузии конечности нами применен многомерный статистический анализ.

Преимуществом многомерных методов анализа является возможность объединить в одном или нескольких показателях динамику многих первичных данных, изучаемых в рамках всего исследования.

Патофизиологическое обоснование применения тех или иных методов лечения зачастую проводится с использованием интегральных критериев, позволяющих объективно оценить функциональное состояние больных и динамику заболевания. Учитывая обилие противоречивых литературных данных по данному вопросу [2, 6], разработка комплексного подхода к оценке эффективности применения модифицированных гемосорбентов для лечения синдрома ишемии-реперфузии является актуальной проблемой.