

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

ПЕТУХОВ И.В.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПКС*

Резюме. У 184 здоровых человека были изучены показатели деформируемости эритроцитов, клинический и биохимические анализы крови, данные инструментальных методов исследования. 108 человек вошли в основную группу и 76 человек - в контрольную. В процессе 6-летнего наблюдения у 14 человек основной группы была выявлена артериальная гипертензия. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа создана модель прогноза развития артериальной гипертензии у здоровых людей, включающая показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови, уровень диастолического артериального давления, скорость оседания эритроцитов и наследственный фактор. Информационная значимость модели 73%, чувствительность 78,6%, специфичность 95,3%.

Ключевые слова: деформируемость эритроцитов, артериальная гипертензия, прогноз.

Abstract. The indices of red cell deformability, clinical and biochemical blood analyses and also the results of instrumental methods of investigation were studied in 184 healthy people. 108 persons were included in the basic group and 76 in the control one. Within 6 years of observation arterial hypertension was revealed in 14 persons comprising the basic group. With the help of stepwise regression and multiple regression analysis a model of arterial hypertension development prognosis in healthy persons was created. The model includes the results of red cell deformability in plasma, the level of diastolic blood pressure, erythrocyte sedimentation rate and also hereditary factor. The information importance of this model is 73%, its sensitivity is 78,6%, its specificity is 95,3%.

Выработка критериев прогноза развития различных заболеваний является актуальной проблемой современной медицины [14, 15]. Определение групп людей, у которых риск формирования патологии сердечно – сосудистой системы выше, может позволить обосновать выполнение целого ряда профилактических мероприятий [7]. Следует отметить, что именно профилактические мероприятия существенно эффективнее и дешевле, нежели лечение уже сформировавшегося заболевания.

В развитии сердечно–сосудистых заболеваний значительную роль играют расстройства микроциркуляции. Они возникают на ранних стадиях, активно прогрессируют в последующем и ве-

дут к поражению органов – мишеней [9, 10, 12, 13]. Важнейшим фактором, определяющим состояние микроциркуляции, являются реологические свойства крови. Следует отметить, что эритроциты, будучи наиболее многочисленной фракцией клеточных элементов крови (составляют около 45% ее объема), являются основным фактором, определяющим ее реологию [2, 3, 6, 8, 11].

Важнейшим показателем функционального состояния эритроцитов является их деформируемость, т.е. способность их изменять свою форму [11, 16]. Жесткие, плохо поддающиеся деформации эритроциты не только блокируют микроциркуляторное русло, но и повреждают интиму сосудов, особенно крупных артерий, где скорость кровотока достаточно высока [13].

Исходя из вышеизложенного, рационально предположить, что именно нарушения микроциркуляции могут быть использованы в качестве ран-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПКС - Петухов И.В.

них критериев выделения групп пациентов с высоким риском развития патологии сердечно-сосудистой системы. Однако до настоящего времени не определены показатели микроциркуляции и их критические значения, которые были бы достоверно ассоциированы с повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Целью нашего исследования было определение значения расстройств деформируемости эритроцитов в формировании поражений сердечно-сосудистой системы у взрослых людей, признанных здоровыми на основании традиционного клинического обследования.

Методы

Для проведения исследования были отобраны 184 добровольца. Обследование включало: сбор анамнеза (отсутствие жалоб и хронических заболеваний), физикальное обследование, ЭКГ, велоэргометрию, эхокардиоскопию, ЦГД, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, глюкоза, билирубин, трансаминазы, холестерин, общий белок, натрий, калий).

Деформируемость эритроцитов в плазме крови, деформируемость отмытых эритроцитов и вязкость плазмы крови определяли по времени их прохождения по пористым фильтрам [4].

В основную группу вошли 108 человек, мужчин - 67, женщин - 41, средний возраст $48,06 \pm 0,9$ года. В контрольную группу вошли 76 человек, отобранных случайным методом, мужчин - 45, женщин - 31, средний возраст $48,32 \pm 0,8$ года.

Через 5 – 8 лет (средний срок наблюдения составил $6,4 \pm 0,2$ года) лица, включенные в исследование, были обследованы повторно. Регистрировали заболевания, возникшие за период наблюдения, подтвержденные медицинской документацией (амбулаторные карты, выписки из карт стационарного больного). Случаи острых инфекционных заболеваний не учитывались. Причины смерти указаны на основании результатов вскрытий.

Материал обработан с помощью базы данных Excel 7.0 и пакета статистических программ Statistica 5.5. Для формирования прогноза использованы методы линейного регрессионного анализа. Для определения пороговых значений фак-

торов, достоверно ассоциированных с повышенным риском развития поражений сердечно-сосудистой системы, использовали пошаговый регрессионный анализ. Для определения связи исходов с выраженностью расстройств деформируемости эритроцитов использован коэффициент корреляции Спирмена [1]. Для оценки рисков развития артериальной гипертензии применены методы, используемые в клинической эпидемиологии [5].

Для формирования математической модели прогноза развития артериальной гипертензии у здоровых людей использовали многофакторный линейный регрессионный анализ. Информационную значимость моделей оценивали по величине коэффициента детерминации (R^2), показывающего степень влияния входящих в модель признаков на дисперсию выходного параметра и коэффициенту множественной корреляции (R), который показывает силу и направленность связи выходного параметра со всеми входящими в модель признаками. Модель считали информационно значимой при значениях R^2 более 0,5 и при значениях R более 0,7. Статистическую достоверность модели определяли по величине F-критерия. Чувствительность и специфичность модели прогноза оценивали по Р. Флетчер и др. (1998).

Результаты

Основные результаты первичного обследования (клинического, лабораторного и инструментального) представлены в таблице 1.

При исследовании реологических свойств крови среднее по группе значение показателя деформируемости эритроцитов в плазме составило $67,08 \pm 0,96$ с, деформируемости отмытых эритроцитов $45,3 \pm 0,81$ с, время фильтрации плазмы крови $26,6 \pm 0,47$ с.

В конце срока наблюдения оказалось, что в основной группе умерло 2 (1,85 %) человека (причины: травма и меланома кожи), у 14 обследованных (12,96%) развилась артериальная гипертензия, у 4 (3,7%) ИЦД. Заболевания, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, возникли у 3 (2,8%) больных (у 1 хронический панкреатит, у 2 язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). У 85 пациентов (78,7%) заболеваний не выявлено.

Ретроспективно, в основной группе была

Таблица 1

Основные результаты первичного обследования

Показатель	Значение	Показатель	Значение
АДС, мм рт.ст	125,6 ± 0,8	Общий анализ крови	
АДД, мм рт.ст	78,75 ± 0,56	Эритроц., кл×10 ¹² /л	4,48 ± 0,01
ЧСС, в мин	80,6 ± 0,86	Hb, г/л	135,9 ± 0,49
Эхокардиоскопия		ЦП	0,94 ± 0,003
ЗСЛЖ, мм	8,9 ± 0,07	Лейк., кл×10 ⁹ /л	6,36 ± 0,098
МЖП, мм	8,9 ± 0,07	СОЭ, мм/час	11,7 ± 0,39
ДА, мм	29,1 ± 0,11	Биохимический анализ крови	
ФВ, %	69,8 ± 0,31	Общий белок, г/л	70,55 ± 0,26
Велоэргометрия		Холестерин, ммоль/л	4,96 ± 0,08
Вып. работа, кГм	4665 ± 157,4	Мочевина, ммоль/л	5,99 ± 0,2
Мощность, Вт	159,1 ± 3,3	Креатинин, мкмоль/л	76 ± 0,1
Двойное произведение	299,9 ± 6,7	Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,11
ЦГД		Билирубин общ., ммоль/л	15,2 ± 0,38
УО, мл	62,3 ± 1,9	Ast, ммоль/(ч*л)	0,26 ± 0,003
МО, л/мин	4,8 ± 0,11	Alt, ммоль/(ч*л)	0,25 ± 0,004
СИ, л/мин/м ²	2,8 ± 0,04	Натрий, ммоль/л	146,7 ± 1,4
УПС, ед	30,8 ± 0,38	Калий, ммоль/л	4,5 ± 0,05

Примечание: ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ДА – диаметр аорты; ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; МО – минутный объем; СИ – систолический индекс; УПС – удельное периферическое сопротивление; Alt – аланиновая аминотрансфераза; Ast – аспарагиновая аминотрансфераза.

выделена подгруппа лиц (85 человек), у которых по прошествии срока наблюдения заболеваний не выявлено, и подгруппа лиц (14 человек), у которых развилась артериальная гипертензия. Отличия между подгруппами по возрасту и длительности наблюдения не достоверны.

Оказалось, что в подгруппе людей, у которых развилась артериальная гипертензия, по сравнению с подгруппой людей, оставшихся здоровыми, были достоверно выше диастолическое артериальное давление (соответственно 84,95 ± 2,47 мм рт.ст. и 78,1 ± 0,55 мм рт.ст.; $p < 0,05$), частота сердечных сокращений (84,95 ± 2,47 уд./мин и 79,6 ± 0,93 уд./мин; $p < 0,05$), СОЭ (16,2 ± 1,4 мм/час и 11,1 ± 0,34 мм/час; $p < 0,01$) и удельное периферическое сопротивление (34,67 ± 1,17 ед. и 30,1 ± 0,37 ед.; $p < 0,01$). Кроме того, в подгруппах наблюдалось высокодостоверное отличие показателей деформируемости эритроцитов в плазме крови (65,14 ± 0,86 с в подгруппе, оставшихся здоровыми и 78,64 ± 3,17 с в подгруппе людей, у которых развилась артериальная гипертензия; $p < 0,001$). При этом показатели деформируемости отмытых эритроцитов в подгруппе оставшихся здоровыми хотя и были лучше, чем во второй подгруппе

(44,69 ± 0,84 с и 47,35 ± 3,2 с соответственно), но эта разница оказалась не достоверной.

При проведении корреляционного анализа по методу Спирмена, оказалось, что со случаями развития артериальной гипертензии достоверно коррелировали показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови ($r = 0,404$; $p < 0,01$), наличием артериальной гипертензии у ближайших родственников ($r = 0,668$; $p < 0,01$), уровнем диастолического артериального давления ($r = 0,474$; $p < 0,01$), удельным периферическим сопротивлением ($r = 0,360$; $p < 0,01$) и СОЭ ($r = 0,375$; $p < 0,01$). Низкая, но достоверная корреляционная связь наблюдалась так же с частотой сердечных сокращений ($r = 0,2$; $p < 0,05$).

С помощью пошагового регрессионного анализа обнаружено, что достоверное повышение вероятности развития АГ отмечается при времени прохождения суспензии эритроцитов в плазме по фильтру более чем за 67,2 секунды ($p = 0,002$). При наличии этого условия относительный риск развития АГ увеличивается в 5,65 раза при доверительном интервале 1,28–24,9 ($p = 0,0402$), а риск развития сердечно – сосудистых заболеваний в целом повышается в 3,2 раза

при доверительном интервале 1,23–8,33 ($p=0,035$). Полученные данные позволяют обосновать выделение группы людей среди «здоровых» лиц для проведения профилактических мероприятий с целью коррекции расстройств микроциркуляции и снижения риска развития АГ.

С помощью пошагового регрессионного анализа и метода Парето определено, что с развитием артериальной гипертензии достоверно ассоциированы показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови (ДЭпл), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровень диастолического артериального давления (АДД) и факт наличия АГ у близких родственников (Н), (рис. 1).

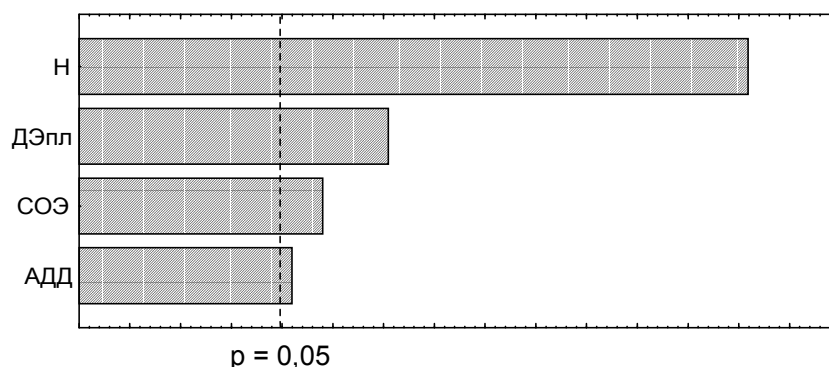


Рис. 1. Показатели, имеющие наиболее значимый вклад при развитии артериальной гипертензии (Pareto chart).

С использованием этих показателей создана регрессионная модель прогноза развития АГ у здоровых людей:

$$АГ = -1,285 + 0,0085 * АДД + 0,0075 * ДЭпл + 0,015 * СОЭ + 0,4808 * Н \quad (1.1)$$

где: АДД – исходный уровень диастолического артериального давления (мм рт.ст.);

ДЭпл – показатель деформируемости эритроцитов в плазме (с);

СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час);

Н – наличие артериальной гипертензии у

близких родственников (1 – наличие признака, 0 – отсутствие).

Коэффициент детерминации R^2 был равен 0,53, а коэффициент множественной корреляции R составил 0,73, при $p < 0,01$.

При значении показателя, рассчитанного по формуле 1.1, более 0,38 прогноз считали неблагоприятным. При этом значимость неблагоприятного прогноза составила 78,6%, благоприятного – 96,8% (таблица 2).

Для уточнения чувствительности и специфичности модели прогноза развития артериальной гипертензии, параллельно основной, наблюдали за контрольной группой. Оказалось, что среди них

прогноз был определен как неблагоприятный у 12 человек, из них у 9 развилась артериальная гипертензия. Благоприятный прогноз был определен у 64 человек, однако у 3 из них в процессе наблюдения была выявлена артериальная гипертензия. Исходя из этого, чувствительность метода составляет 78,6%, специфичность 95,3% [5].

Обсуждение

Таким образом, определено, что ухудшение деформируемости эритроцитов в плазме крови ассоциировано с повышением риска развития

Таблица 2

Сопоставление количества верных и неверных прогнозов, при значении расчетного показателя более 0,38

Оцениваемый показатель	Прогноз благоприятный	Прогноз неблагоприятный	Процент правильного прогноза
Артериальная гипертензия не развилась	91	3	96,8
Артериальная гипертензия развилась	3	11	78,6

артериальной гипертензии у здоровых людей. Среднее значение показателей деформируемости эритроцитов в плазме крови в подгруппе людей, у которых развилась артериальная гипертензия, было в 1,2 раза хуже, чем среди оставшихся здоровыми. Показатели деформируемости отмытых эритроцитов в подгруппе людей, оставшихся здоровыми также были лучше, однако отличия эти были не достоверны. Принимая во внимание достоверную разницу между подгруппами в скорости оседания эритроцитов, можно предположить, что именно плазма крови оказывает существенное модифицирующее влияние на эритроцитарную мембрану, и исследование деформируемости отмытых эритроцитов является менее информативным по сравнению с исследованием деформируемости эритроцитов в плазме крови. Созданная математическая модель прогноза, включающая показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови, уровень диастолического артериального давления, СОЭ и наследственный фактор, позволяет с высокой степенью вероятности предвидеть развитие артериальной гипертензии у взрослых людей. Наличие достоверной связи между показателями деформируемости эритроцитов в плазме крови и риском развития артериальной гипертензии говорит о необходимости разработки методов коррекции расстройств деформируемости эритроцитов, с целью снижения риска развития артериальной гипертензии у здоровых людей.

Выводы

1. Определено, что у здоровых людей ухудшение показателей деформируемости эритроцитов в плазме крови в 1,2 и более раза достоверно повышает риск развития АГ.

2. Сформирована математическая модель прогноза развития артериальной гипертензии у здоровых людей, проживающих в г. Витебске и Витебской области. Информационная значимость ее составляет 73% ($p < 0,001$), чувствительность и специфичность соответственно 78,6% и 95,3%.

Литература

1. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. С.-Пб.: Питер, 2001. – 656 с.

2. Гущин А.Г., Муравьев А.В., Шаечкина И.К. Оценка комплекса гемореологических параметров при эритроцитозе // Физиология человека. — 2000. — Т. 26, № 2. — С. 111—114.
3. Зинчук В.В. Значение деформируемости эритроцитов в организме // Медицинские новости. — 1998. — № 4. — С. 14—16.
4. Козловский В.И., Бекиш О.-Я.Л., Петухов И.В. Устройство для определения деформируемости эритроцитов». Патент РФ № 1729 от 12.03.97 г.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва: Медиа Сфера, 1998. — с. 121 — 140.
6. Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1998. — Vol. 19, №1. — P.21—24.
7. Baska T., Straka S. Epidemiology of modifiable risk factors in cardiovascular diseases. Review of present knowledge // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. — 1997. — Vol. 46. — № 3. — P. 108-114.
8. Baskurt O.K., Edremitlioglu M., Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 268, № 1, Pt 2. — P. H260—H264.
9. Blood viscosity and peripheral vascular resistance in patients with untreated essential hypertension. T.Linde, B.Sandhagen, A.Hagg e.a. // J. Hypertens. — 1993. — Vol. 11, № 7. — P. 731-736.
10. Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors. A.Vaya, M.Martinez, J.Dalmau e.a. // Haemostasis. — 1996. — Vol. 26. — Suppl. 4. — P. 166-170.
11. Kameneva M.V., Undar A., Antaki J.F. Decrease in blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass // ASAIO. J. — 1999. — Vol. 45, №4. — P.307—310.
12. Kikuchi Y., Da Q.W., Fujino T. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue // Microvasc. Res. — 1994. — Vol. 47, № 2. — P. 222—231.
13. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277, № 6, Pt 2. — P. H2145—H2157.
14. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. P.K.Whelton, J.He, L.J.Appel e.a. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288. — P. 1882—1888.
15. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. R.S.Vasan, A.Beiser, S.Seshadri e.a. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 287. — P. 1003—1010.
16. Van-Gelder J.M., Nair C.H., Dhall D.P. Erythrocyte aggregation and erythrocyte deformability modify the permeability of erythrocyte enriched fibrin network // Thromb. Res. — 1996. — Vol. 1, № 82. — P. 33—42.

Поступила 26.08.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.