

ДІАГНОСТИКА СУБКЛІНІЧНОЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ЗА ДОПОМОГОЮ ДИСКРИМІНАНТНОГО АНАЛІЗУ

Проф. М. М. Коренєв, канд. мед. наук Л. І. Рак, канд. техн. наук О. В. Висоцька*,
канд. техн. наук А. П. Порван*, О. О. Сватенко*

ДУ Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, м. Харків,
* Харківський національний університет радіоелектроніки

На підставі математичного аналізу методом дискримінантних функцій виявлено значущі інструментальні та лабораторні ознаки, що характеризують стан серцево-судинної системи і впливають на формування ХСН: об'ємний розмір лівого шлуночка (ІКДО ЛШ), ФВ ЛШ після фізичного навантаження, вміст у крові ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНО-α, ангіотензину-II, ц-АМФ, карбонілованих білків, СД-95+, норадrenalіну сечі. Описано діагностичну модель початкових стадій ХСН, що класифікує 98,2% випадків патології міокарда в дітей.

ДИАГНОСТИКА СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ПОМОЩЬЮ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА

Проф. Н. М. Коренев, канд. мед. наук Л. И. Рак,
канд. техн. наук Е. В. Высоцкая*,
канд. техн. наук А. П. Порван*, О. А. Сватенко*

На основании математического анализа методом дискриминантных функций выявлены значимые инструментальные и лабораторные показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы и влияющие на формирование ХСН: объемный размер левого желудочка (ИКДО ЛЖ), ФВ ЛЖ после физической нагрузки, содержание в крови ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ангиотензина-II, ц-АМФ, карбонилированных белков, СД-95+, норадrenalина мочи. Описана диагностическая модель начальных стадий ХСН, классифицирующая 98,2% случаев патологии миокарда у детей.

DIAGNOSTICS OF SUBCLINICAL CHRONIC CARDIAC FAILURE IN ADOLESCENTS BY DISCRIMINANT ANALYSIS

N. M. Korenev, L. I. Rak, E. V. Vysotskaya, A. P. Porvan,
O. A. Svatenko

Discriminant function-based mathematical analysis indicated a number of significant instrumental and laboratory parameters characterizing cardiovascular system status and affecting CCD formation: left ventricular volume dimension; post-physical exercise left ventricular ejection fraction; serum levels of interleukines-1β, IL-6, TNF-α, angiotensin-II, cAMP, carbonylated proteins, CD-95+; urinary excretion of norepinephrine. A diagnostic model of initial CCF stage, classifying 98,2% of myocardium pathology cases in children, is suggested.

Одним із пріоритетних напрямків сучасної кардіології є профілактика прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН), що цілком можливо при ранній діагностиці її та за умов адекватного патогенетичного лікування з позицій доказової медицини [3]. Проте діагностика ХСН на ранніх стадіях, за відсутності явних клінічних ознак, утруднена, ці стани

часто не фіксуються лікарями, бо виявляються лише при додатковому фізичному навантаженні [10, 11].

Процес розвитку ХСН на сьогодні представлений послідовним ланцюгом нейрогуморальних реакцій і структурно-функціональних змін у серці спочатку на мікрорівні, у кардіоміоцитах, а потім — на макрорівні, що відтворюється

ремоделюванням серця [2, 4, 9, 12]. Активация симпато-адреналової й ренін-ангіотензин-альдостеронової систем регуляції певний час забезпечує компенсаторну функцію, зберігаючи серцевий викид. Поступово в патологічний процес включаються система цитокінів і вільнорадикальні процеси, які також стимулюють перебудову кардіоміоцитів для підвищення їх скорочувальної здатності. Водночас проявляються негативні ефекти нейромедіаторів, насамперед норадреналіну, ангіотензину-II, ендотеліну-1 тощо, які є потужними вазоконстрикторами та погіршують периферичну гемодинаміку. Для забезпечення функціональної здатності ремодельованого міокарда відбувається стимуляція нейрогуморальних систем на новому рівні, їх гіперактивация, отже, патологічний процес при ХСН постійно поступово прогресує.

Відомі механізми формування ХСН істотно не залежать від певного етіологічного чинника, який призвів до захворювання серцево-судинної системи (ССС) [9, 7]. Попередніми дослідженнями було встановлено, що в дітей на ранніх етапах розвитку ХСН також відбуваються процеси ремоделювання серця на тлі активації систем нейрогуморальної регуляції, імунозапальної активації та вільнорадикальних процесів [5, 6]. Оскільки субклінічні варіанти ХСН не завжди діагностуються, визначаються лише під час ехокардіографічного дослідження та проведення проб із фізичним навантаженням, діагностика дисфункції міокарда та ХСН на ранніх етапах розвитку стає важливим завданням дитячої кардіології.

Визначити взаємозв'язки багатьох ланцюжків біохімічних реакцій в організмі людини та вплив окремих речовин на функціонування органів і систем нині допомагають математичні методи. Математичне моделювання дозволяє виявити зв'язки між клінічними, інструментальними та лабораторними показниками, правильно оцінити прогноз захворювання, визначити ефективність лікувально-профілактичних заходів [1, 8].

Мета роботи — створення діагностичної моделі ХСН для дітей із патологією міокарда на підставі вивчення морфофункціональних параметрів серця, показників нейрогуморальних систем регуляції, імунозапальної активації, перекисного окиснення білків і циклічних нуклеотидів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчено структурно-функціональні характеристики серця у 226 дітей 10–18 років, які проходили обстеження й лікування у відділенні кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» з приводу патології міокарда запального та незапального генезу. Середній вік пацієнтів — $14,86 \pm 0,15$ років. Групу контролю склали 73 практично здорових їх однолітків. Серед пацієнтів були діти, які перенесли запальні захворювання серця, пацієнти з дисплазією сполучної тканини серця, а також підлітки з синдромом перенапруги міокарда.

Морфометричні характеристики серця й показники загальної гемодинаміки вивчалися за допомогою ЕХО-КГ та доплер-ЕХО-КГ за стандартною методикою. Функціональна здатність міокарда оцінювалась як у стані спокою, так і після фізичного навантаження при стрес-ЕХО-КГ [6]. Проводилося визначення: вмісту катехоламінів у добовій сечі; активності реніну плазми, вмісту ангіотензину-II й альдостерону, циклічного аденозин-3'-5'-монофосфату (ц-АМФ) та циклічного гуанозин-3'-5'-монофосфату (ц-ГМФ) у плазмі за допомогою радіоімунологічного аналізу; інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, ФНО- α , карбонілованих білків, активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази, а також кількості СД-95+-лімфоцитів, що несуть маркер fas-залежного апоптозу.

Для досягнення мети було вибрано покроковий дискримінантний аналіз «із виключенням», при якому всі змінні спочатку включаються в модель, а потім послідовно усуваються ті, що роблять малий внесок у розрізнення. Отже, зберігаються ті показники в моделі, чий внесок у дискримінацію більше за інших. Покроковий дискримінантний аналіз засновано на використанні рівня значущості F-статистики.

На першому етапі було відібрано пацієнтів, які мали повністю всі результати дослідження нейрогуморальних чинників, і розраховано оптимальний обсяг вибірки для побудови математичної моделі. Для цього було проаналізовано дані 159 підлітків з патологією ССС. Усіх пацієнтів залежно від наявності ознак ХСН за клінічними критеріями було поділено на групи:

- 1) підлітки з патологією міокарда без ознак ХСН (1 група);

2) підлітки з початковими стадіями ХСН (2 група);

3) контрольна група, до якої увійшли практично здорові підлітки (3 група).

До першої групи увійшло 27 дітей, що становило 17,0% обстежуваних. Другу групу склали 65 підлітків, що становило 40,9%. До третьої групи (групи контролю) увійшло 67 здорових підлітків — 42,1%.

Оскільки найменший відсоток склали підлітки з хворобами серця без ознак ХСН, обсяг вибірки для розроблення математичної моделі визначався з урахуванням саме цього показника: $\omega = 27 \div 159 = 0,17$. При надійності $\gamma = 0,95$ і граничній помилці вибірки $\Delta_{\omega} = 5-6\%$ необхідний обсяг вибірки складає:

$$n_{\omega} = \frac{t^2 \cdot \omega \cdot (1 - \omega)}{\Delta_{\omega}^2} = 148 \div 214 \text{ (люд.)}$$

Під час статистичного аналізу не враховувалися дані пацієнтів, у яких оцінка стану ССС була ускладнена або не повністю зумовлена. З математичної точки зору всі пацієнти розглядалися як сукупність об'єктів зі змінними кількісними та якісними показниками. На підставі цього визначалася група (1, 2 або 3), до якої належить об'єкт.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Для визначення істотного впливу ознак на процес диференціальної діагностики захворювань серця було досліджено 73 ознаки, що включали загальні дані, дані анамнезу захворювання й життя, клінічні симптоми, морфофункціональні характеристики серця (зафіксовані в стані спокою та після фізичного навантаження), показники симпатно-адреналової й ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, прозапальні цитокіни, показники перекисного окиснення білків, циклічні нуклеотиди та СД-95+. Усі ознаки було закодовано відповідно до 73-вимірного простору, який урахує відсутність, наявність, спрямованість і величину кожного показника.

Математичне оброблення результатів проводилося з використанням програми Microsoft Excel 2007 і пакета SPSS 17. Розрахунок методом дискримінантних функцій значення діагностичних коефіцієнтів дозволив виявити 10 істотних для діагностики ХСН ознак.

Кількість функцій не може перевищувати кількості класів мінус 1, при цьому функції повинні бути незалежними одна від одної. У нашому випадку при диференціації трьох станів необхідно побудувати дві дискримінантні функції.

$$DF1 = -0,019 \times X1 - 0,016 \times X2 + 0,001 \times X3 + 0,053 \times X4 - 0,003 \times X5 + 0,156 \times X6 - 0,165 \times X7 + 0,001 \times X8 + 0,120 \times X9 + 0,020 \times X10 - 7,188,$$

$$DF2 = 0,080 \times X1 - 0,059 \times X2 - 0,010 \times X3 + 0,130 \times X4 - 0,038 \times X5 + 0,296 \times X6 + 0,270 \times X7 - 0,011 \times X8 - 0,014 \times X9 + 0,009 \times X10 - 1,122,$$

де $X1$ — інтерлейкін-1 β (пг/мл);

$X2$ — інтерлейкін-6 (пг/мл);

$X3$ — чинник некрозу пухлини ФНО- α (пг/мл);

$X4$ — CD-95+ (кількість лімфоцитів, що несуть маркер апоптозу);

$X5$ — циклічний 3'-5'-аденозинмонофосфат (ц-АМФ, нмоль/мл);

$X6$ — ренін (нг/мл/год);

$X7$ — карбонізовані білки (Од/мл);

$X8$ — норадреналін (нмоль/доб);

$X9$ — фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) після фізичного навантаження (ФВЛШ, %);

$X10$ — індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ (ІКДО, мл/м²).

Мірою вдалого поділу на групи послуговують кореляційні коефіцієнти між розрахованими значеннями дискримінантних функцій і показниками приналежності до групи. Показники наведено в порядку включення їх у модель за убуванням їхньої значущості (табл. 1).

Величину власного значення пов'язано з дискримінантними можливостями функції: що більше власне значення, то краще відмінність. Перша функція має найбільші дискримінантні можливості, друга — забезпечує максимальну відмінність після першої. Фактичні числа, що дорівнюють 13,010 і 1,264 і представляють власні значення, свідчать, що дискримінантні можливості першої дискримінантної функції більші, ніж другої приблизно в 11 разів (табл. 2).

Щоб полегшити таке порівняння, власним значенням приписують відсоток дисперсії. Для цього спочатку підсумовують усі власні значення ($13,010 + 1,264 = 14,274$), потім ділять кожне власне значення на загальну суму ($13,010 \div 14,274 = 0,911$ та $1,264 \div 14,274 = 0,089$).

Зокрема, у наведеній системі рівнянь перша функція містить 91,1% загальних дискримінантних можливостей.

Для того щоб визначити, чи становить інтерес друга функція, необхідно визначити коефіцієнт канонічної кореляції. Канонічна кореляція показує ступінь залежності між дискримінантними функціями і класами. Нульове значення свідчить про відсутність зв'язку, а велика кількість (завжди позитивна) означає великий ступінь залежності (максимальне значення дорівнює 1).

Ураховуючи значення коефіцієнтів, що дорівнюють 0,964 і 0,747, існує високий зв'язок між ХСН і значеннями першої дискримінантної функції, що й передбачалося відсотком дисперсії цієї функції. Також виявлено достатньо високий зв'язок між початковими стадіями ХСН і значеннями другої дискримінантної функції.

Для оцінки значущості дискримінантних функцій використовують λ -статистику Уїлкса (табл. 3).

Показник λ -Уїлкса — це міра відмінностей між класами за декількома дискримінантними змінними. Чим ближче значення λ до 0, тим виразніша розбіжність класів, а чим ближче цей показник до 1, тим розбіжності менші (тобто класи збігаються).

Перевірка значущості розбіжностей між класами проводиться також за критерієм χ^2 з використанням λ -статистики Уїлкса. Для цього розраховується критеріальне значення χ^2 , яке порівнюється з критичним значенням для визначеної кількості ступенів свободи. Кількість ступенів свободи k дискримінантної функції залежить від кількості дискримінантних змінних (p) і кількості класів (g), які розраховуються так:

Таблиця 1

Канонічні коефіцієнти дискримінантних функцій для показників, значущих для діагностики ХСН

Діагностично значущі показники	Канонічні коефіцієнти	
	1 функція	2 функція
Інтерлейкін-1 β , пг/мл	- 0,019	0,080
Інтерлейкін -6, пг/мл	- 0,016	- 0,059
Чинник некрозу пухлини ФНО- α , пг/мл	0,001	- 0,010
СД-95+, %	0,053	0,130
ц-АМФ, нмоль/мл	- 0,003	- 0,038
Ренін, нг/мл/год	0,156	0,296
Карбонізовані білки, Од/мл	- 0,165	0,270
Норадреналін, нмоль/доб	0,001	- 0,011
Фракція викиду ЛШ після фізичного навантаження, %	0,120	- 0,014
Індекс кінцевого діастолічного об'єму ЛШ, мл/м ²	0,020	0,009
Константа	- 7,188	- 1,122

Таблиця 2

Характеристика дискримінантних можливостей досліджуваних функцій

Функція	Власне значення	% дисперсії	Загальний %	Канонічна кореляція
1	13,010 ^a	91,1	91,1	0,964
2	1,264 ^a	8,9	100,0	0,747

Таблиця 3

Визначення значущості дискримінантних функцій методом λ -статистики Уїлкса

Функція	λ -статистика Уїлкса	χ^2	Ступені свободи, df	Значущість
1	0,032	523,746	20	0,000
2	0,442	123,819	9	0,000

$$df_k = (p - (k - 1))(g - (k - 1) - 1).$$

$$\text{Тоді } df_1 = (10 - (1 - 1)) \times (3 - (1 - 1) - 1) = 20$$

$$\text{і } df_2 = (10 - (2 - 1)) \times (3 - (2 - 1) - 1) = 9.$$

Якщо значення χ^2 більше критичного, то його значущість підтверджується. У нашому випадку рівень значущості дорівнює 0,000 ($p < 0,001$), тобто відмінність між групами значуща.

На підставі отриманих значень обох дискримінантних функцій побудовано територіальну карту, на якій представлено приналежність пацієнтів до тієї чи іншої групи. При цьому в межах відповідної області вірогідність віднесення до даної групи вище, ніж для інших груп. На межі областей вірогідності для груп, що межують, однакові.

Нами одержана діаграма розсіяння груп пацієнтів (рис. 1), де по осі X розташовуються значення дискримінантної функції 1 (DF1), а по осі Y — значення дискримінантної функції 2 (DF2).

Проаналізовано відповідність прогнозованих станів до фактичних груп хворих (табл.4). Усіх пацієнтів 2 і 3 груп було визначено безпомилково. Не було чітко визначено приналежність лише 3 пацієнтів 1 групи (хворі з патологією міокарда без ознак ХСН), які розташувалися в граничній зоні ближче до 2 групи.

Визначення коректності запропонованої моделі проведено на підставі порівняння фактичної групи, до якої належить пацієнт за

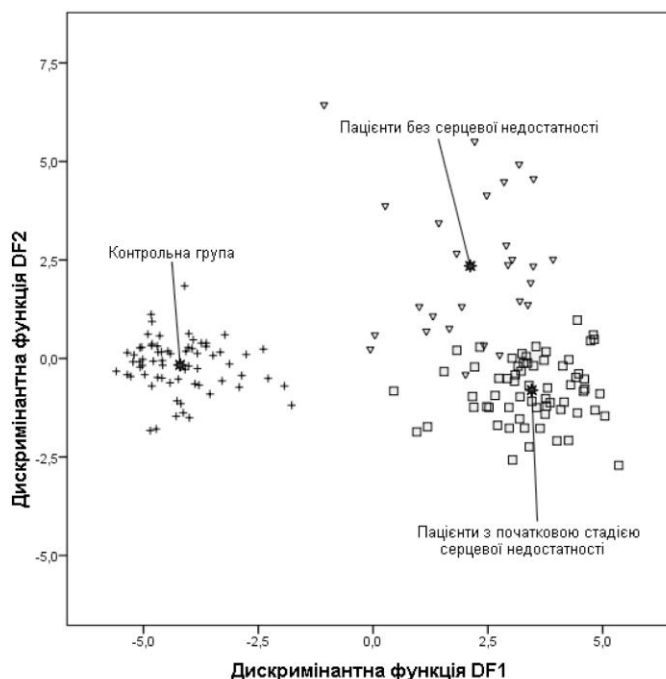


Рис. 1. Фактичний розподіл хворих із хронічною патологією міокарда, які мають або не мають початкову стадію ХСН

Таблиця 4

Оцінка точності прогнозування розвитку ХСН у дітей з патологією міокарда на підставі порівняння показників збігу фактичної та прогнозованої груп

Фактична група	Прогнозована група					
	I		II		III	
	n	%	n	%	n	%
1 група, n=27	24	98,2	3	1,8	0	0
2 група, n=65	0	0	65	100	0	0
3 група, n=67	0	0	0	0	67	100

даними клінічних і параклінічних даних, і «вірогідної, прогнозованої групи», яка розраховувалась за допомогою значень дискримінантної функції (табл. 4). Аналіз результатів класифікації показав, що прогноз для досліджуваних груп зроблено правильно, розроблена математична модель коректно класифікує 98,2% усіх пацієнтів із хворобами ССС.

ВИСНОВКИ

Наведена математична модель допомагає визначити початкову стадію ХСН не тільки в пацієнтів із відомим клінічним діагнозом, а й у випадках прихованої систолічної дисфункції, що виявляється тільки на тлі дозованого фізичного навантаження. Слід зазначити, що в дітей скарги не мають суттєвої значущості для діагностики ХСН. За даними нашого дослідження частота скарг на кардіалгії не перевищує $48,0 \pm 3,3\%$, задишку після фізичного навантаження виявлено лише у $13,7 \pm 2,2\%$ дітей. Крім того, існує велика кількість пацієнтів із субклінічним зниженням ФВ ЛШ у межах від 55 до 60%, на відміну від здорових дітей, у яких значення ФВ знаходиться у межах від 62 до 75%.

Особливість патогенетичних механізмів ХСН полягає в тому, що вони запускаються активацією нейрогуморальних систем регуляції у відповідь на погіршення функціональної здатності серця або умов його функціонування. На цьому етапі ще відсутні будь-які клінічні ознаки. Саме тому розглянутий метод діагностики має певну науково-практичну значущість.

За допомогою дискримінантного аналізу розроблено діагностичну модель початкових стадій ХСН, яка коректно класифікує 98,2%

випадків патології ССС у дітей. За допомогою даної моделі визначається певна група належності пацієнта: здорові діти, діти із захворюваннями міокарда запальної та незапальної природи без ознак ХСН та підлітки із серцево-судинною патологією й початковими стадіями ХСН.

Діагностичний комплекс включає показники нейрогуморальної та імунзапальної активації, циклічних нуклеотидів, перекисного окиснення білків: вміст у крові ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α , ц-АМФ, ангіотензину-II, карбоніловані білки, СД-95+, норадреналін сечі, а також основні морфофункціональні показники ЛШ — ФВ ЛШ після проби з фізичним навантаженням та ІКДО. Включення саме цих показників у модель підкреслює їхню значущість у процесі діагностики ХСН і віддзеркалює їхню роль у патогенезі цього синдромокомплексу. На підставі дискримінантного аналізу також доведено, що процес ремодельовання серця в дітей і адекватність відповіді серця на фізичне навантаження визначаються взаємодією показників систем регуляції та обміну речовин, і в комплексі їх зміни на певному етапі формують ступінь ХСН.

Медико-соціальна значущість проблеми ранньої діагностики ХСН, особливо її доклінічної стадії, визначає актуальність проведеного дослідження й перспективність вибраного наукового напрямку. А використання методів математичного аналізу для оцінки різних станів в організмі людини, визначення певних взаємозв'язків, критеріїв діагностики та прогнозу є важливим і перспективним етапом медичних наукових досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. — К. : Фірма Малеого друку, 2006. — 558 с.
2. Волков В. И. Иммуновоспалительная активация при сердечной недостаточности и возможности ее коррекции / В. И. Волков, С. А. Серик // Укр. кардіол. журн. — Спец. выпуск : матеріали міжнар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра». — 2006. — С. 24–29.
3. Воронков Л. Г. Первичная профилактика сердечной недостаточности — один из приоритетов современной кардиологии / Л. Г. Воронков // Укр. кардіол. журнал. — 2004. — № 4. — С. 9–13.
4. Дзяк Г. В. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 1. — С. 18–30.
5. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Шматкова, Т. В. Бершова, Е. Н. Басаргина [и др.] // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 2. — С. 6–10.

6. *Коренєв М. М.* Діагностика ранніх ознак серцевої недостатності у дітей і підлітків із патологією міокарда / Л. Ф. Богмат, Л. І. Рак, Т. С. Введенська // ПАГ. — 2007. — № 4. — С. 6–9.
7. *Кузнецов Г. Э.* Клинико-морфологические параллели ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности / Г. Э. Кузнецов // Кардиология. — 2003. — № 12. — С. 19–22.
8. *Николаева Н. В.* Прогнозирование возникновения ИБС с помощью математической модели, построенной по результатам дискриминантного анализа / Н. В. Николаева // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. — 2011. — № 2(6). — С. 80–85.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. — К. : Четверта хвиля, 2006. — 46 с.
10. *Рябенко Д. В.* Достижения и эволюция фармакотерапии хронической сердечной недостаточности / Д. В. Рябенко // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 1. — С. 55–64.
11. *Сидоренко Г. И.* Дискуссионные аспекты в проблеме сердечной недостаточности / Г. И. Сидоренко, С. М. Комиссарова // Кардиология. — 2009. — № 5. — С. 61–63.
12. *Nedeljkovic L. S.* Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / L. S. Nedeljkovic, N. Gokce, J. Loscalzo // Postgrad. Med. J. — 2003. — Vol. 79, № 930. — P. 195–199.

Перелік платних циклів, проведення яких планується в 2012 р.

Кафедра

НАРОДНОЇ І НЕТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Зав. кафедри проф. С. П. Шкляр, тел.: 764-52-68; 732-56-02

Санологія (для лікарів лікувального, педіатричного, медико-профілактичного профілю)	27.08–23.11
Народна та нетрадиційна медицина (для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорії)	10.09–09.10
Фітотерапія та фармакологія нових препаратів (для лікарів лікувального профілю, лікарів поліклінік та стаціонарів)	15.10–13.11
Клінічна біоритмологія та хрономедицина (лікарі-санологи, лікарі лікувального профілю)	14.11–28.11
Оздоровчий масаж та вісцеральна хіропратика (лікарі-санологи, лікарі лікувального профілю)	03.12–17.12

**За довідками звертатись до навчального відділу ХМАПО
за тел. (057) 711-80-31**