

ПОПУЛЯЦИОННОЕ И ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Батюшин М.М., Терентьев В.П.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Резюме

В рамках регионального популяционного семейного исследования было обследовано 1298 жителей Ростова-на-Дону и области. Средний возраст группы составил $42,61 \pm 0,58$ лет. Лиц мужского пола было 527, женского пола — 771. Всего было обследовано 270 семей.

Для статистической обработки результатов исследования использованы методы корреляционного и регрессионного анализа, а также специального популяционно-генетического анализа; для построения моделей прогнозирования — двухфакторный и многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии.

В результате анализа были получены уравнения множественной регрессии для прогнозирования уровней САД и ДАД, которые могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также проведении популяционных скрининговых программ, направленных на формирование группы высокого риска развития АГ.

Ключевые слова: исследование семей, популяционно-генетический анализ, прогнозирование уровня артериального давления.

В настоящее время стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний строится на концепции стратификации риска развития события [2,4,5]. Большое значение в качестве фактора, predisposing к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также фатальных и нефатальных осложнений болезней сердца и сосудов, имеет отягощённая наследственность. Во всех существующих моделях прогнозирования фактор наследственной отягощённости имеет качественную характеристику. Поиск критериев количественной оценки влияния наследственной predisposition позволит модернизировать и дополнить модели прогнозирования, повысить точность и достоверность прогноза.

Наиболее значимыми в анализе роли наследственной отягощённости на риск развития АГ являются популяционные семейные исследования. Предложенная нами методика оценки генотипических значений параметров гемодинамики имеет преимущества перед существующими методами оценки наследственной predisposition, поскольку позволяет количественно оценить генотипический риск.

Материал и методы

В рамках регионального популяционного семейного исследования 2004 года было обследовано 1298 жителей Ростова-на-Дону и области. Средний возраст группы составил $42,61 \pm 0,58$ лет. Обследованные в возрасте до 20 лет составили 23,4%, от 20 до 40 лет — 20,2%, от 40 до 60 лет — 31,4%, от 60 до 80 лет — 22,8%, старше 80 лет — 2,2%. Лиц мужского пола было 527, женского пола — 771. Всего было обследовано 270 семей. В исследование были включены семьи студентов-медиков путем случайной выборки. Исследование включало в себя опрос и анализ имеющейся ме-

дицинской документации с подробным выяснением наличия хронической патологии, в т.ч. сахарного диабета (СД), а также давности её возникновения, в т.ч. наличия сердечно-сосудистых заболеваний — артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), а также их осложнений — мозгового инсульта (МИ) и инфаркта миокарда (ИМ). Обследование включало определение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), пульсового давления (ПД) в виде разницы САД и ДАД, частоты пульса (Пс), индекса массы тела (ИМТ) в виде отношения массы тела к квадрату роста, отношения окружности талии к окружности бёдер (ОТ/ОБ). Анализировали такие факторы риска, как курение (категории: курит с указанием числа сигарет в сутки, не курит, бросил курить), психологические стрессы (Псих) (категории: 1 балл — редко, 2 балла — нередко, 3 балла — часто, 4 балла — очень часто), потребление поваренной соли (Соль) (категории: 1 балл — мало, 2 балла — умеренно, 3 балла — много), физическая активность (категории: 1 балл — физически активен в течение дня, 2 балла — нерегулярные физические нагрузки, 3 балла — редкие физические нагрузки).

Поскольку исследованная группа являлась неоднородной (в исследование включались лица разных поколений — родители и потомки), для устранения возрастной разницы в изучаемых параметрах нами использовано их выравнивание с помощью поправочных коэффициентов по возрасту [1]. Статистический анализ результатов исследования состоял из традиционной описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализа, а также специального популяционно-генетического анализа. Последний включал в себя определение генотипических значе-

ний изучаемых количественных признаков с помощью уравнений линейной регрессии фенотипа кровных родственников на генотип пробандов. Анализ проводился с помощью компьютерной программы «ПРОКАРД-ГБ». При этом коэффициент регрессии состоял из преобразованного коэффициента наследуемости (h^2) параметра [1,3]. Коэффициент наследуемости определялся корреляционным методом путём удвоения коэффициента корреляции по изучаемому маркёру в парах: родитель-потомок [1,3]:

$$h^2 = 2 \cdot r_{p-n};$$

где r_{p-n} — коэффициент корреляции в группе родитель — потомок.

Для определения генотипических значений признаков использовано 20 вариантов оценки (уравнений регрессии). Наиболее частыми вариантами оценки генотипа пробанда (P) была оценка по фенотипам его родителей (матери — M и отца — O) и сибсов (C):

P+O+M

$$X_1 = \frac{h^2 \cdot (2 - h^2) \cdot X_P}{2 - h^4} + \frac{h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_O}{2 - h^4} + \frac{h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_M}{2 - h^4};$$

P+M+O+C

$$X_1 = \frac{h^2 \cdot (8 \cdot Z_n + n \cdot h^4 - 2 \cdot n \cdot h^2 - 4 \cdot Z_n \cdot n \cdot h^2) \cdot X_P}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2} + \frac{2 \cdot h^2 \cdot (4 \cdot Z_n + n \cdot h^4 - n \cdot h^2 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2) \cdot X_O}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2} +$$

$$+ \frac{2 \cdot h^2 \cdot (4 \cdot Z_n + n \cdot h^4 - n \cdot h^2 - 4 \cdot Z_n \cdot n \cdot h^2) \cdot X_M}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2} + \frac{2 \cdot h^2 \cdot (2 \cdot h^4 - 3 \cdot h^2) \cdot X_C}{8 \cdot Z_n + 2 \cdot n \cdot h^6 - 3 \cdot n \cdot h^4 - 4 \cdot Z_n \cdot h^2}; \text{ при этом}$$

$$Z_n = 1 + (n - 1) \cdot 0,5 \cdot h^2$$

где X_1 — генотипическое отклонение параметра пробанда от среднепопуляционной величины; X_P , X_O , X_M , X_C — фенотипические отклонения параметра пробанда, отца, матери, сибса от среднепопуляцион-

ной величины, n — число сибсов.

Для получения X_P , X_O , X_M , X_C от среднепопуляционной величины параметра вычиталось фенотипическое значение параметра. Для получения генотипи-

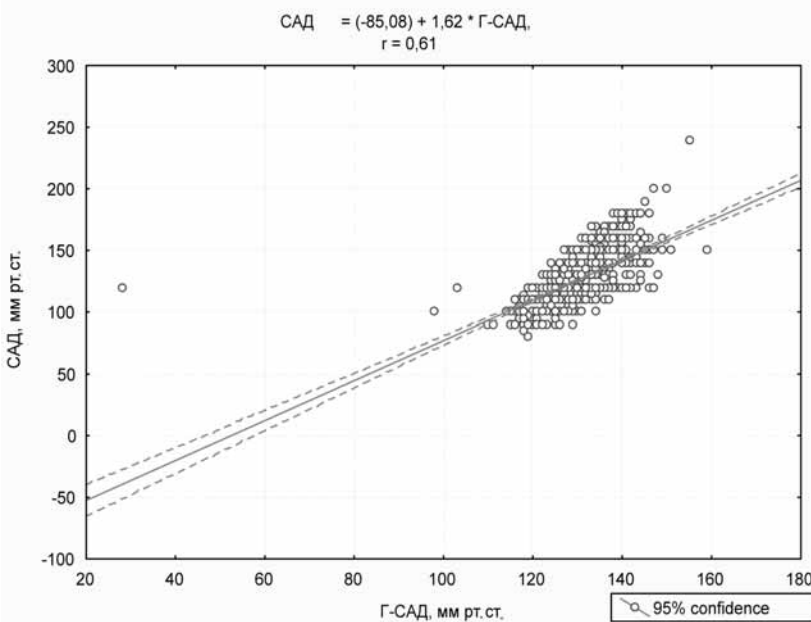


Рис. 1. Корреляционная зависимость САД и Г-САД.

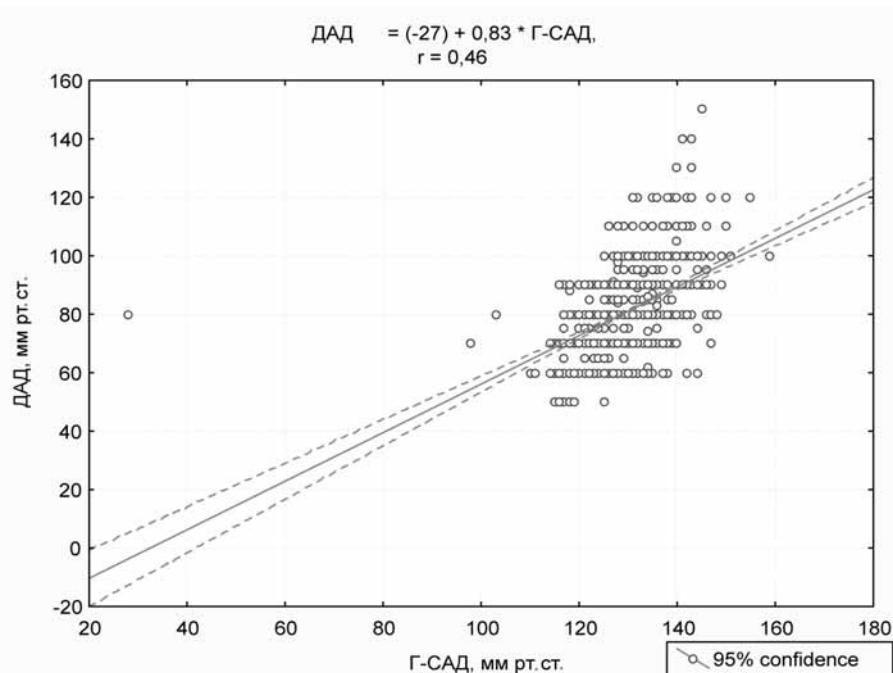


Рис.2. Корреляционная зависимость ДАД и Г-САД.

ческого значения параметра пробанда к величине генотипического отклонения прибавлялась среднепопуляционная величина изучаемого признака. Нами оценивались генотипические значения двух параметров – САД (Г-САД) и ДАД (Г-ДАД). Коэффициент наследуемости, как было показано в ранних исследованиях, для САД равен 0,298, для ДАД – 0,468 [1].

Для построения моделей прогнозирования использован двухфакторный и многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии.

Результаты и обсуждение

При анализе объективных данных было установлено, что САД составило, в среднем, $126,7 \pm 0,53$ мм рт. ст., ДАД – $81,5 \pm 0,36$ мм рт. ст., ПД – $45,24 \pm 0,35$ мм рт. ст., Пс – $74,42 \pm 0,27$ уд/мин, ИМТ – $25,34 \pm 0,165$ кг/м², ОТ/ОБ – $0,860 \pm 0,061$. При анализе факторов риска было отмечено, что не курят 796 обследованных (77,5%), курят 214 обследованных (20,84%), бросили курить 17 обследованных (1,66%). Курящие выкуривают в день в среднем $4,13 \pm 0,45$ сигареты. Психологические стрессы были оценены обследованными на $1,57 \pm 0,029$ баллов, а потребление поваренной соли – на $1,81 \pm 0,02$ баллов. Физическая активность оценена на $1,53 \pm 0,04$ баллов.

Было выявлено 382 больных с АГ, что составило 29,5% популяции. Распространённость ИБС составила 3,7% (48 больных), СД – 2,5% (33 больных). Высокий генотипический риск развития АГ имели 254 обследованных, что составило 19,6% исследуемой популяции.

Анализ осложнений сердечно-сосудистых заболеваний показал наибольшую распространённость ИМ – у 20 обследованных (1,54%), реже встречаются МИ – у 14 обследованных (1,08%), ХПН – у 7 обследованных (0,54%), ХСН – у 10 обследованных (0,97%), нефросклероз – у 2 обследованных (0,15%).

При проведении корреляционного анализа была выявлена достоверная зависимость САД от таких параметров, как: ДАД ($r = 0,77$; $p < 0,0001$), ПД ($r = 0,75$; $p < 0,0001$), Пс ($r = 0,24$; $p < 0,0001$), возраст ($r = 0,46$; $p < 0,0001$), Псих ($r = 0,063$; $p = 0,044$), Соль ($r = 0,09$; $p = 0,004$), Гиподинамия ($r = 0,17$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,43$; $p < 0,0001$), ОТ ($r = 0,47$; $p < 0,0001$), ОТ/ОБ ($r = 0,32$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = 0,37$; $p < 0,001$), Г-САД ($r = 0,61$; $p < 0,0001$), Г-ДАД ($r = 0,53$; $p < 0,0001$). Не выявлено связи с курением ($r = 0,034$; $p = 0,6$); связь САД с психологическими стрессами, потреблением соли и гиподинамией была слабой, хотя и достоверной.

При корреляционном анализе связей ДАД с изученными параметрами установлена значимая ассоциация со следующими из них: САД ($r = 0,77$; $p < 0,0001$), ПД ($r = 0,18$; $p < 0,001$), Пс ($r = 0,22$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,35$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,39$; $p < 0,001$), ОБ ($r = 0,29$; $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = 0,29$; $p < 0,001$), возраст ($r = 0,36$; $p < 0,001$), гиподинамия ($r = 0,14$; $p < 0,001$), Г-САД ($r = 0,46$; $p < 0,0001$), Г-ДАД ($r = 0,78$; $p < 0,0001$). Не было получено достоверной связи ДАД с такими факторами, как курение ($r = 0,02$; $p = 0,6$), Псих ($r = 0,037$; $p = 0,24$), Соль ($r = 0,038$; $p = 0,22$).

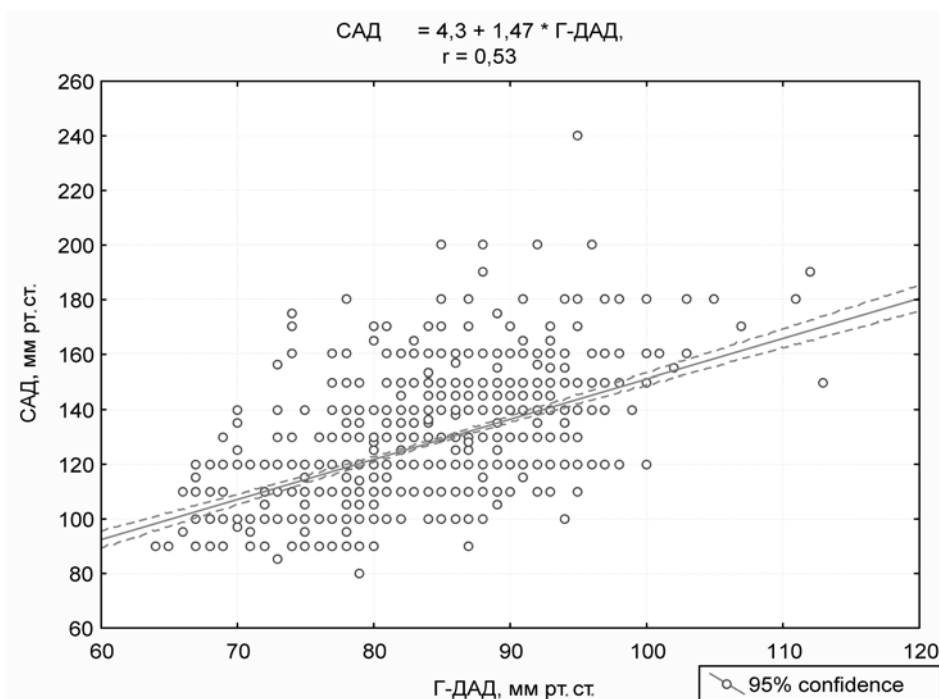


Рис. 3. Корреляционная зависимость САД и Г-ДАД.

Наиболее интересными в качестве прогностических критериев представляются показатели генотипического риска, поскольку они немодифицируемы и имеют количественную характеристику.

В исследовании показана статистически значимая зависимость САД от Г-САД, которая выражалась уравнением:

$$\text{САД} = (-85,1) + 1,62 \cdot \text{Г-САД}.$$

Графически корреляционная зависимость представлена на рис. 1.

Положительная, но умеренная по силе корреляционная связь выявлена также между ДАД и Г-САД (рис. 2), руководствуясь которой можно определить ДАД по формуле:

$$\text{ДАД} = (-27) + 0,83 \cdot \text{Г-САД}.$$

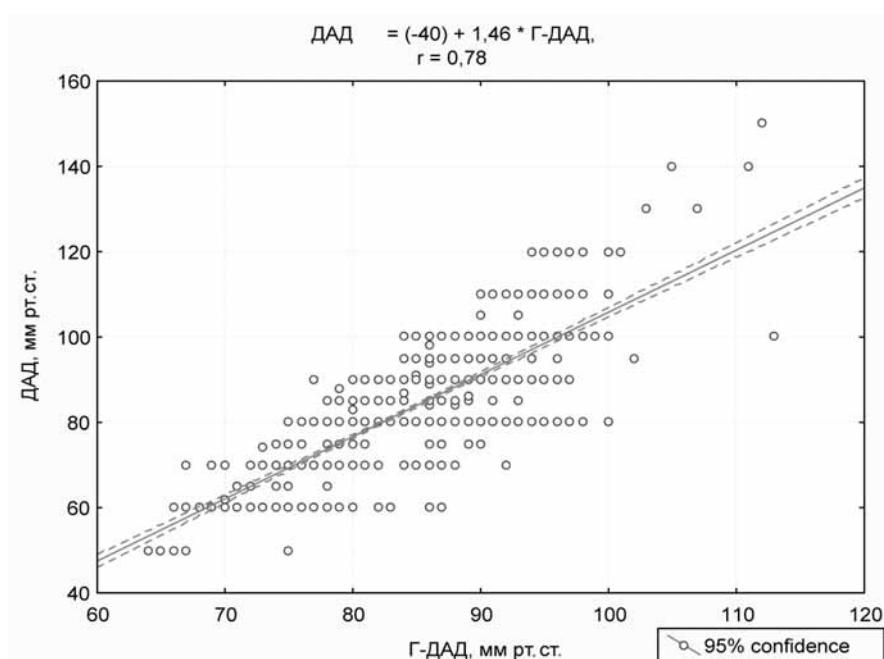


Рис. 4. Корреляционная зависимость ДАД и Г-ДАД.

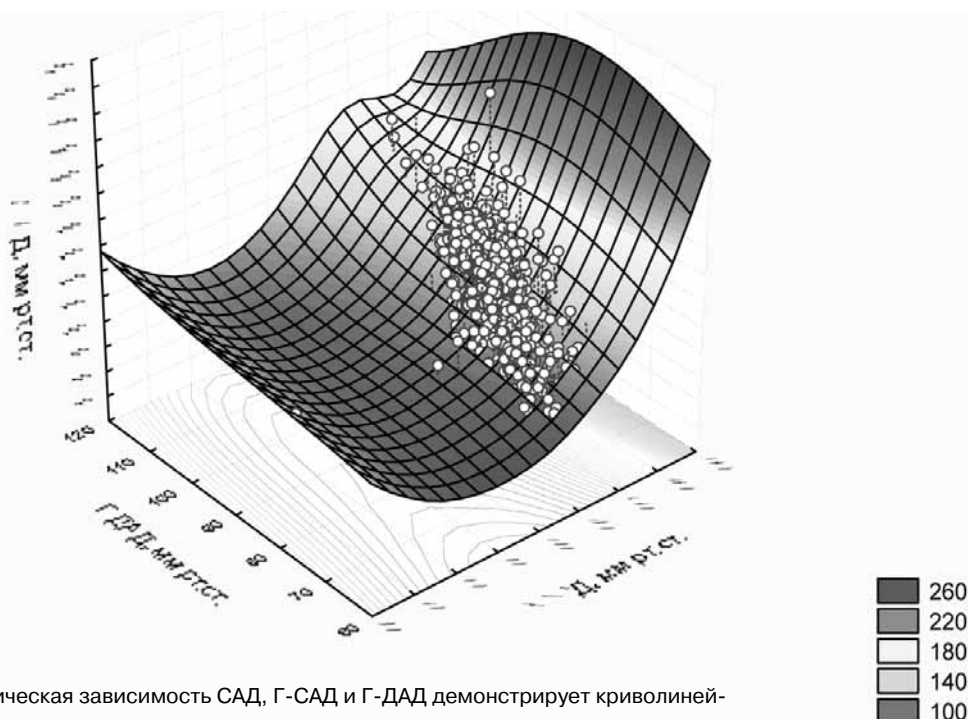


Рис. 5. Графическая зависимость САД, Г-САД и Г-ДАД демонстрирует криволинейность связи.

При оценке силы корреляционной связи САД и ДАД с Г-ДАД было установлено, что она является прямой и сильной (рис. 3, 4). Пользуясь коэффициентами корреляции, САД и ДАД можно определить по формулам:

$$\begin{aligned} \text{САД} &= 4,3 + 1,47 \cdot \text{Г-ДАД}, \\ \text{ДАД} &= (-40) + 1,46 \cdot \text{Г-ДАД}. \end{aligned}$$

Несмотря на наличие достоверной корреляционной связи САД и ДАД со множеством различных параметров, при проведении регрессионного анализа большая часть из них не была включена в итоговые уравнения множественной регрессии, что связано с низким удельным весом их влияния по сравнению с такими параметрами, как Г-САД, Г-ДАД, возраст обследованного, ДАД и ПД, которые оказали достоверное влияние на формирование САД. Уравнение множественной регрессии имело вид:

$$\text{САД} = x + 0,04 \cdot a + 0,23 \cdot b - 0,1 \cdot c + 0,95 \cdot d + 0,87 \cdot e,$$

где $x = (-13,87)$, a – возраст обследованного (лет), b – Г-САД, c – Г-ДАД, d – ДАД, e – ПД.

Несмотря на научную значимость получения такой математической зависимости, практического значения данное уравнение не имеет, поскольку прогнозирование САД требует включения в уравнение, а, значит, и регистрации ДАД и ПД. Прогнозирование САД требуется в том случае, когда оно не известно, а, значит, не известно ДАД и ПД. В связи с этим, данное уравнение требует модификации с сохранением в его составе параметров возраста и генотипического значения САД и ДАД, для определения которых не требуется регистрации САД и ДАД у

пробанда. После модификации уравнение имело вид:

$$\text{САД} = x + 0,53 \cdot a + 1,89 \cdot b + 0,37 \cdot c,$$

где $x = (-174,1)$, a – возраст человека, b – Г-САД, c – Г-ДАД.

Пользуясь данным уравнением, можно прогнозировать уровень САД у обследуемого в определённом возрасте, при этом для прогноза необходимо определение генотипических значений САД и ДАД. Последние параметры могут определяться, например, в условиях медико-генетического консультирования семейных пар, планирующих рождение ребёнка. В этом случае определяются генотипические значения САД и ДАД будущего ребёнка с помощью программы «ПРОКАРД-ГБ», затем необходимо воспользоваться предложенным нами уравнением. Учитывая зависимость прогнозируемого уровня САД от возраста, можно изобразить кривую САД у будущего ребёнка на протяжении его жизни. Уравнение можно также использовать и при формировании долгосрочного прогноза динамики САД обследуемого.

На формирование ДАД статистически значимое влияние оказывает уровень САД, ПД, Пс, возраст обследуемого, а также генотипическое значение САД. Уравнение множественной регрессии имело вид:

$$\text{ДАД} = x + 0,006 \cdot a + 0,017 \cdot b + 0,96 \cdot c - 0,91 \cdot d + 0,006 \cdot e,$$

где $x = (-1,9)$, a – возраст обследованного (лет), b – Г-САД, c – САД, d – ПД, e – Пс.

Данное уравнение не имеет практической значимости, однако устранив из уравнения такие признаки, как САД, ПД и Пс, можно использовать его для

прогнозирования ДАД в реальной медицинской практике:

$$\text{ДАД} = x + 0,258 \cdot a + 0,11 \cdot b + 1,43 \cdot c,$$

где $x = (-63)$, a — возраст человека, b — Г-САД, c — Г-ДАД.

Несмотря на статистическую значимость представленных уравнений, они не могут в полной мере моделировать гемодинамический профиль обследованных, поскольку последний определяется большим количеством факторов внешней и внутренней среды, каждый из которых оказывает достоверное влияние на формирование САД и ДАД, однако в представленных уравнениях сила их влияния существенно ниже силы генотипического влияния и влияния возраста, что и определило окончательный вариант уравнения.

Необходимо также учитывать и тот факт, что при построении уравнений множественной регрессии корреляционная зависимость условно принимается за линейную, а в действительности эта зависимость характеризуется криволинейностью. Это наглядно продемонстрировано на рис. 5.

Литература

1. Батюшин М.М. Прогнозирование факторов риска и семейная профилактика эссенциальной гипертензии. Диссертация ...к.м.н. Ростов-на-Дону, 2000. — 173 с.
2. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. М.: ВНОК, 2001. — 20 с.
3. Терентьев В.П., Батюшин М.М., Михайлов Н.В. Медико-генетическое прогнозирование и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Ростов-на-Дону, РостГМУ. — 1999. — 29 с.
4. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult treatment Panel III). National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Pub. N. 02-5215. 2002.
5. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies. AHA Scientific Statement// Circulation. 2003. — V. 108. P. 2543.

Abstract

During regional population family survey, 1298 of Rostov-na-Dony City and Region citizens were examined. Mean age was $42,61 \pm 0,58$ years. There were 527 men and 771 women; total number of families surveyed was 270.

Correlation and regression analyses, as well as special population-level genetic analysis methods, were used. Prognostic models were developed in two- and multivariate regression analysis, with regression equation construction.

Multiple regression equations, predicting systolic and diastolic blood pressure levels, could be used in medico-genetic counseling and population screening programs, to identify arterial hypertension high-risk groups.

Keywords: Family survey, population-level genetic analysis, blood pressure level predicting.

Выводы

1. В исследовании установлены достоверные ассоциации САД и ДАД с такими факторами, как ИМТ, ОТ, ОБ, Г-САД, Г-ДАД, Пс.

2. На основании статистического анализа построены уравнения множественной регрессии, которые могут быть использованы для прогнозирования САД и ДАД как при индивидуальном медико-генетическом консультировании, так и при проведении популяционных скрининговых программ для формирования групп высокого риска по АГ.

Поступила 10/04-2005