

МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

СЧАСТЛИВЕНКО А.И.*, ПОДПАЛОВ В.П.*, ДЕЕВ А.Д.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*,
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ**

Резюме. На материале проспективного исследования построена модель развития артериальной гипертензии по значимым факторам риска. Заболеваемость артериальной гипертензией положительно взаимосвязана с возрастом, наследственной отягощенностью по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, уровнем загрязнения территории ^{137}Cs , индексом массы тела, порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли, злоупотреблением алкоголем, частотой сердечных сокращений, уровнем общего холестерина. Предложенная модель позволяет выделить группы высокого (выше 0,51), среднего (0,37-0,51) и низкого риска (ниже 0,36) развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: эпидемиология, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые факторы риска, загрязненные радионуклидами территории.

Abstract. The model of arterial hypertension development from significant risk factors was made in a prospective study. Hypertension incidence was positively associated with age, family history of premature cardiovascular disease, ^{137}Cs deposition density, alcohol abuse, body mass index, gustatory sensitivity to sodium chloride, heart rate, total cholesterol. The presented model allows us to choose groups of high, average and low risk of arterial hypertension development.

Проблема артериальной гипертензии (АГ) остается одной из ключевых проблем современного практического здравоохранения как в мире, так и в Республике Беларусь и раннее прогнозирование её развития имеет большое профилактическое и экономическое значение [1, 3, 4, 8].

До сих пор остается открытым вопрос, действительно ли взаимосвязь между основными факторами риска и развитием АГ имеет причинный характер и достаточно ли глубоки наши знания о фундаментальных механизмах заболевания, чтобы разработать эффективные меры профилактики. Дополняющие друг друга дан-

ные клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований указывают на то, что зависимость между основными факторами риска и развитием АГ действительно имеет в значительной степени причинный характер [1, 8].

Особенностью Республики Беларусь является то, что после аварии на Чернобыльской АЭС в 5 из 6 областей выявлены значительные загрязненные радионуклидами территории (ЗРТ) и последствия данной экологической катастрофы оценены недостаточно [2, 7].

Таким образом, целью работы было показать возможность прогнозирования и расчет индивидуальной вероятности развития АГ по достоверно значимым факторам риска.

Методы

Для изучения возможности прогнозирования развития АГ нами использовались данные проспективного обследования. Так, при первом скрининге было обследовано 200 пациентов с нормальным уровнем АД. Эти лица были разделены на две репрезентативные группы: одна в количестве 89 лиц проживала в контрольном районе (КР) (Лиозненский район Витебской области), а другая в количестве 111 человек проживала на ЗРТ (Костюковичский район, Могилевская область). Через пять лет исследуемые группы были обследованы повторно.

Обследование всего изучаемого контингента начиналось с заполнения регистрационной карты, которая включала: социально-демографические данные (возраст, образование, семейное положение, профессия); характеристику территории проживания по ^{137}Cs ; стандартные вопросники ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска; результаты антропометрических измерений; показатели АД и частоты пульса; регистрацию ЭКГ; данные психологического тестирования по тестам М. Люшера и Дж. Тейлора; показатели липидного спектра.

Согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999), больными АГ считались лица, у которых уровень систолического АД достигал 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолического АД – 90 мм рт.ст. и выше, а так же лиц с нормальным АД на фоне приема гипотензивных препаратов в момент скрининга. АД измеряли ртутным сфигмоманометром на правой руке двукратно в положении сидя после 10-минутного отдыха с точностью до 2-х мм рт.ст. Учитывали средние значения АД из двух измерений.

Наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям определяли в случае наличия у матери в возрасте до 65 лет и/или у отца в возрасте до 55 лет сердечно-сосудистых катастроф, таких как преждевременная смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт.

Плотность загрязнения территории Республики Беларусь радионуклидами получали из данных Госкомгидромета СССР и Белгидромета.

Рост измеряли ростомером в строго вертикальном положении с точностью до 0,5 см.

Взвешивание проводили на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

ИМТ = масса тела в килограммах / квадрат роста в метрах

К лицам, злоупотребляющим алкоголем, относили мужчин, потребляющих более 168 г этанола в неделю, и женщин – более 112 г этанола в неделю [5].

О потреблении поваренной соли судили по косвенному признаку, а именно порогу вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС). ПВЧПС определяли путем нанесения раствора NaCl в возрастающей концентрации по одной капле на переднюю треть языка. Раствор NaCl получали разведением поваренной соли в дистиллированной воде в концентрациях от 0,03125 до 2% с увеличением её в каждой последующей пробе в 2 раза. За величину ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый впервые ощутил соленый вкус.

Частоту сердечных сокращений оценивали по данным электрокардиографии в положении лежа после 10 мин отдыха.

Уровень общего холестерина в сыворотке крови определяли ферментным методом с помощью наборов на холестерин фирмы «Boehringer Mannheim».

Статистический анализ был выполнен с помощью систем Statistica 6.0 и SPSS 12.0 с использованием стандартных методов описательной статистики. Нелинейная логистическая регрессионная модель использовалась для изучения связи АГ с сердечно-сосудистыми факторами риска. Вероятность развития АГ выражалась в значениях от 0 до 1.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ населения из КР и ЗРТ по полу и возрасту не выявил достоверных различий. Так, среди лиц, проживающих в КР, мужчин было 51 (57,3%), а женщин – 38 (42,7%). Аналогичное соотношение отмечалось и у людей из ЗРТ, а именно: мужчин – 69 (62,2%), а женщин – 42 (37,8%) ($df=1$; $\chi^2=0,5$; $p>0,05$). По данным первого скрининга средний возраст в популяции, проживающей в КР, был равен $38,8 \pm 1,4$ года, а среди населения из

ЗРТ – 36,7±1,3 года (df=1; F=1,4; p>0,05).

Из 200 человек, участвовавших в исследовании, у 116 сохранились нормальные уровни АД, а у 84 человек развилась АГ по данным второго скрининга. Нормальные уровни АД сохранили 59 человек из КР и 57 лиц, проживающих на ЗРТ. АГ сформировалась у 30 человек (33,7%) из КР и у 54 лиц (48,6%), проживающих на ЗРТ (df=1; $\chi^2=4,5$; p<0,05).

Моделирование риска развития АГ по значимым факторам у лиц с нормальным уровнем АД было выполнено с помощью логистического анализа и построена логит-модель с чувствительностью 84,5% и специфичностью 91,4% (табл. 1).

В предложенной логит-модели расчет риска развития АГ производился по формуле:

$$\ln \frac{P}{1-P} = \sum b_i x_i$$

После преобразования формулы расчета вероятности развития АГ у лиц с нормальным АД приняла следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\sum b_i x_i}}$$

P – вероятность наступления артериальной гипертензии

e – математическая константа равная 2,71828

b_i – коэффициенты переменных, рассчитанные по логистической регрессии

x_i – значения независимых переменных

Согласно полученной выше логит-модели, вероятность развития АГ по значимым фак-

торам составила 0,78±0,27, а вероятность сохранения нормальных уровней АД – 0,15±0,22. Следовательно, вероятность развития АГ в этой модели выше 0,51 указывает на высокий риск, от 0,37 до 0,51 – на средний риск, ниже 0,37 – на низкий риск.

В клинической практике значительный интерес представляет расчет индивидуального риска развития АГ, пример которого представлен ниже.

Пример расчета индивидуальной вероятности развития АГ: Пациентка Л., 41 год. Проживает на загрязненной радионуклидами территории с плотностью по ^{137}Cs 14,1 Ку/км². Рост 158 см. Вес 48 кг. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена. Злоупотребляет алкоголем. Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли – 0,25%. АД – 130/80 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений в положении лежа после 10 мин отдыха по данным электрокардиографии – 80 уд/мин. Общий холестерин – 5,4 ммоль/л. Расчет вероятности развития АГ у пациентки Л. производился согласно логит-модели (табл. 1).

Вероятность АГ в течение пяти лет у пациентки Л. составила 0,77, что соответствует высокому пятилетнему риску развития АГ.

По данным пятилетнего проспективного исследования у пациентки Л. действительно развилась АГ.

Предложенный метод является вполне доступным и может выполняться не только любой статистической программе, но и с помощью инженерного калькулятора, пример последовательности действий следует ниже.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-27,01 + 0,1 \cdot \hat{A} + 3,9 \cdot \hat{I} + 0,03 \cdot \tilde{N}_s + 0,3 \cdot \hat{E} \hat{I} \hat{O} + 0,13 \cdot \times \tilde{N} \tilde{N} + 1,22 \cdot \hat{I} \hat{A} \times \hat{I} \hat{N} + 3,61 \cdot \hat{C} \hat{A} + 0,67 \cdot \hat{I} \hat{O} \hat{N})}}$$

V – возраст, лет

H – наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям; кодировка 0 – нет; 1 – да

^{137}Cs – загрязненность территории ^{137}Cs , Ку/км²

ИМТ – индекс массы тела равен $48/(1,58)^2 = 19,2$ кг/м²

ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли

ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин

ЗА – злоупотребление алкоголем; кодировка 0 – нет, 1 – да

ОХС – общий холестерин, ммоль/л

Таблица 1

Логит-модель риска развития АГ по значимым факторам риска

Переменные	B	² -Вальда	P	Exp(B)
Возраст, лет	0,10	17,90	0,000	1,11
Отягощенная наследственность*	3,91	15,52	0,000	49,73
Проживание на ЗРТ, Ку/км ²	0,03	3,86	0,049	1,03
Индекс массы тела, кг/м ²	0,30	13,68	0,000	1,35
ПВЧПС, % р-ра NaCl	1,22	5,63	0,018	3,40
Частота сердечных сокращений, уд/мин	0,13	14,08	0,000	1,14
Злоупотребление алкоголем*	3,61	24,34	0,000	36,91
Общий холестерин, моль/л	0,67	5,09	0,024	1,95
Константа	- 27,01	32,65	0,000	0,00

* – номинальные дихотомические переменные: 0 – нет, 1 – да

Пример вычисления вероятности развития АГ по значимым факторам риска на инженерном калькуляторе:

1) Вводим - 27,01 и вносим в память калькулятора нажатием кнопки «MS».

2) Вычисляем $42 \times 0,1$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к -27,01, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

3) Вычисляем $0,03 \times 14,1$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к значению, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

4) Вычисляем $0,3 \times 19,2$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к значению, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

5) Вычисляем $0,13 \times 80$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к значению, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

6) Вычисляем $1,22 \times 0,25$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к значению, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

7) Вычисляем $3,61 \times 1$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к значению, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

8) Вычисляем $0,67 \times 5,4$, нажимаем клавишу «=», прибавляем это произведение к значению, хранящемуся в памяти, нажатием кнопки «M+».

9) Вводим математическую константу 2,71828, нажимаем клавишу «x^y», вызываем значение, хранящееся в памяти, нажатием клавиши «MR», нажимаем «=». Прибавляем к по-

лученному значению 1 и вносим в память калькулятора нажатием кнопки «MS».

10) Вводим число 1, нажимаем клавишу «/» (делить), вызываем значение, хранящееся в памяти, нажатием клавиши «MR», нажимаем «=».

11) На дисплее калькулятора появляется результат вычисления – 0,77.

Таким образом, по данным нашего исследования наличие прямой логистической регрессионной связи между факторами риска и развитием АГ указывает, что частота встречаемости в совокупности факторов риска выше среди лиц, у которых в течение пяти лет появилась АГ. Полученные результаты дают возможность для прогнозирования развития АГ среди лиц с нормальным уровнем АД согласно значимым факторам риска, которые, благодаря логистической регрессии, могут быть представлены различными статистическими шкалами. Логит-модели уже давно используются для изучения влияния независимых переменных на развитие различных заболеваний как в странах дальнего [10, 11], так и ближнего зарубежья [3]. Между тем, в Республике Беларусь пока широко используются четырехпольные таблицы для выявления роли тех или иных факторов в патогенезе заболеваний [6], что с позиций доказательной медицины ограничивает ценность информации для врачей.

Выводы

1. С позиции доказательной медицины именно логит-модель может использоваться

для выявления достоверных факторов, участвующих в патогенезе заболевания.

2. Значимыми факторами риска в логит-модели развития АГ с адекватным уровнем чувствительности и специфичности явились: возраст, наследственная отягощенность по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям, плотность загрязнения территории ^{137}Cs , индекс массы тела, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, частота сердечных сокращений, злоупотребление алкоголем и уровень общего холестерина.

3. Предложенная модель позволяет выделить группы высокого (выше 0,51), среднего (0,37-0,51) и низкого (ниже 0,37) риска развития АГ.

Литература

1. Батюшкин М.М., Теретьев В.П. Прогнозирование развития артериальной гипертензии на основании результатов проспективного исследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Том 3, № 5. – С. 4-9.
2. Гофман Дж. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Пер. с англ. Э.И. Волмянского, О.А. Волмянской. – Мн.: Выш.шк., 1994. – 574 с.
3. Константинов В.В. Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертензии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России, стран СНГ и прибалтийских государств (кооперативное исследование) // Терапевтический архив. – 1994. – № 1. – С. 54-57.
4. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69, № 8. – С. 66-69.
5. Руководство по профилактике в практическом здравоохранении: Адаптированный вариант рекомендаций ВОЗ «Prevention in Primary Care» / Под ред. И.С. Глазунова, Р.Г. Оганова, Н.В. Перовой, Р.А. Подемкиной. – М.: ГНИЦ ПМ РФ, 2000. – 216 с.
6. Цыбин А.К., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. и др. Как анализировать медицинскую информацию (некоторые базовые понятия доказательной медицины) // Медицинская панорама. – 2003. – № 3. – С. 3-7.
7. Annet J. UNSCEAR 2000 Report to the Effects of the Chernobyl Accident // International Journal of Radiation Medicine. – 2000. – Vol. 2-4. – P. 3-108.
8. Frankling S.S. et al. Predictors of New-Onset Diastolic and Systolic Hypertension. The Framingham Heart Study. S.S. Frankling, J.R. Pio, N.D. Wong e.a. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1121-1127.
9. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // Journal of Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P.151-183.
10. Keys A., Aravanis C., Blackburn H. et al. Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years // Circulation. – 1972. – № 4. – P. 815-828.
11. Wilhelmsen L., Wedel H., Tibblin G. Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease // Circulation. – 1973. – № 5. – P. 950-958.

Поступила 29.03.2005 г.
Принята в печать 29.03.2005 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Медицинское образование XXI века. Сборник материалов III международной конференции. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 765 с.

Фармация XXI века. Материалы VII съезда фармацевтов Республики Беларусь. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 361 с.