

*В. Н. Сорокина¹, Е. А. Павлющик², А. В. Хапалюк¹,
В. Ю. Афонин², Т. А. Чак¹*

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»²*

Обследовано двести двадцать мужчин в возрасте сорока – шестидесяти лет, для которых методом множественной логистической регрессии была построена прогностическая модель развития артериальной гипертензии (АГ).

Установлено, что носительство гетерозиготного генотипа МТ гена АГТ повышает шанс развития артериальной гипертензии в 1,95 раза, а наличие наследственной предрасположенности по материнской линии повышает шанс развития артериальной гипертензии в 1,86 раза.

На развитие артериальной гипертензии чаще всего влияют возраст, индекс массы тела и личностные факторы, такие как «экстраверсия», «отделенность», «эмоциональность».

□ Оригинальные научные публикации

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген ангиотензиногена, наследственная предрасположенность.

**V. N. Sarokina, E. A. Pavluyushchik, A. V. Khapaliuk,
V. Y. Afonin, T. A. Chak**

THE PREDICTIVE MODEL OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT

The population study was performed on 158 male patients suffered from arterial hypertension and 62 healthy man who were examined and treated at local hospital. The predictive model of hypertension was constructed with the help of the method of multiple logistic regression. There were included into analysis such characteristics as age, body mass ratio, inherited predisposition to the disease in maternal lineage, the AGT M/T polymorphism, personal attributes such as «extraversion», «apartness», «emotionality». The AGT M/T polymorphism was detected by PCR. Personal features were determined by the «Big five» questionnaire.

According to the study logistic regression equation was built. This logistic regression model showed high predictive value: it explained 87.8% of the total variance.

It was found out that the carriage of the heterozygous genotype of the AGT gene enhanced the chance of hypertension morbidity in 1.95 times. The inherited predisposition to the disease in maternal lineage increased hypertension risk in 1.86 times. The hypertension incidence changed according to the age, body mass ratio and personal attributes such as «extraversion», «apartness», «emotionality».

Key words: arterial hypertension, angiotensinogen gene, inherited predisposition

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) является полиэтиологичным заболеванием. Это означает, что АГ представляет собой комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений [2]. Предпосылками к развитию АГ может служить возраст, пол, этнические особенности, особенности типа личности и личностного реагирования в стрессовой ситуации, наследственная предрасположенность, в частности, генетические дефекты, повышенное потребление поваренной соли, низкая физическая активность, избыточная масса тела, состояние активности симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой систем (РАС) [5, 7]. Согласно мозаичной теории Пейджа, один этиопатогенетический фактор не может вызвать АГ, а для развития заболевания важна их совокупность [2, 4, 5, 8]. Многофакторная природа эссенциальной АГ во многом обусловлена генетическим полиморфизмом САС, РАС, гомоцистеиновой, брадикининовой и эндотелиальной систем [1, 6, 9].

Из работ исследователей, изучавших патогенез артериальной гипертензии в разных популяциях, следует, что вес различных факторов в развитии артериальной гипертензии неодинаков. Публикации, посвященные молекулярно-генетическим исследованиям, указывают на несомненную роль наследственных факторов в генезе АГ [9].

Цель: Определить прогностическую значимость семейной предрасположенности, личностных характеристик, возраста, избыточной массы тела, полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) в формировании артериальной гипертензии.

Задачами исследования были:

1. Построение прогностической модели развития артериальной гипертензии с помощью метода множественной логистической регрессии.

2. Оценка вклад в развитие АГ возраста пациента, индекса массы тела (ИМТ), M235T полиморфизма гена AGT; личностных характеристик и наследственной отягощенности по материнской линии.

Материалы и методы. Информационной базой для настоящего исследования являлись результаты комплексного обследования мужчин, проходивших осмотр и лечение на базе терапевтического, неврологического и урологического отделения Республиканского госпиталя МВД Республики Беларусь (n = 220 человек, возраст 40–60 лет). Из них 158 человек имели верифицированный диагноз АГ 2 и 3 степени (основная группа). Группу сравнения составили 62 человека, не страдающих артериальной гипертензией. Критериями включения в исследование были: наличие артериальной гипертензии 2 и 3 степени, мужской пол.

Критериями исключения из основной группы были: артериальная гипертензия 1 степени (т. е. артериальное давление ниже 160/100 мм рт. ст. при отсутствии надлежащей медикаментозной коррекции), симптоматическая гипертензия, наличие осложнений, таких как острая недостаточность мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, стенокардия функционального класса III–IV, онкологическое заболевания в анамнезе либо на момент обследования, нарушения психики.

У пациентов основной и контрольной групп выполнялся однократный забор венозной крови для молекулярно-генетического исследования. Генетические исследования проводились в лаборатории фармакогенетики Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси. Выявление полиморфных маркеров гена было основано на определении

наличия/отсутствия фрагментов в исследуемом ДНК-фрагменте в крови пациента методом ПЦР и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализа). Для анализа M235T полиморфизма гена AGT использовалась следующая последовательность праймеров: прямой праймер F – 5'–CCGTTTGTGCAGGGCCTG–3' и обратный – R – 5'–TGCTGTCCACACTGGACCCC–3'.

В качестве психометрического ресурса применялся пятифакторный личностный опросник, который основан на биполярности каждого фактора, характеризующего особенности личности: экстраверсия – интроверсия, привязанность – отдаленность, естественность – контролирование, эмоциональность – эмоциональная сдержанность, игривость – практичность. Произведен расчет «сырых» и T-баллов для каждого пациента. В информационную базу для построения модели регрессии включались показатели T-баллов вторичных личностных факторов.

Антропометрические исследования состояли в измерении веса, роста и расчете индекса массы тела.

Наличие наследственной предрасположенности уточняли при опросе пациентов.

Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических

пакетов Excel, Statistica 10.0, SPSS 17. В процессе поиска прогностических факторов АГ был применен метод логистической регрессии, позволяющий использовать в качестве предикторов (регрессоров) как бинарные (качественные) переменные так и количественные переменные, измеренные в любых известных шкалах [3]. С помощью указанных математических методов нами разрабатывалась статистическая модель оценки вероятности развития АГ. Помимо прогнозирования, полученные в ходе анализа данные, позволяют оценить индивидуальный вклад каждой зависимой переменной в формирование полиэтиологичной АГ.

Результаты и обсуждение. В качестве зависимой использовали дихотомическую переменную наличия или отсутствия АГ, независимые переменные – вторичные факторы пятифакторного опросника личности, индекс массы тела, наличие наследственной предрасположенности по материнской линии, наличие генотипа МТ гена AGT (таблица 1).

Методом логистической регрессии установлено влияние следующих факторов на формирование артериальной гипертензии: наибольший вклад вносят наличие полиморфизма МТ гена AGT ($B = 1,301$; $p = 0,015$), наличие наследственной предрасположенности

Таблица 1. Переменные логистической регрессии, оказывающие влияние на формирование АГ

Переменная	B	S.D.	Wald	df	p	Exp(B)
ИМТ	0,562	0,105	28,625	1	<0,001	1,755
Возраст	0,144	0,043	11,425	1	0,001	1,155
Наследственная предрасположенность к АГ по материнской линии	1,251	0,540	5,372	1	0,020	3,493
AGT М/Т	1,301	0,535	5,906	1	0,015	3,674
T1	0,066	0,029	5,054	1	0,025	1,068
T2	-0,156	0,036	18,210	1	<0,001	0,856
T4	0,100	0,033	9,287	1	0,002	1,106
Константа	-22,758	4,442	26,251	1	<0,001	0,000

Примечание. T1 – экстраверсия-интроверсия, T2 – привязанность-отдаленность, T4 – эмоциональность-эмоциональная сдержанность, ИМТ – индекс массы тела.

ности к артериальной гипертензии по материнской линии ($B = 1,251$; $p = 0,020$). Также имело значение преобладание таких черт личности как экстраверсия ($B = 0,066$; $p = 0,025$), эмоциональность ($B = 0,1$; $p = 0,002$) и отдаленность ($B = -0,156$; $p < 0,001$). Помимо этого, вероятность возникновения АГ возрастает с увеличением ИМТ ($B = 0,562$; $p < 0,001$) и возраста ($B = 0,144$; $p = 0,001$).

По результатам исследования было построено уравнение логистической регрессии (формула 1). Данная модель логистической регрессии обладает высокой прогностической значимостью: она объясняет 87,8% общей дисперсии.

$$Z = 0,562x_1 + 0,144x_2 + 1,251x_3 + 1,301x_4 - 0,066x_5 - 0,156x_6 + 0,1x_7 - 22,758,$$

где X_1 : индекс массы тела; X_2 : возраст; X_3 : наличие наследственности по материнской линии; X_4 : наличие генотипа МТ гена AGT; X_5 : T1 – экстраверсия-интро-

версия; X_6 : T2 – привязанность-отдаленность; X_7 : T4 – эмоциональность-эмоциональная сдержанность.

В последующем был произведен расчет отношения шансов развития АГ при наличии наиболее значимых (по значению фактора B) переменных (таблица 2).

Таблица 2. Отношения шанса формирования артериальной гипертензии для пациентов имеющих полиморфизм М/Т и наследственную предрасположенность по материнской линии

Переменная	Отношение шанса	95% CI	p
М/Т AGT	1,95	1,64–2,33	<0,05
Наследственная предрасположенность к АГ по материнской линии	1,86	1,58–2,18	<0,05

Установлено, что наличие гетерозиготного генотипа МТ гена AGT повышает шанс развития АГ в 1,95 раза, а наличие наследственной предрасположенности

□ Оригинальные научные публикации

по материнской линии повышает шанс развития АГ в 1,86 раза. На развитие АГ также влияют возраст, индекс массы тела и личностные факторы «экстраверсия», «отделенность», «эмоциональность».

Литература

1. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Е. В. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

2. Бувальцев, В. И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 202–208.

3. Воскресенская, О. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии: возможные механизмы возникновения и принципы терапии / О. Воскресенская, Н. Захарова, М. Иванов // Врач. – 2014. – № 4. – Электронный ресурс: <http://medi.ru/doc/f422005.htm>.

4. Кобалава, Ж. Д. Новое во взглядах на артериальную гипертензию. – Режим доступа: www.medical.ru/cardiology/spec/?cont=articl... – Дата доступа: 24.10.2015.

5. Коробко, И. Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / И. Ю. Коробко // Медицинские новости. – 2007. – № 9. – С. 27–30.

6. Свистунов, А. А. Молекулярно-генетические маркеры в патогенезе и лечении эссенциальной артериальной гипертензии / А. А. Свистунов [и др.] // Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 125–127.

7. Оганов, Р. Г. Болезни сердца. Руководство для врачей / Р. Г. Оганов; под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. – М.: Литтерра, 2006. – 1344 с.

8. Chobanian, A. V. Isolated systolic hypertension in the elderly / Aram V. Chobanian // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, № 8. – P. 789–796.

9. Naber, C. K. Genetics of human arterial hypertension / C. K. Naber, W. Siffer // Minerva. Med. – 2004. – Vol. 5, № 5. – P. 347–356.

Поступила 18.03.2016 г.