

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ИФР-1 И ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ С СД БЕЗ ДН НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МНОГОМЕРНОЙ СТАТИСТИКИ

В статье показана методика определения показателей ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у детей с СД без ДН, с помощью которой можно установить оптимальный их уровень и выделять больных, которым не угрожает развитие ДН. На базе методов многомерной статистики создана математическая модель для прогноза показателей ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у больных СД без ДН и идентификации группы больных СД без ДН.

**Ключевые слова:** лечение детей, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, математика, регрессионный анализ, факторный анализ

В современной научной литературе есть указания на вовлечение инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), а также лептина в развитие диабетической нефропатии. Известно, что ИФР-1 является одним из причинных факторов развития эндотелиальной дисфункции, ангиопатии и морфологических изменений почек при сахарном диабете. Полагают, что лептин участвуя в нарушении углеводного и липидного обмена, способствует развитию ренального поражения при СД (Suganami T., Mukoyama M., 2005, Briley L.P., 2006). Установлено, что высокий уровень лептина является предрасполагающим фактором в нарушении сосудистой эластичности (Singhal A и соавт., 2001). Поэтому в настоящее время актуальной задачей является изучение показателей ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у детей с СД без ДН для установления их оптимального уровня, не приводящего к развитию данного осложнения.

В связи с этим **цель нашей работы** – разработать методику определения показателей ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у детей с СД без ДН, с помощью которой можно установить оптимальный их уровень и выделять больных, которым не угрожает развитие ДН. Для достижения данной цели были выдвинуты следующие задачи: 1. изучить взаимосвязи между концентрацией сывороточного ИФР-1, а также лептина и клинико-лабораторными показателями в группе детей без ДН; 2. создать математическую модель, описывающую уровень сывороточного ИФР-1 и лептина у детей с СД без ДН через набор значимых клинико-лабораторных показателей.

Для решения этих задач были применены методы многомерной статистики (корреляционный, факторный и регрессионный анализ), кото-

рые позволяли выявить закономерности между основными показателями в исследуемой группе. Корреляционный и факторный анализ дал возможность определить взаимосвязи, а также степень их значимости между ИФР-1, лептином и клинико-лабораторными данными (качественные парные и групповые обусловленности для ИФР-1 и лептина). С помощью регрессионного анализа и метода Брандона Д. [3] определены и оценены вклады (доля влияния) каждого признака в определение уровня сывороточного ИФР-1 и лептина для группы детей без ДН (количественная обусловленность для ИФР-1 и лептина).

Объектом исследования послужили 112 детей с СД 1 типа без ДН в возрасте от 1 до 18 лет (средний возраст  $11,96 \pm 0,63$  лет).

Полученные нами количественные данные были представлены в матрице для детей с СД без ДН –  $139 \times 112$ , где 139 – число абсолютных клинико-лабораторных показателей (параметры-столбики), 112 – число исследованных лиц (строчки-наблюдения).

### Результаты исследования

Проведенный корреляционный анализ показал отсутствие сильных и средних линейных связей между показателем сывороточного ИФР-1 и остальными клинико-лабораторными признаками. Однако выявлены слабые связи ИФР-1 с возрастом пациентов ( $r=0.316$ ) и с наличием гипераминоацидурии ( $r=-0.421$ ).

Так, концентрация сывороточного ИФР-1 повышается с возрастом и уменьшается при нарастании гипераминоацидурии.

Согласно факторному анализу ИФР-1 не объединился в факторах с другими лабораторными показателями, что свидетельствует об от-

существовании качественной групповой обусловленности для ИФР-1.

Следующим этапом было построение регрессионной модели, которая позволяет выделить значимые клинико-лабораторные показатели, определяющие концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови у детей изучаемой группы. Оценка вкладов (влияния) клинико-лабораторных показателей на концентрацию сывороточного ИФР-1 представлена в таблице 1.

Результаты проведенного анализа показали, что из общего числа изучаемых клинико-лабораторных показателей (139), в модель, характеризующую концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови вошли 52 признака. В большей степени ИФР-1 определяется наличием гиперраминоацидурии (0,33).

Этот результат согласуется с данными корреляционного анализа, который показывает,

Таблица 1. Оценка вкладов клинико-лабораторных показателей в модель для определения концентрации сывороточного ИФР-1 в группе детей с СД без ДН\*

Название показателя	Вклад в модель
Гипераминоацидурия (ГААУ)	0,3267
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	0,0491
Уровень гликозилированного гемоглобина (НвА1)	0,0392
Уровень мочевины	0,0350
Общая суточная доза инсулина (ЕД/сут)	0,0308

Примечание:

\* в таблице приведены вклады показателей, значение которых составляло не менее 0,03.

Таблица 2. Характеристика модели для определения ИФР-1 в группе детей с СД без ДН

Характеристика модели	Значения
Коэффициент детерминации	0,9498
Средняя абсолютная ошибка	33,76
Средняя ошибка в процентах	12,89

Таблица 3. Корреляционная связь уровня сывороточного лептина и некоторых клинико-лабораторных показателей в группе детей без ДН

Клинико-лабораторные показатели	Коэффициент корреляции
Индекс массы тела	0,358
Отклонение от нормы уровня сывороточных триглицеридов (ТГЛ)	-0,340
Нарушение индекса резистентности (ИР) в стволе почечной артерии	0,311

что уровень ИФР-1 снижается при наличии гиперраминоацидурии ( $r=-0,421$ ).

Чтобы использовать данную модель для определения сывороточного ИФР-1 у детей изучаемой группы был подсчитан коэффициент детерминации и средние абсолютные и относительные ошибки.

Из представленных данных видно, что модель имеет высокий коэффициент детерминации (0,95) и небольшие средние абсолютные и относительные ошибки. Следовательно, её можно использовать для определения показателя ИФР-1 по соответствующим значениям клинико-лабораторных параметров и осуществлять прогноз и идентификацию групп больных.

Проведённые исследования позволили выделить набор значимых клинико-лабораторных показателей, которые вошли в регрессионную модель (гипераминоацидурия, индекс массы тела; уровень гликозилированного гемоглобина; уровень мочевины и общая суточная доза инсулина), определяющие концентрацию ИФР-1 у детей с СД без ДН.

С помощью этой методики можно проводить идентификацию групп больных, у которых показатель сывороточного ИФР-1 не приводит к развитию данного осложнения.

Аналогичные исследования были проведены для определения уровня сывороточного лептина у лиц с СД без ДН.

С целью изучения взаимосвязей лептина с клинико-лабораторными показателями был проведён корреляционный анализ. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Как видно из полученных данных, из общего числа изучаемых клинико-лабораторных признаков уровень сывороточного лептина в группе исследования имеет слабые связи только с тремя показателями (связи сильной и средней степени отсутствуют). Так, у больных СД без ДН уровень лептина в сыворотке крови повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ), а также при нарушении индекса резистентности в стволе почечной артерии (по данным УЗ-доплерографии) и уменьшается при отклонении от нормы уровня сывороточных триглицеридов (ТГЛ).

Согласно факторному анализу лептин объединился в 12-ом факторе с параметром – пол (табл. 4.)

Таким образом, уровень сывороточного лептина у обследованных детей имеет связь с половой принадлежностью (-0,69). У лиц женского пола с СД без ДН данный показатель достоверно выше (13,186 нг/мл [9,80-16,58 нг/мл]), чем у пациентов мужского пола (6,481 нг/мл [5,20-7,75 нг/мл],  $p < 0,05$ ).

Была построена регрессионная модель, которая позволила выделить набор значимых клинико-лабораторных показателей и оценить вклад каждого признака в определение уровня лептина у детей исследуемой группы. Результаты представлены в таблице 5.

Проведенный анализ показал, что из 139 изучаемых клинико-лабораторных признаков в модель вошло 33 показателя, характеризующих уровень лептина в данной группе. В большей степени он определяется индексом массы тела (0,27).

Это согласуется и с данными корреляционного анализа, которые свидетельствуют о том, что при повышении индекса массы тела – уровень сывороточного лептина увеличивается ( $r = 0,358$ ).

Дана характеристика модели для определения лептина в изучаемой группе (табл. 6).

Как показано в таблице 6, разработанная модель имеет высокий коэффициент детерминации ( $R^2 = 0,9502$ ). Поэтому ее можно использовать для определения сывороточного лептина по наиболее значимым показателям, она позволяет определить и оценить вклад каждого параметра, определяющего уровень сывороточного лептина у детей без ДН.

Проведенные исследования доказали, что данную модель можно использовать для определения уровня сывороточного лептина через набор значимых клинико-лабораторных признаков (индекс массы тела, пол, нормальное значение коэффициента атерогенности, время максимального накопления радиофармпрепарата в правой почке, суточная доза аналогового инсулина короткого действия) и идентифицировать группу больных, у которых значение лептина не приводит к развитию ДН.

**Выводы:**

1. Создана модель для определения уровня ИФР-1 и лептина у детей с СД без ДН.

Таблица 4. Определение взаимосвязи лептина и клинико-лабораторных показателей в группе детей без ДН на основе факторного анализа

Показатели, объединившиеся в факторе	Степень взаимосвязи (нагрузка)
Пол	-0,6936
Лептин	0,5440

Таблица 5. Оценка вкладов клинико-лабораторных показателей для определения показателя лептина в сыворотке крови у детей исследуемой группы \*

Название показателя	Вклад в модель
Индекс массы тела	0,2686
Пол	0,0731
Коэффициент атерогенности в пределах нормы	0,0502
Время максимального накопления радиофармпрепарата (Т max) в правой почке (по данным динамической нефросцинтиграфии)	0,0449
Суточная доза аналогового инсулина короткого действия	0,0339

Примечание:

\* в таблице приведены вклады, значение которых составило не менее 0,0339.

Таблица 6. Характеристика модели для определения лептина в группе детей с СД без ДН

Характеристика модели	Значения
Коэффициент детерминации	0,9502
Средняя абсолютная ошибка	2,73
Средняя ошибка в процентах	26,14

2. В основу этой модели были положены методы Брандона и регрессионный анализ, которые позволили выделить наиболее значимые клинико-лабораторные показатели, определяющие уровень ИФР-1 и лептина у пациентов данной группы.

3. Используя разработанную методику и располагая значениями соответствующих признаков, можно прогнозировать уровень сывороточного ИФР-1 и лептина и идентифицировать группу больных СД, которым не угрожает развитие ДН.

**Список использованной литературы:**

1. Чепасов В.И., Харченко Д.А. Минимизация количества параметров исследования // ОГУ, Оренбург, 2004г., 186с.  
 2. Драйпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. - М.: Статистика, 1973.

3. Brandon D. B. Developing Mathematical Models for Computer Control, USA Journal, 1959, V.S,N7.
4. Харман Г. Современный факторный анализ.-М.:Статистика, 1972.
5. Иберла К. Факторный анализ.-М.:Статистика, 1980.
6. Lawley D.M. The estimation of factor loadings by the method of maximum likelihood. Proc. roy. Soc. Edinb. Abo. 64-82(1940).
7. Kaiser H. F. [1]. The varimax criterio for analytic rotation in factor analysis. Psychometrika, 23, 187-200(1958).
8. Mogensen CE, Christensen CK Predicting diabetic nephropathy in insulindependent patients //N Engl J Med.- 1984.- 311: 89-93.
9. Clemmons DR, Moses AC, McKay MJ, Sommer A, Rosen DM, Ruckle J The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for *in vivo* biological activity. J Clin Endocrinol Metab.- 2000.- 85:1518-1524.
10. Suganami T, Mukoyama M., Mori K., Yoko H., Koshikawa M., Sawai K., Hidaka Sh., Ebihara K., Tanaka T. et al. Prevention and reversal of renal injury by leptin in a new mouse model of diabetic nephropathy / The FASEB Journal.- 2005.- Vol. 19.- P.127-129.
11. Singhal A., Farooqi I.S., Cole T. J., O'Rahilly S., Fewtrell M., Kattenhorn M., Lucas A., Deanfield J. Influence of Leptin on Arterial Distensibility / *Circulation*. - 2002;106:1919-1924.
12. Волеводз Н.Н., Тошевикова А.К. СТГ и ИФР-I при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений. Сахарный диабет, 2001, №1, С. 45-50.