

УДК 612.123

І.С. ФЛЮНТ, Л.М. ВЕЛИЧКО, Б.Я. ГУЧКО, Г.Й. МАТІЙШИН, О.Б. ТИМОЧКО, М.Ф. СМАЛЕНЮК, Я.М. ЯРЕМЧУК, Л.І. ГОЛОВАЧ, Н.В. ТЕРТИЧНА

### ПРИРОДНА КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІПІДНИХ СПЕКТРІВ ПЛАЗМИ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ, ЯКІ ПРИБУВАЮТЬ НА КУРОРТ ТРУСКАВЕЦЬ.

*Показано, что у большинства гастроэнтерологических больных женского пола, прибывающих на курорт Трускавец, имеет место дислиппротеидемия. При этом у 40,3% - по типу умеренной гиперпребета-, гипобета-, гипоальфа-липпротеидемии, у 20,9% - выраженной гипоальфа-липпротеидемии, у 7,5% - сочетание последней с выраженной гиперпребета- и умеренной гипобета-липпротеидемией.*

\* \* \*

#### ВСТУП

Відомо, що основними ліпідами плазми крові людини є загальний холестерин (3,88-6,46 мМ/л), фосфоліпіди (1,82-4,44 мМ/л), тригліцериди (0,56-2,15 мМ/л) та неестерифіковані жирні кислоти (0,28-0,71 мМ/л) [2-4,6]. Всі перелічені ліпіди знаходяться в плазмі у формі, зв'язаній з білками. При цьому неестерифіковані жирні кислоти комплексуються з альбуміном, а інші ліпіди - з  $\alpha$ - і  $\beta$ -глобулінами, утворюючи так звані "ліпопротеїдні комплекси" або "ліпопротеїди", які мають електрофоретичну рухомість, властиву глобулінам. При аналізі даних ліпідів в плазмі (або сироватці) крові фактично визначають їх сумарний вміст в усіх класах ліпопротеїдів. Разом з тим, досліджують вміст холестерину і/або тригліцеридів в окремих фракціях ліпопротеїдів. Існує декілька класифікацій ліпопротеїдів, що базуються на відмінностях їх властивостей: гідратованої щільності, швидкості флоатації, електрофоретичній рухомості, а також на відмінностях в апопротеїновому складі часток. Позаяк електрофоретична рухливість фракцій ліпопротеїдів, виділених методом ультрацентрифугування, відповідає рухливості окремих глобулінів, допускають їх подвійне позначення: пре- $\beta$ -ЛП і ЛП дуже низької щільності (ДНЩ),  $\beta$ -ЛП і ЛП НЩ,  $\alpha$ -ЛП і ЛП високої щільності (ВЩ).

Ліпідний спектр плазми в певній мірі визначає схильність до розвитку атеросклерозу, жовчекам'яної хвороби тощо [4]. Тому вельми цікаво проаналізувати в цьому руслі контингент гастроентерологічних хворих, які прибувають на курорт Трускавець.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 67 жінок віком 29-67 років, котрі знаходились на лікуванні в санаторіях курорту Трускавець з нагоди гастроентерологічних захворювань (хронічний некалькульозний холецистит, стан після холецистоектомії, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки).

**Таблиця 1.** Статеві-вікові нормативи вмісту в плазмі ліпідів (за даними "The Lipid Research Clinics", цит. за [6]).

Вік	ТГ, мМ,л	ХС загальний, мМ/л	ХС пре- $\beta$ -ЛП, мМ/л	ХС $\beta$ -ЛП, мМ/л	ХС $\alpha$ -ЛП, мМ/л
30-34	1,44	4,98	0,55	3,26	1,15
	1,01	4,62	0,31	2,87	1,45
39-39	1,36	5,18	0,62	3,44	1,12
	1,16	4,89	0,4	3,09	1,42
40-44	1,8	5,29	0,66	3,49	1,14
	1,16	5,1	0,38	3,23	1,49
45-49	1,69	5,51	0,63	3,71	1,17
	1,33	5,32	0,45	3,34	1,53
50-54	1,81	5,5	0,69	3,67	1,14
	1,37	5,61	0,44	3,56	1,6
55-59	1,58	5,55	0,56	3,76	1,23
	1,57	5,9	0,53	3,77	1,6
60-64	1,54	5,59	0,49	3,77	1,33
	1,56	5,99	0,43	3,92	1,65
65-69	1,64	5,7	0,51	3,88	1,32
	1,61	5,94	0,44	3,97	1,63

Примітка: В кожній віковій графі верхній рядок – чоловіки, нижній – жінки.

Рівень триацилгліцеридів (ТГ) визначали метаперіодатним методом, загального холестерину (ХС) - прямим методом за реакцією Златкіса-Зака [2,3], ХС ЛП ВЩ - ензиматичним методом Hiller G. [8] після преципітації ХС ЛП ДНЩ і ХС ЛП НЩ з допомогою декстрансульфату/Mg<sup>2+</sup>, ХС суми ЛП ДНЩіНЩ - турбідиметричним методом за Бурштейном-Самай, а також розраховували вміст ХС в складі пре-β- і β-ЛП за вмістом ТГ і ХС α-ЛП [2].

На основі отриманих даних обчислювали холестериновий коефіцієнт атерогенності Клімова [4]:

$$KA = \text{ХС загальний} / \text{ХС ЛП ВЩ} - 1.$$

Актуальні величини співвідносили із належними для статі та віку (табл. 1).

Користувалися аналізаторами "Pointe-180" ("Scientific", USA), "Reflotron" (Boehringer Mannheim, BRD) і приданими до них наборами реактивів.

Окрім того, оцінювали вегетативний гомеостаз методом варіаційної кардіоінтервалометрії [1].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі було проведено процедуру виявлення кількості кластерів (метод single linkage) [7].

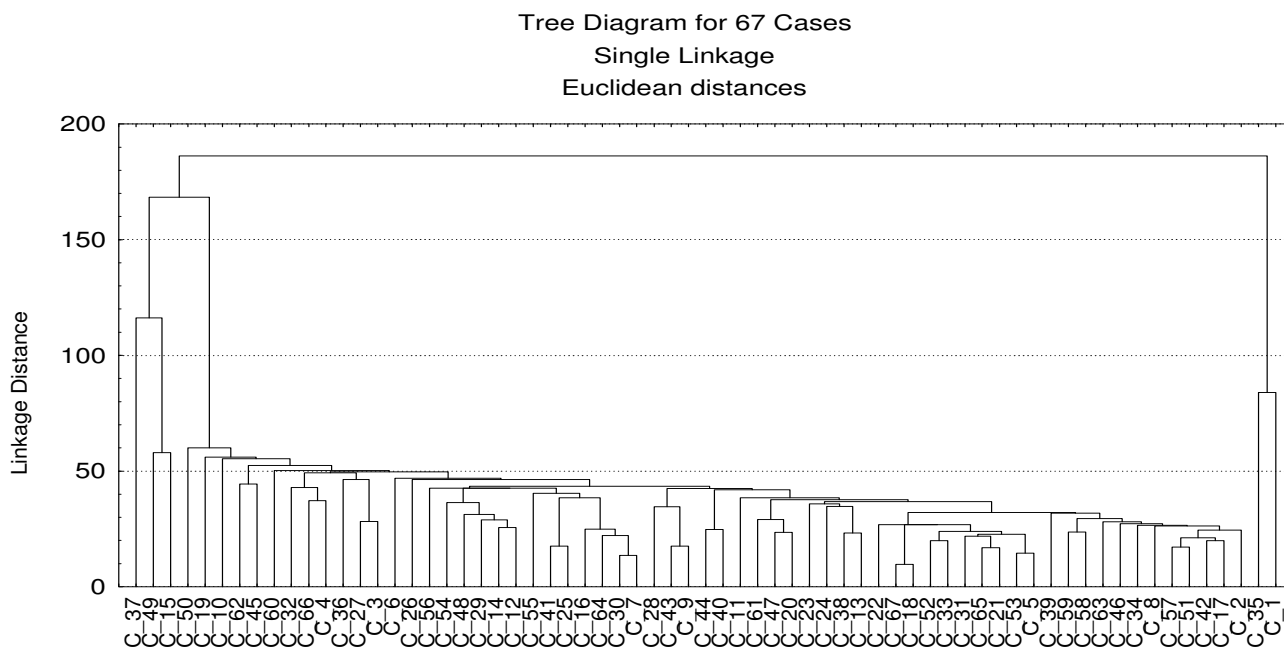


Рис. 1. Кластеризація обстеженого контингенту за ліпідним спектром плазми

Як видно на рис. 1, обстежений контингент природно розподіляється на чотири кластери.

На другому етапі кластерного аналізу (метод k-means clustering) ці чотири однорідні чітко відмінні між собою групи-кластери було сформовано. Евклідова віддаль між респективними центрами I і II кластерів складає 161; I і III - 197; I і IV - 205; II і III - 44; II і IV - 45; III і IV - 37. Натомість евклідові віддалі між респективними центрами і окремими членами в I кластері знаходяться в інтервалі 23÷73, в II - 7÷45, в III 5÷34, в IV - 8÷30. Отже, кластеризація відповідає необхідним критеріям.

Найсуттєвіший внесок у розподіл на кластери, якщо судити за коефіцієнтом  $\eta^2$ , вносять нормовані рівні пре-β-ЛП ( $\eta^2=0,894$ ;  $F=178$ ;  $p<10^{-6}$ ) і ТГ ( $\eta^2=0,893$ ;  $F=177$ ;  $p<10^{-6}$ ). Далі йде, значно поступаючись попереднім показникам, коефіцієнт атерогенності Клімова ( $\eta^2=0,532$ ;  $F=23,9$ ;  $p<10^{-6}$ ). Ще меншу лепту у кластеризацію вносять сумарні β-ЛП ( $\eta^2=0,410$ ;  $F=14,6$ ;  $p<10^{-6}$ ) та α-ЛП ( $\eta^2=0,389$ ;  $F=13,4$ ;  $p=10^{-6}$ ). Останнє місце в рейтингу кластероутворюючих змінних посідають β-ЛП ( $\eta^2=0,198$ ;  $F=5,2$ ;  $p=0,003$ ). Разом з тим, загальний нормований рівень ХС не вносить суттєвого вкладу у розподіл ( $\eta^2=0,005$ ;  $F=0,11$ ;  $p=0,99$ ).

Із результатів, представлених на табл.2, випливає, що лише у 31,3% обстежених жінок (IV кластер) параметри ліпідного спектру плазми знаходять в межах статеві-вікової норми. У переважній більшості - 40,3% (II кластер) констатовано помірну дисліпопротеїдемію за типом гіперпребета-, гіпобета-, гіпоальфа-ліпопротеїдемії. У 20,9% (III кластер) виявлено виражену гіпоальфа-ліпопротеїдемію, а ще у 7,5% (I кластер) - поєднання останньої із вираженою гіперпребета- та помірною гіпобета-ліпопротеїдемією. Коефіцієнт атерогенності Клімова констатовано нормальним у IV кластері, помірно підвищеним - у II, відчутно - у III і, особливо, I кластерах.

Параметри адрено-холінергічної регуляції у жінок I, III і IV кластерів знаходяться в межах норми ( для симпатичного тону:  $15 \div 25\%$ , для вагального:  $0,08 \div 0,15$  с), натомість в II кластері має місце ваготонія.

Таблиця 2. Кластеризація гастроентерологічних хворих за параметрами ліпідного спектру плазми та вегетативного гомеостазу

Кластер	Перший	Другий	Третій	Четвертий
Показник (n)	(5)	(27)	(14)	(21)
Вік, років	39,0±4,3	44,2±1,7	48,9±1,3	42,7±2,3
Холестерин (ХС) загальний				
мМ/л	4,49±0,60	4,64±0,16	4,91±0,25	4,47±0,21
% ССВН	88,9±9,5	89,2±2,9	90,4±4,6	87,3±3,8
ХС ЛП ДНЦ				
мМ/л	1,83±0,08	0,78±0,03	0,47±0,02	0,39±0,02
% ССВН	473±45	184±6	108±4	100±3
ХС ЛП НЦ				
мМ/л	1,77±0,49	2,73±0,16	3,44±0,22	2,56±0,18
% ССВН	55,1±13,8	80,6±4,6	100,2±6,4	79,2±5,3
ХС ЛП ВЦ				
мМ/л	0,89±0,17	1,27±0,05	1,00±0,04	1,53±0,07
% ССВН	59,2±10,9	84,1±3,8	64,4±2,6	100,7±4,5
Сума пре-β- і β-ЛП, од.	89,5±3,0	53,6±3,1	58,2±3,9	42,4±3,2
Тригліцериди				
мМ/л	5,46±0,23	2,42±0,09	1,45±0,06	1,23±0,05
% ССВН	475±45	186±6	109±4	102±4
Коефіцієнт атерогенності Клімова				
од.	4,4±0,6	2,8±0,2	3,9±0,2	2,0±0,1
% ССВН	202±25	126±8	177±8	90±6
Симпатотонус (АМо), %	20,0±3,1	15,5±1,2	16,7±1,6	17,6±1,5
Ваготонус (ΔХ), с	0,14±0,02	0,19±0,02	0,15±0,01	0,18±0,03

На третьому етапі проведено селекцію класифікаційних параметрів. Застосували дискримінантний аналіз (метод forward stepwise) [9]. Із всієї сукупності зареєстрованих параметрів програмою включені у модель 8: актуальний вміст пре-β-ЛП ( $\Lambda=0,089$ ;  $F=215$ ); нормований коефіцієнт атерогенності ( $\Lambda=0,040$ ;  $F=82$ ); нормована холестеринемія ( $\Lambda=0,033$ ;  $F=51$ ); сумарні β-ЛП ( $\Lambda=0,029$ ;  $F=38$ ); актуальні рівні β-ЛП ( $\Lambda=0,024$ ;  $F=31$ ) і ТГ ( $\Lambda=0,022$ ;  $F=26$ ), а також вік ( $\Lambda=0,021$ ;  $F=22$ ) і симпатотонус ( $\Lambda=0,019$ ;  $F=20$ ). Коректність класифікації за відібраними параметрами складає для I кластера 100%, II - 96,3%, III - 92,9% і IV - 95,3% (на кожен кластер припадає по 1 помилці).

Класифікаційна інформація, яка міститься у відібраних змінних, сконденсована у трьох радикалах. При цьому I радикал поглинає 92,7% загальних дискримінантних можливостей, II - 6,0%, III - решту 1,3%.

I канонічна функція корелює суттєво із рівнем пре-β-ЛП ( $r=0,743$ ) і ТГ ( $r=0,738$ ); II функція - із ними ж, але інверсно ( $r=-0,551$  і  $-0,502$  відповідно), а також з коефіцієнтом атерогенності ( $r=-0,906$ ), сумарними β-ЛП ( $r=-0,460$ ) та β-ЛП ( $r=-0,306$ ); III - із останніми ( $r=-0,337$ ) та симпатичним тонутом ( $r=0,373$ )

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,019; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx.  $F(24,2) = 19,6$ ;  $p < 10^{-4}$ . Квадрати віддалей Mahalanobis між кластерами склали: I-II - 138 ( $F=53$ ;  $p < 10^{-6}$ ); I-III - 275 ( $F=93$ ;  $p < 10^{-6}$ ); I-IV - 243 ( $F=90$ ;  $p < 10^{-6}$ ); II-III - 30 ( $F=28$ );

$p < 10^{-6}$ ); II-IV - 17 ( $F=21$ ;  $p < 10^{-6}$ ); III-IV - 10 ( $F=9$ ;  $p < 10^{-6}$ ). Отже, кластери чітко розмежовуються між собою.

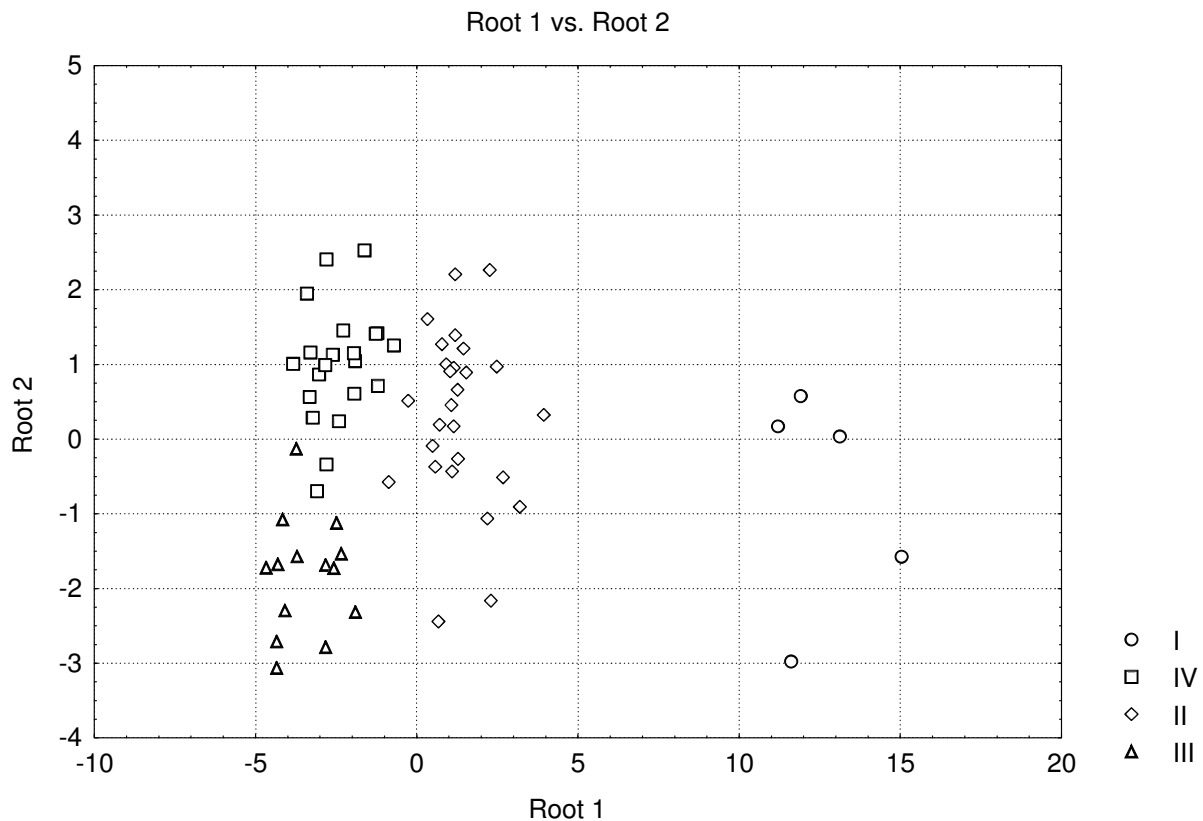


Рис. 2. Діаграма розсіювання канонікальних значень перших двох радикалів чотирьох кластерів

Це візуалізується на площині перших двох радикалів (рис. 2). Там же видно, що особи IV кластера, з нормальним ліпідним спектром, характеризуються від'ємними величинами першого кореня в поєднанні із додатними - другого. Характерною рисою II кластера є позитивні величини першого кореня за широкого розкиду величин другого кореня. III кластер чітко відрізняється від інших від'ємними величинами обидвох коренів, натомість I - поєднанням позитивних величин першого кореня з негативними - другого.

### ВИСНОВОК

Хворі жіночої статі з хронічною патологією травної системи, котрі прибувають на курорт Трускавець, характеризуються високою частістю дисліпопротеїдемій різних типів та виразності, що потребує застосування корегуючих заходів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.Н., Клецкин С.З. Математический анализ измерений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
2. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 603 с.
3. Клінічна лабораторна діагностика / Л.П. Аксененко, З.С. Баркаган, З.П. Гетге та ін.; За ред. Н.А. Базарнової, З.П. Гетге.- К.: Вища школа, 1994.- 423 с.
4. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.- СПб: Питер Прес, 1995.- 304 с.
5. Мандель И.Д. Кластерный анализ.- М.: Финансы и статистика, 1988.- 176 с.
6. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
7. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster Analysis (Second Printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.
8. Hiller G. Test for the quantitative determination of HDL cholesterol in EDTA plasma with Reflotron ® // Klin. Chem.- 1987.- 33.- P. 895-898.
9. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ. / Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.

**I.S. FLYUNT, L.M. VELYCHKO, B.Ya. HUCHKO, H.Yo. MATIYISHYN, O.B. TYMOCHKO, M.F SMALENYUK, Ya.M. YAREMCHUK, L.I. HOLOVACH, N.V. TERTYCHNA  
THE NATURAL CLASSIFICATION OF PLASMA SPECTRES OF LIPIDS IN  
GASTROENTEROLOGIC PATIENTS ARRIVING ON SPA TRUSKAVETS'**

It is shown that gastroenterologic patients arriving on spa Truskavets' are characterized by dyslipoproteidemia (40,3% - as moderate hyperprebeta-, hypobeta-, hypoalpha-lipoproteidemia; 20,9% - expressed hypoalpha-lipoproteidemia; 7,5% - hypoalpha-, hyperprebeta-, hypobeta-lipoproteidemia).

Група клінічної бальнеології та фітотерапії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Трускавець

Дата поступлення: 21. 09.2004 р.