

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАДЛИШКОМ ВАГИ: ФОРМУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ*

Місюра К. В.¹, Кравчун П. П.², Дунаєва І. П.³, Кравчун Н. О.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

³ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
nauka@iper.com.ua

Ожиріння (ОЖ) є одним із найрозповсюджених хронічних неінфекційних патологій у світі на теперішній час.

Основний медичний, соціальний та економічний тягар щодо проблеми ОЖ та передуючого йому стану — надлишкової маси тіла (надлМТ) обумовлений розвитком важкої коморбідної патології, в першу чергу, цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця.

Знизити цей тягар, як свідчить світовий досвід, можливо при створенні та реалізації регіональних програм профілактики коморбідних ОЖ патологій в першу чергу у осіб, які відносяться до групи ризику щодо розвитку кластеру метаболічних та гемодинамічних порушень — метаболічного синдрому (МС) — основного ризик-факто-

ру цукрового діабету 2 типу та ішемічної хвороби серця. До того ж розроблятися такі програми повинні обов'язково на основі досліджень етнічних та популяційних особливостей населення, яке мешкає у даному регіоні [1–8].

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених МС, в Україні не існує методології виділення із усього загалу населення осіб з надлишком маси тіла, тих, які мають ризик розвитку цього патологічного кластеру із урахуванням популяційних особливостей. Причина цього — відсутність методу його прогнозування.

Основним методом прогнозування стану, процесу чи захворювання натепер в медичній науці вважається метод математичного моделювання. Математичний

* Робота є фрагментом спільної наукової розробки ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» та Харківського національного медичного університету за темою: «Дослідити роль адипокінів в розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки» (державний реєстраційний № 0116 U007262).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН та МОЗ України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.12.2018.

підхід не тільки полегшує точний кількісний опис певного завдання шляхом побудови тієї чи іншої відповідної моделі, а й дає засіб до вирішення поставленого завдання. Ступінь розробленості математичних методів в науковій дисципліні натеper є об'єктивною характеристикою глибини знань щодо предмету, який вивчається [9].

Зрозуміло, що створення методу прогнозування МС повинно базуватися на детальному аналізі усіх аспектів патогенезу метаболічних, гормональних та гемодинамічних ускладнень з урахуванням їх особливостей у представників різних популяцій та соціальних груп.

За даними світової літератури, патологічна дія ОЖ щодо розвитку МС обумовлена низкою механізмів, серед яких одними із найбільш важливих вважаються розвиток ІР, атерогенної дисліпідемії, порушення секреторної функції жирової ткани-

ни, патологічні зсуви у гемодинаміці [10]. В доступній літературі зустрічаються поодинокі дані щодо детального визначення особливостей їх взаємовпливу у представників української популяції. А повідомлень про створення математичної моделі розвитку МС у населення України зовсім не знайдено.

У зв'язку із вищезазначеним впродовж 2016–2017 рр. було проведено дослідження, **метою** якого стало визначення у представників української популяції із ОЖ та надлМТ — дорослого міського населення — особливостей вуглеводного і ліпідного метаболізмів, адипокіно-цитокінового обміну, гемодинамічних та антропометричних характеристик, які вважаються складовими МС, і створення для даної категорії населення на основі отриманих результатів найбільш адекватного методу оцінки (прогнозування) розвитку МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн роботи складався із трьох етапів:

- 1) скринінг надлМТ та ОЖ (3377 осіб);
- 2) клінічне, інструментальне, імунологічне та біохімічне обстеження осіб із різною масою тіла з метою визначення гормональних, метаболічних та гемодинамічних особливостей (250 осіб);
- 3) створення прогностичної моделі розвитку МС у дорослих міських мешканців — представників української популяції.

Для проведення другого етапу дослідження з усіх учасників скринінгу було відібрано 250 осіб. Критерії виключення: вік хворих молодше за 18 років та старше 65 років, термін проживання в Україні менше 10 років, наявність хронічної ендокринної патології та вторинного ОЖ, тютюнопаління, гостре порушення мозкового кровообігу та гострий коронарний синдром впродовж останніх трьох місяців, онкологічні захворювання, психічні розлади, проведення терапії надлМТ та ОЖ в анамнезі, відмова хворих від дослідження.

Одним із основних критеріїв виключення була наявність хронічних та гострих запальних процесів, які діагностувались при наявності відповідних скарг; запаль-

них змінах шкіри та слизових оболонок, доступних огляду; зрушень у загальних аналізах крові та сечі; отоларингологічному та гінекологічному обстеженні.

Відповідно до завдань дослідження усіх учасників даного етапу дослідження додатково було розподілено:

1. За величиною індексу маси тіла (ІМТ) — сформовано чотири групи обстежених:
 - 1) група 1 — особи з надлМТ (62 особи: 46 чоловіків, 16 жінок);
 - 2) група 2 — особи з ОЖ 1 ступеня (59 осіб: 39 чоловіків, 20 жінок);
 - 3) група 3 — особи з ОЖ 2 ступеня (45 осіб: 23 чоловіка, 22 жінки);
 - 4) група 4 — особи з ОЖ 3 ступеня (40 осіб: 17 чоловіків, 23 жінки);
 - 5) групу контролю склали практично здорові особи з нМТ (44 особи: 18 чоловіків, 26 жінок).
2. За фактом наявності МС — сформовано дві групи обстежених:
 - 1) із МС (128 осіб: 62 чоловіка, 66 жінок);
 - 2) без МС (122 особи: 71 чоловік, 51 жінка).

Для діагностики надлМТ, ОЖ та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997), МС — IDF (2005 р.), наяв-

ність інсулінорезистентності (ІР) діагностувалась при рівні НОМА-ІР більше 2,77.

Перед проведенням дослідження всі пацієнти були проінформовані про його мету та дали письмову інформовану згоду на участь у ньому.

Загальноклінічне обстеження для визначення стану пацієнтів включало збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження із вимірюванням антропометричних показників (росту, маси тіла, обвіду талії (ОТ) та обвіду стегон (ОС)), розрахунків ІМТ та співвідношення ОТ/ОС). Всім хворим проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, яке включало консультативний огляд терапевта-ендокринолога, гінеколога або андролога, отоларинголога, стоматолога; загальні аналізи крові та сечі, визначення загальноприйнятих показників наявності запальних процесів в організмі; визначення концентрації глюкози крові глюкозооксидазним методом; оцінку ліпідного обміну — за рівнями загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) ферментативним методом за допомогою наборів ТОВ НВП «Філісід-Діагностика» (Україна), «ЛВЩ-холестерин-Ново» (Росія). Розрахунок вмісту в крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за загальноприйнятими формулами (Колб В. Г., Камишніков В. С., 1982). Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) у крові визначався за методом Данкомба (Duncombe W. C., 1963). Інтерпретація отриманих показників проводилась відповідно до положень консенсусу Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу (2011). Для оцінки особливостей адипокіно-цитокінової системи було досліджено вміст у сироватці крові адипохемокіну фракталкіну [11–17], глікопротеїну кластеріну (маркерів активності запалення в організмі) [18, 19], адипокінів васпіну та оментіну, секреція яких залежить від наявності запальних процесів, і які, у свою чергу, здатні модулювати ефекти інсуліну на рівні периферичних тканин, а значить і обумовлювати розвиток «метаболічно здорового» чи «метаболічно

нездорового» ОЖ [20–22]. Визначення в крові рівнів циркулюючого фракталкіну, кластеріну, васпіну та оментіну проведені з використанням наборів реактивів Human Fractalkine ELISA Kit; Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit («RayBio»®, Грузія) та комерційних тест-систем Human Clusterin ELISA, Human Omentin-1 ELISA («BioVendor», Чеська Республіка), відповідно; інсуліну — імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Для встановлення рівню лептину застосовували відповідний комерційний набір та апарат ImmunnoCHEM 2000. Для визначення ІР проводили розрахунок НОМА-ІР за формулою (Levy J. C., Matthews D. R., Hermans M. P., 1998). Для оцінки структури та рідинних секторів тіла застосовували біоелектричний імпедансний метод за допомогою моніторного комплексу «КМ-АР-01 Діамант» (ЗАО «Діамант»), згідно з інструкцією до експлуатації. Оцінювали такі параметри, як: жирова маса (ЖМ) (кг); відносна жирова маса (ВЖМ) – ЖМ/маса тіла (%); безжирова маса (БЖМ) – маса тіла – ЖМ (кг); співвідношення БЖМ/ЖМ; активна клітинна маса (АКМ) – маса всіх клітин, в яких відбуваються метаболічні процеси (кг); співвідношення АКМ/ЖМ; загальна вода (ЗВ) (л); загальна рідина (ЗР) (л); позаклітинна рідина (позаклР) (л); внутрішньоклітинна рідина (внутрішньоклР) (л); інтерстиційна рідина (інтерстР) (л); об'єм крові (л). Особливості центральної гемодинаміки досліджені методом реографічного способу реєстрації змін артеріальної системи — інтегральної реографії тіла (ІРГТ) за допомогою комп'ютерного реаналізатора «Діамант-Р» ЗАТ «ДІАМАНТ» за методикою М. І. Тіщенко (Тіщенко М. І. 1973), з урахуванням рекомендацій І. С. Колеснікова і співавт. (Колесніков І. С., Литкін М. І., Тіщенко М. І. та співавт., 1981). Оцінювали такі показники: ударний об'єм (УО) (мл) (кількість крові, яка викидається при кожному скороченні серця); серцевий викид (СВ) (л) (кількість крові, що викидають шлуночки серця за одну хвилину); ударний індекс (УІ) (мл/м²) — відношення

УО до площі поверхні тіла; серцевий індекс (СІ) (л/хв м²) — відношення СВ до площі поверхні тіла; коефіцієнт інтегральної тоничності (КІТ) (умовні одиниці (ум. од.)) — відношення тривалості всього кардіоциклу і тривалості катакрати. Рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску вимірювали полуавтоматичним тонометром фірми Microlife (Швейцарія).

При статистичній обробці результатів використовувалися методи описового статистичного аналізу, непараметричні методи виявлення зв'язків і перевірки гіпотез, а також методи багатовимірного моделювання (Реброва О. Ю., 2002; Боровиков В. П.,

2003; Петри А., Себин К., 2003; Халафян А. А., 2008). Для оцінки розвитку та прогресування метаболічних порушень застосовано факторний і дискримінантний аналіз, множинну та логістичну регресію. Для дослідження інформативності опрацьованих моделей розраховано: чутливість (відсоток пацієнтів, у яких розвинулись ускладнення при попередньо прогнозованому високому ризику); специфічність (відсоток ймовірність негативного результату при негативному прогнозі); точність (зважене середнє значення поміж чутливістю та специфічністю).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в дослідженні дані, дали змогу вперше для представників української популяції провести комплексну оцінку змін антропометричних показників, параметрів складу тіла, ліпідного, вуглеводного обмінів, адипокіно-цитокінової системи, гемодинаміки, гормонального балансу [23–31].

Визначено, що в середньому при накопиченні жирової маси понад 25 % від загальної маси тіла констатується вірогідне (критерій Краскела-Уолліса: $p < 0,001$) зростання у крові рівнів ВЖК до 0,27 ммоль/л і вище; лептину — до 30 нг/мл і вище, інсуліну — до 12 мкОД/мл і вище, фракталкіну до 750 нг/мл та вище, кластеріну — до 100 нг/мл та вище, васпіну до 460 нг/мл та вище; зниження вмісту оментіна в циркуляції до 500 нг/мл та нижче і погіршенням чутливості тканин до інсуліну (НОМА-IR > 2,77) (рис. 1, 2).

Накопичення жирової тканини понад 34 % від загальної маси тіла обумовлює збільшення вмісту ВЖК, лептину та інсуліну відповідно до 0,4 ммоль/л і вище; 36 нг/мл і вище; 15 мкОД/мл і вище; розвиток виразної ІР (НОМА-IR > 4,00), який супроводжується зростанням рівня фракталкіну крові майже до 900 нг/мл та вище, кластеріну крові — від 120 нг/мл та вище, васпіну крові від 650 нг/мл та вище; зниженням вмісту оментіна в циркуляції 400 нг/мл і нижче. А це, в свою чергу, призводить до поглиблення патологічних змін у модуляції периферичних ефектів інсуліну, дисліпідемії,

що значно збільшує ризик розвитку коморбідних патологій.

Отримані дані дали змогу довести наявність патологічного ланцюга, який представлено на рисунку 3, в патогенезі метаболічних порушень, а значить, і коморбідної патології у осіб із ОЖ.

На наступному етапі дослідження для розробки математичних моделей прогнозування розвитку і прогресування МС з використанням методів інформаційно-аналітичного моделювання досліджувані параметри були згруповані у сім блоків факторних позицій: антропометричні параметри (маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС), показники складу тіла (ЖМ, ВЖМ, АКМ, АКМ/ЖМ), вуглеводного обміну (глюкоза крові натще, інсулін крові, НОМА-IR), ліпідного обміну (рівні ЗХС, ТГ, ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ, ВЖККА), адипокіни і маркери запального процесу (кластерін, фракталкін, васпін, оментін), характеристики центральної гемодинаміки (САТ, ДАТ, УІ, СІ, КІТ).

По-перше, за допомогою факторного аналізу із використанням модуля аналізу головних компонент було виділено пріоритетні показники (головні компоненти) в кожній групі [32]. В результаті проведеного аналізу в кожному блоці факторних позицій шляхом порівняння факторних навантажень виділялися головні компоненти, аналіз яких дозволив виділити шість найбільш інформативних головних компонентів (по-

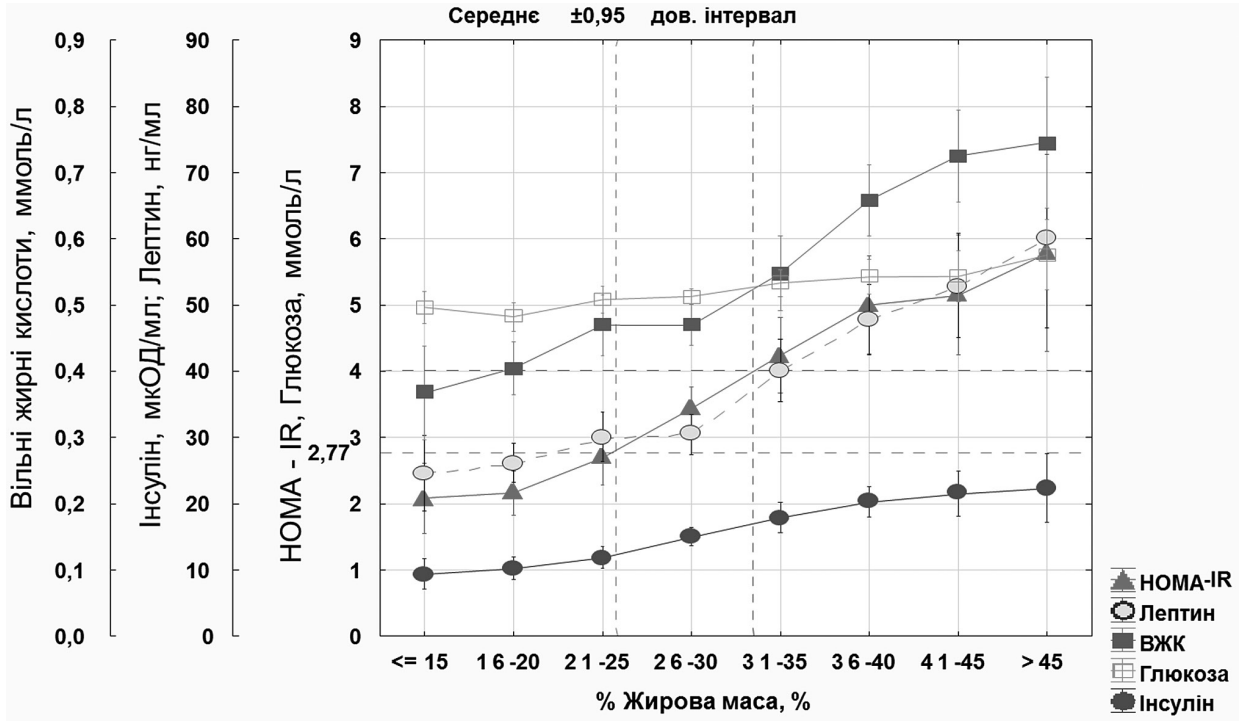


Рис. 1. Рівень НОМА-ІР та циркулюючих кластеріна, фракталкіна, васпіна і оментіна в залежності від відносного вмісту жирової тканини.

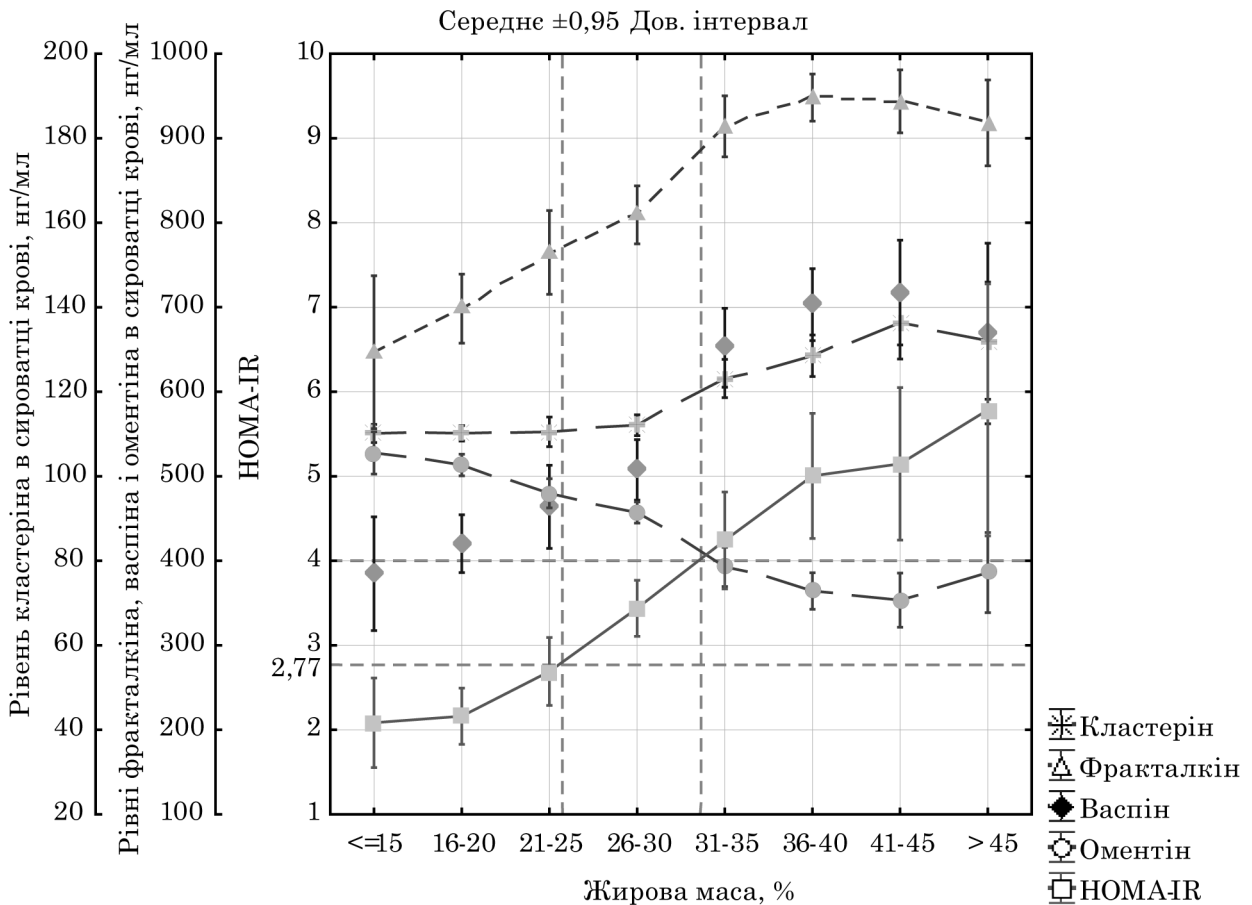


Рис. 2. Рівень НОМА-ІР та циркулюючих кластеріна, фракталкіна, васпіна і оментіна в залежності від відносного вмісту жирової тканини.

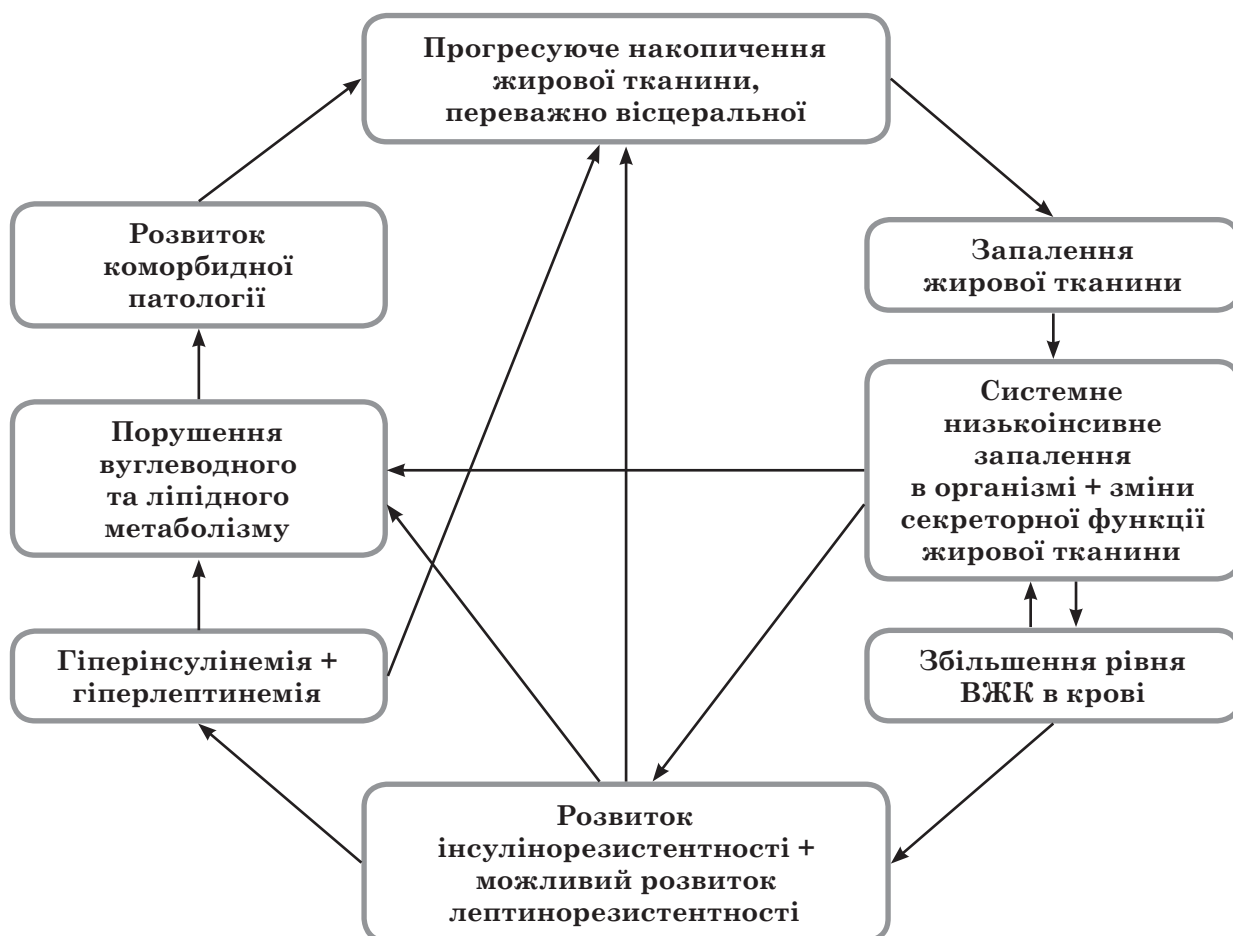


Рис. 3. Механізми формування метаболічних порушень у осіб із надлишком маси тіла різного ступеня.

казників): ОТ, ВЖМ, КА, НОМА-IR, СІ, рівень циркуляторного кластеріна (табл. 1).

Для розробки прогностичної формули (регресійної моделі) використовувався метод багатовимірної статистичної обробки «Множинна регресія», в основі якого лежить аналіз зв'язку між обраними змінними (X) (ОТ, ВЖМ, КА, НОМА-IR, СІ, рівень циркуляторного кластеріна) і за-

лежною змінною (Y) (інтегральний показник, що характеризує реакцію організму на вплив перерахованих вище змінних шляхом формування МС).

Підсумком множинної регресії для перерахованих змінних визначена адекватна модель з характеристиками $R^2 = 0,752$; $F(6,320) = 69,535$; $p < 0,00001$. Математична модель включала константу (вільний член),

Таблиця 1

Факторні пріоритети

Блок факторних позицій	Факторна позиція	Факторні навантаження	
		Особи без МС	Особи з МС
Антропометричний параметр	ОТ	-0,880	0,873
Показник складу тіла	ВЖМ	0,944	-0,969
Ліпідного обміну	КА	-0,974	-0,960
Вуглеводного обміну	НОМА-IR	0,997	0,996
Адипокіно-цитокінової осі	Кластерін	-0,984	-0,980
Гемодинамічних характеристик	СІ	-0,937	-0,956

що дорівнює 1,075, і кутові коефіцієнти (регресійні коефіцієнти) та показники змінних X:

$$Y = 1,075 - 0,0036 \times x_1 + 0,0104 \times x_2 + 0,0328 \times x_3 + 0,0596 \times x_4 + 0,0033 \times x_5 - 0,411 \times x_6, (1)$$

де:

- Y — прогностичний індекс ризику МС;
 x_1 — ОТ (см);
 x_2 — ВЖМ, %;
 x_3 — КА;
 x_4 — НОМА-ІР;
 x_5 — рівень циркуляторного кластеріну, (нг/мл);
 x_6 — СІ, л/ (хв м²).

Шляхом підрахунку значення даного прогностичного індексу у осіб із МС та без нього, яких було залучено до дослідження, визначено, що значення прогностичного індексу Y більше за «0,5» ($Y > 0,5$) вказує на наявність ризику виникнення МС, а менше за «0,5» ($Y < 0,5$) — на відсутність. У таблиці 2 представлені результати розрахунків і розподіл прогностичного індексу (Y).

В процесі роботи шляхом аналізу даних обстеження всіх пацієнтів, які були залучені до дослідження, встановлено чутливість (78,125), специфічність (89,949), точність запропонованого методу (85,321) та відношення шансів (38,433). Доведено, що метод має достатню діагностичну значущість: ймовірність того, що впродовж року в пацієнта розвинеться МС при попередньо спрогнозованому високому ризику виникнення МС становить 78,125 %; ймовірність негативного результату при негативному прогнозі — 89,949 %; частка істинно позитивних і істинно негативних результатів методу — 85,321 %.

Визначено, що розподіл пацієнтів по групах щодо ризику МС (класифікація) відповідно до запропонованої моделі в 38,433 ра-

зів більш коректний, ніж розподіл пацієнтів випадковим чином, що також свідчить про доцільність використання цього методу для прогнозування ризику розвитку МС при обстеженнях населення.

При проведенні роботи було також створено прогностичну модель розвитку МС із використанням методу логістичної регресії. Логістична регресія або логіт регресія (англ. Logit model) — це статистична модель, яка застосовується для передбачення ймовірності виникнення деякої події за значеннями певних ознак. Для цього вводиться так звана залежна змінна u , приймаюча лише одне з двох значень — як правило, це числа 0 (подія не відбулася) і 1 (подія відбулася), і безліч незалежних змінних (які можуть названих ознаками, предикторами або регресорами) — x_1, x_2, x_n , на основі значень яких потрібно обчислити ймовірність прийняття того чи іншого значення залежної змінної.

Модель бінарної логістичної регресії записується рівнянням:

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, (2)$$

де:

- p — ймовірність розвитку події, яка нас цікавить;
 e — основа натурального логарифма;
 y — лінійна комбінація предикторів (дискримінантна функція).

Дискримінантна функція:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots, (3)$$

де:

- x_1, x_2, x_3, \dots — незалежні змінні;
 $b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$ — постійні коефіцієнти дискримінантної функції.

Для визначення постійних коефіцієнтів дискримінантної функції ($b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$)

Таблиця 2

Характеристика клінічної інформативності прогностичного індекса (Y)

Значення індекса, Y	Ризик розвитку МС	Характеристика лікувальної тактики щодо МС
< 0,5	низький	Необхідності проведення лікувальних заходів немає
> 0,5	високий	Існує необхідність призначення лікувальних заходів

Параметри дискримінантної функції

Параметр	Коефіцієнт, b	Стандартна помилка коефіцієнту, b	Хі-квадрат Вальда	Статистична значущість Хі-квадрату Вальда, p
Константа	-2,8841	5,1637	0,312	0,0467
НОМА-IR	0,3927	0,1487	6,9706	0,0083
ВЖМ	0,0603	0,0338	3,1868	0,0474
ОТ	-0,0067	0,0197	0,1146	0,0518
КА	0,4662	0,1742	7,1591	0,0075
Рівень циркуляторного кластерину	0,0507	0,0213	5,6684	0,0173
СІ	-2,3477	0,8354	7,8971	0,005

було застосовано ітераційний метод Розенброкка (табл. 3).

Статистичну значущість визначених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Хі-квадрату Вальда, а всієї моделі — за допомогою критерію ксі-квадрату, значення якого 237,84 вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки 0,1 % ($p = 0,001$) (див. табл. 3).

Підставивши у формулу (3) коефіцієнти, які були визначені за методом логістичної регресії, отримуємо дискримінантну функцію:

$$y = -2,884 + 0,393 \times x_1 + 0,06 \times x_2 - 0,0067 \times x_3 + 0,466 \times x_4 + 0,051 \times x_5 - 2,348 \times x_6$$

де:

- x_1 — НОМА-IR;
- x_2 — ВЖМ, (%);
- x_3 — ОТ, (см);
- x_4 — КА;
- x_5 — рівень циркуляторного кластерину, (нг/мл);
- x_6 — СІ, (л/(хв м²)).

На основі значення дискримінантної функції «у», отриманого за формулою (3), є можливість розрахувати по формулі (2) прогностичний індекс Р розвитку МС для конкретного пацієнта.

Згідно із методом логістичної регресії значення прогностичного індексу «р» більше за «0,5» ($p > 0,5$) вказує на наявність ризику виникнення МС, а менше за «0,5» ($p < 0,5$) — на відсутність (табл. 4).

В процесі роботи шляхом аналізу даних обстеження всіх пацієнтів, які були залучені до дослідження, встановлено чутливість (82,8), специфічність (91,45), точність запропонованого методу логістичної регресії (88,07) та відношення шансів (40,449). Тобто ймовірність того, що впродовж року у пацієнта розвинеться МС при попередньо спрогнозованому високому ризику виникнення МС — 82,8 %; ймовірність негативного результату при негативному прогнозі — 91,45 %, точність (частка істинно позитивних і істинно негативних результатів тесту) дорівнює — 88,07 %. Доведено,

Характеристика клінічної інформативності прогностичного індекса, p

Значення індексу, p	Ризик розвитку МС	Характеристика лікувальної тактики щодо МС
< 0,5	низький	Необхідності проведення лікувальних заходів немає
> 0,5	високий	Існує необхідність призначення лікувальних заходів

що розподіл пацієнтів по групах щодо ризику МС (класифікація) відповідно до запропонованої моделі в 40,449 разів більш коректний, ніж розподіл пацієнтів випадковим чином, що також свідчить про доцільність використання цього методу для прогнозування ризику розвитку МС при обстеженнях населення.

На наступному етапі дослідження створено прогностичну модель розвитку МС у міських мешканців із надлишком маси тіла різного ступеня — представників української популяції із використанням методу дискримінантного аналізу.

Дискримінантний аналіз — це розділ статистичного аналізу, призначений для прийняття рішення про розпізнавання образів [33]. За допомогою дискримінантного аналізу на підставі визначених ознак (незалежних змінних) пацієнт може бути зарахований до однієї з двох (або до однієї з кількох) заданих заздалегідь груп, наприклад до групи пацієнтів із МС чи здорових пацієнтів.

Основною метою дискримінантного аналізу є побудова функцій класифікації:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + \dots, (4)$$

де:

x_1, x_2, x_3, \dots — незалежні змінні, які досліджуються;

$b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$ — коефіцієнти функцій класифікації.

При побудові математичної моделі дискримінантного аналізу першим етапом було визначення незалежних змінних (x_1, x_2, x_3, \dots) (антропометричних параметрів, показни-

ків складу тіла, вуглеводного та ліпідного обміну тощо), які мають найбільш значущі характеристики по відношенню до моделі дискримінантної функції. При формуванні математичної моделі дискримінантного аналізу використовувався покроковий метод з поступовим включенням змінних, що мають найбільше значення статистики F і рівня толерантності 0,01.

Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції оцінювався на критеріях «Лямбда» Уїлкса, Частна «Лямбда», тестом F-виключення, рівнем значущості p. Значення толерантності незалежної змінної обчислювалося як «1 – R2», де R — значення множинної кореляції з усіма іншими змінними, які були включені в модель. Результати визначення та аналізу незалежних змінних, які були відібрані для подальшої побудови дискримінантної функції наведені в таблиці 5.

На наступному етапі аналізу було визначено коефіцієнти функцій класифікації (табл. 6) приведені коефіцієнти для функцій класифікацій ($b_0, b_1, b_2, b_3, \dots$).

У подальшому, на основі визначених незалежних змінних та коефіцієнтів функцій класифікацій були побудовані функції класифікації (5, 6), за допомогою яких об'єкти (пацієнти) відносяться (класифікуються) до існуючих груп (осіб із МС та без нього).

Функції класифікації представлені у вигляді:

$$Z_1 = -465,636 + 152,367 \times x_6 - 3,843 \times x_1 + 7,963 \times x_4 + 1,862 \times x_2 + 0,819 \times x_5 + 2,899 \times x_3; (5)$$

Таблиця 5

Аналіз незалежних змінних дискримінантної функції

Незалежні змінні	«Лямбда» Уїлкса	Частна «Лямбда»	F-виключення	Стат. показник, p	Толерантність	R2
СІ	0,461	0,942	19,75	0	0,24	0,76
НОМА-IR	0,442	0,982	5,884	0,016	0,533	0,467
КА	0,449	0,967	11,021	0,001	0,774	0,226
ВЖМ	0,449	0,967	10,897	0,001	0,694	0,306
Рівень циркуляторного кластеріну	0,439	0,989	3,694	0,045	0,543	0,457
ОТ	0,438	0,991	2,898	0,049	0,292	0,708

де:

 Z_1 — функція класифікації для групи осіб без наявності МС; x_1 — НОМА-ІР; x_2 — ВЖМ, (%); x_3 — ОТ, (см); x_4 — КА; x_5 — рівень циркуляторного кластерину, (нг/мл); x_6 — СІ, (л/(хв м²)).

$$Z_2 = -460,099 + 148,416 \times x_6 - 3,527 \times x_1 + 8,536 \times x_4 + 1,962 \times x_2 + 0,851 \times x_5 + 2,865 \times x_3, (6)$$

де:

 Z_2 — функція класифікації для групи осіб з наявністю МС; x_1 — НОМА-ІР; x_2 — ВЖМ, (%); x_3 — ОТ, (см); x_4 — КА; x_5 — рівень циркуляторного кластерину, (нг/мл); x_6 — СІ, (л/(хв м²)).

Функції класифікації обчислюються за обома формулами (5 та 6). Отримані значення класифікаційних функцій Z_1 та Z_2 порівнюють. Функція з максимальним значенням

буде визначати приналежність пацієнта до групи.

Загальна оцінка інформативності та статистичної значущості побудованої моделі щодо наявності чи відсутності МС у пацієнтів с надлМТ та ОЖ наведена в таблиці 7.

Тест «Лямбда» Уїлкса використовується для перевірки гіпотези про рівність середніх дискримінантних груп. Значення «Лямбда» змінюється від «1» (відсутність дискримінації) до «0» (повна дискримінація). В даному дослідженні значення «Лямбда» Уїлкса дорівнює 0,434, що свідчить про те, що середні значення в підгрупах відрізняються. Значення тесту «Лямбда» Уїлкса та ксі-квадрату при визначеному числі ступенів свободи і $p = 0,0001$ вказує на те, що побудована модель дискримінантного аналізу наявності чи відсутності МС є значущою.

З метою порівняльного аналізу чутливості, специфічності, точності та відношення шансів побудованої математичної моделі дискримінантного аналізу розвитку МС були проаналізовані дані всіх пацієнтів досліджуваних груп. Визначено, що ймовірність того, що впродовж року у пацієнта розвинеться МС при попередньо спрогнозованому високому ризику виникнення МС,

Таблиця 6

Коефіцієнти функцій класифікацій

Незалежна змінна	Група спостереження	
	без МС	з МС
СІ	152,367	148,416
НОМА-ІР	- 3,843	- 3,527
КА	7,963	8,536
ВЖМ	1,862	1,962
Рівень циркуляторного кластерину	0,819	0,851
ОТ	2,899	2,865
Константа	- 465,636	- 460,099

Таблиця 7

Показники статистичної значущості моделі наявності чи відсутності МС

«Лямбда» Уїлкса	Ксі-квадрат	Число ступенів свободи	Статистичний, р	Канонічна кореляція
0,434	268,733	6	0,0001	0,752

**Діагностичні характеристики моделей
щодо визначення ризику МС, %**

Характеристика побудованої математичної моделі з використанням:	Чутливість	Специфічність	Точність	Відношення шансів
множинної регресії	78,125	89,949	85,321	38,433
логістичної регресії	82,800	91,450	88,070	40,449
дискримінантного аналізу	79,687	90,950	86,540	39,730

тобто чутливість тесту становить 79,687 %; ймовірність негативного результату при негативному прогнозі, тобто специфічність тесту становить 90,95 %, точність (частка істинно позитивних і істинно негативних результатів тесту) дорівнює — 86,54 %. а відношення шансів становить — 39,73. Відношення шансів показує, що класифікація відповідно до моделі в 39,73 разів більш коректна, ніж якби ми передбачали результат випадковим чином. Вищезазначені результати були порівняні із аналогічними показниками щодо двох попередніх моделей (табл. 8).

Таким чином, при проведенні дослідження розроблено математичні моделі прогнозування розвитку МС. Дані моделі засновані на принципах бінарної регресії, яка передбачає, що залежна змінна є бінарною, тобто характеризує два значення — «так» чи «ні».

Визначені моделі створені за допомогою методів множинної лінійної регресії, логістичної регресії і дискримінантного аналізу характеризуються достатньою чутливістю, специфічністю і точністю. Однак, характеристики логістичної моделі виявилися найкращими, тому розрахунок прогнозу розвитку МС при бінарній залежній змінній (для двох груп) рекомендується проводити по математичній моделі з використанням логістичної регресії.

Розроблені математичні моделі спрямовані на виявлення ризику розвитку метаболічного синдрому, можуть бути використані для діагностики МС на підставі використання непрямих ознак, а також прогресування патологічного процесу з урахуванням прогностичного індексу.

Слід зазначити, що в літературі існує ціла низка повідомлень щодо розробки методів моделювання та прогнозування ризику розвитку МС: у жінок після артіфіційованого абортів [34]; прогнозування розвитку МС в підлітковому віці [35], а також у хворих з хронічним холециститом [36]. Але ці методи можна застосовувати лише у певного кола осіб і вони не можуть бути використані для всіх обстежуваних пацієнтів.

Відомий спосіб діагностики стадій МС, що включає виявлення компонентів МС відповідно до критеріїв ВООЗ та додаткове визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [37], рівень якого відображає наявність стійкої постпрандальної гіперглікемії (як наслідок інсулінорезистентності). Недоліком цього способу є недооцінка вкладу в МС надлМТ, яка при наявності абдомінального типу жировідкладення має настільки ж важливе значення в діагностиці МС, що і ОЖ (індекс маси тіла 30,0 кг/м²). Це не дозволяє в ряді випадків діагностувати ранні прояви МС або виявляти осіб групи ризику.

Також відомий спосіб прогнозування розвитку МС при артеріальній гіпертензії у чоловіків [38]. Недоліком цього способу є те, що в ньому в найбільшій мірі приділено увагу ліпідному обміну, при цьому не враховується вуглеводний обмін, а також маса тіла і наявність та ступінь абдомінального ОЖ. Незважаючи на те, що даний спосіб пропонується для осіб з артеріальною гіпертензією, при цьому не досліджуються дані центральної гемодинаміки.

Існує також і спосіб прогнозування ризику розвитку МС що включає розрахунок

прогнозного індексу на підставі таких біохімічних показників:

- 1) ІМТ;
- 2) показник ліпідного обміну — КА;
- 3) показник функціонального стану печінки — рівень аланінамінотрансферази;
- 4) показник ліпопероксидації — відношення малонового діальдегіду до антиоксидантної активності;
- 5) показники центральної гемодинаміки — систолічний артеріальний тиск і СІ [39].

Його недоліком є те, що при описі і розрахунку ризику розвитку МС не враховуються параметри, які характеризують

вплив на розвиток МС саме ОЖ та прозапальний стан.

Таким чином, створений в процесі даного дослідження та запропонований спосіб прогнозування розвитку МС у дорослого міського населення України не дублює вже існуючі аналоги. Даний спосіб — унікальний додатковий «інструмент» для лікарів практичної охорони здоров'я для оцінки ризику розвитку і прогресування МС, здатний оптимізувати лікувально-профілактичну тактику. Застосування прогностичного індексу дозволить не тільки поліпшити ризик-стратифікацію МС, але і своєчасно проводити терапію для запобігання прогресування МС і його ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. На основі проведеного факторного аналізу задекларовано, що для прогнозування метаболічного синдрому у представників української популяції найбільш інформативним є комплексне визначення таких параметрів, як обвід талії, відносна жирова маса, коефіцієнт атерогенності, НОМА-ІR, серцевий індекс та рівень циркуляторного кластеріна.
2. При проведенні дослідження розроблено математичні моделі прогнозування роз-

витку МС за допомогою методів множинної лінійної регресії, логістичної регресії і дискримінантного аналізу, які характеризуються достатньою чутливістю, специфічністю і точністю.

3. В системі практичної охорони здоров'я розрахунок прогнозу розвитку МС рекомендується проводити по математичній моделі, яка має найбільш високі діагностичні характеристики — моделі, розробленої за методом логістичної регресії.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. Obesity and overweight 2016, available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
2. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. *Lancet* 2014; 383 (9921): 970-983. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
3. Metodichni rekomendacii' z pryvodu konsultuvannja pacijentiv shhodo osnovnyh zasad zdorovogo harchuvannja. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2013; 5 (53): 138-147.
4. Lobykina EN. Organizacija profilaktiki i lechenija ozhirenija i izbytochnoj massy tela vzroslogo naselenija krupnogo promyshlennogo centra (na primere Novokuznecka, Kemerovo, 2009: 331 p.
5. WHO. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response, available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/98243/E89858.pdf.
6. WHO. Cardiovascular disease, available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/en.
7. WHO. Diabetes Programme, available at: <http://www.who.int/diabetes/goal/en>.
8. Oslopov VN, Oslopova JuV. *RMZh* 2013; 19: 956.
9. Kir'janov BF, Tokmachjov MS. K34 Matematicheskie modeli v zdavoohranenii : ucheb. posobie, Velikij Novgorod, 2009: 279 p.
10. Mazurina NV. *Ozhirenie i Metabolizm* 2009; 2: 7-11.
11. Ikejima H, Imanishi T, Tsujioka H, et al. *Circulation J* 2010; 74: 337-345.
12. Liu H, Jiang D, Zhang S, Ou B. *Cardiovascular Drugs Ther* 2010; 24: 17-24. doi: 10.1007/s10557-009-6210-7.
13. White GE, Tan TC, John AE, et al. *Cardiovascular Res* 2010; 85: 825-835. doi: 10.1093/cvr/cvp341.
14. Schkfer A, Schulz C, Fraccarollo D, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (1): 55-62.
15. Yoneda O, Imai T. *J Immunol* 2000; 164 (8): 4055-4062.
16. Mizutani N, Sakurai T, Shibata T, et al. *Immunology* 2007; 179: 7478-7487.
17. Yun Sok Lee, Hidetaka Morinaga, Jane J. Kim, et al. *Open Archive*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.001>.

18. Arnold T, Brandlhofer S, Vrtikapa K, et al. *Pediatr Res* 2011; 69: 237-242. doi: 10.1203/PDR.0b013e31820930cb.
19. Won JC, Park CY, Oh SW, et al. *PLoS One* 2014; 9 (7): e103351. doi: 10.1371/journal.pone.0103351.
20. Yan M, Su B, Peng W, et al. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 868-732. doi: 10.1155/2014/868732.
21. Gorshuns'ka MJu. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 2: 15-21.
22. Wang XH, Dou LZ, Gu C. *Trop Med* 2014; 7 (1): 55-62. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3.
23. Misjura KV, Kravchun PP. *Visn Probl Biologii' i Medycyny* 2017; 1 (137): 174-179.
24. Misjura KV, Kravchun PP. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2017; 13 (3): 33-40.
25. Misjura KV, Kravchun PP. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2017; 13 (4): 22-27.
26. Misjura KV. *L'viv Med Chasopys* 2017; 3: 20-30.
27. Misjura KV. *Mizhnar Endokrynol Zhurn* 2017; 13 (6): 429-434.
28. Misiura KV. *Endokrynologia* 2017; 22 (3): 228-236.
29. Misiura KV. *Endokrynologia* 2017; 23 (4): 315-325.
30. Misjura KV, Kravchun PP. *Klinichna endokrynologija ta endokrynna hirurgija* 2017; 3 (59): 60-68.
31. Misjura KV. *Klinichna endokrynologija ta endokrynna hirurgija* 2017; 4 (60): 70-82.
32. Jubickaja NS, Antonjuk MV, Veremchuk LV. *Fundamental'nye issledovanija* 2014; 7-3: 66-69.
33. Gojko OV. *Medychna informatyka ta inzhenerija* 2009; 4: 39-44.
34. Zavalko AF. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* 2011; 18 (1): 25-26.
35. Trushkina IV, Filipov GP, Leont'eva IV. *Pediatrics* 2010; 89 (5): 33-36.
36. Patent 2403868. Sposob ocenki riska razvitija metabolicheskogo sindroma u bol'nyh hronicheskim holecistitom.
37. Patent 2321354. Sposob diagnostiki stadij metabolicheskogo sindroma.
38. Patent 2367950. Sposob prognozirovanija razvitija metabolicheskogo sindroma pri arterial'noj gipertonii u muzhchin.
39. Patent 2530770. Sposob prognozirovanija riska metabolicheskogo sindroma.

**МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАДЛИШКОМ ВАГИ:
ФОРМУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ**

Місюра К. В.¹, Кравчун П. П.², Дунаєва І. П.³, Кравчун Н. О.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

³ Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна
nauka@ipep.com.ua

За результатами комплексного лабораторно-інструментального обстеження дорослого міського населення м. Харкова створено математичну модель, яка дозволяє за рівнями антропометричних показників, параметрів складу тіла, вуглеводного та ліпідного обміну, концентрацією у крові кластерину, значенням серцевого індексу оцінити ризик розвитку метаболічного синдрому у хворих із надлишком маси тіла різного ступеня — представників української популяції. Діагностична точність запропонованої моделі досить висока: чутливість — 82,8 %; специфічність — 91,45 %; точність — 88,07 %; відношення шансів — 40,449. Застосування моделі в системі практичної охорони здоров'я дозволить поліпшити ризик-стратифікацію метаболічного синдрому, своєчасно проводити терапію для запобігання його ускладнень.

Ключові слова: ожиріння, метаболічні порушення, математична модель прогнозування.

**METABOLIC DISORDERS
IN PATIENTS WITH EXCESSIVE WEIGHTS:
FORMATION AND FORECASTING**

K. Misyura¹, P. Kravchun², I. Dunayeva³, N. Kravchun¹

¹ SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;

³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
nauka@ipep.com.ua

According to the results of the complex laboratory-instrumental survey of adult urban population of Kharkiv, a mathematical model has been created that allows estimating the risk of developing metabolic syndrome in patients with excess in terms of anthropometric indices, body composition parameters, carbohydrate and lipid metabolism, clusterin concentration in the blood, and the value of the cardiac index masses of the body of different degrees — representatives of the Ukrainian population. The diagnostic accuracy of the proposed model is quite high: sensitivity — 82.8 %; specificity — 91.45 %; accuracy — 88.07 %; the odds ratio — 40.449. Application of the model in the system of practical health care will improve the risk-stratification of metabolic syndrome, timely conduct therapy to prevent its complications.

Key words: obesity, metabolic disorders, mathematical model of forecasting.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ:
ФОРМИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ**

Мисюра К. В.¹, Кравчун П. П.², Дунаева И. П.³, Кравчун Н. А.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина;

² Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина;

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина
nauka@ipep.com.ua

По результатам комплексного лабораторно-інструментального обстеження дорослого міського населення г. Харків створена математична модель, яка дозволяє за рівнями антропометричних показників, параметрів складу тіла, вуглеводного та ліпідного обміну, концентрацій у крові кластерину, значенням серцевого індексу, оцінити ризик розвитку метаболічного синдрому у хворих із надлишком маси тіла різного ступеня — представників української популяції. Діагностична точність запропонованої моделі достатньо висока: чутливість — 82,8%; специфічність — 91,45%; точність — 88,07%; відношення шансів — 40,449. Застосування моделі в системі практичного здоров'я дозволить поліпшити ризик-стратифікацію метаболічного синдрому, своєчасно проводити терапію для запобігання його ускладнень.

Ключевые слова: ожирение, метаболіческие нарушения, математическая модель прогнозування.