



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75267** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 5/00**  
**G09B 23/28** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 05981</b>	(72) Винахідник(и): <b>Ковальова Ольга Миколаївна (UA), Висоцька Олена Володимирівна (UA), Амбросова Тетяна Миколаївна (UA), Порван Андрій Павлович (UA), Амбросов Дмитро Антонович (UA), Добродорня Ганна Сергіївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>17.05.2012</b>	(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНИКИ, пр. Леніна, 14, м. Харків, 61166 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.11.2012</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.11.2012, Бюл.№ 22</b>	

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики ступеня ожиріння, що включає у себе дані клініко-лабораторних досліджень, аналізують за допомогою методів статистичного аналізу. У пацієнта визначають стадії артеріальної гіпертензії, наявність супутнього цукрового діабету 2 типу, рівень інсуліну, показники глікованого гемоглобіну, індекс маси тіла, індекс інсулінорезистентності CARO, рівень аполіпопротеїну В, рівень інтерлейкіну-6, рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , рівень адипонектину, концентрацію інгібітору активатора плазміногена. Розраховують значення чотирьох дискримінантних функцій на підставі формул дискримінантного аналізу, які мають наступний вигляд:

$$DF_1(X) = 0,552 \cdot x_1 - 0,007 \cdot x_2 + 0,042 \cdot x_3 - 0,180 \cdot x_4 + 0,043 \cdot x_5 + 0,006 \cdot x_6 - 0,008 \cdot x_7 + 0,003 \cdot x_8 - 0,002 \cdot x_9 - 0,112 \cdot x_{10} + 0,151 \cdot x_{11} - 17,421,$$

$$DF_2(X) = -0,004 \cdot x_1 + 0,031 \cdot x_2 + 0,252 \cdot x_3 + 2,327 \cdot x_4 + 0,042 \cdot x_5 - 0,014 \cdot x_6 - 0,049 \cdot x_7 + 0,026 \cdot x_8 + 0,006 \cdot x_9 - 1,500 \cdot x_{10} + 0,526 \cdot x_{11} - 2,634,$$

$$DF_3(X) = -0,085 \cdot x_1 + 0,053 \cdot x_2 + 0,218 \cdot x_3 + 1,780 \cdot x_4 - 0,082 \cdot x_5 - 0,031 \cdot x_6 + 0,156 \cdot x_7 - 0,130 \cdot x_8 + 0,001 \cdot x_9 + 0,245 \cdot x_{10} - 0,078 \cdot x_{11} - 1,092,$$

$$DF_4(X) = -0,023 \cdot x_1 - 0,016 \cdot x_2 + 0,175 \cdot x_3 - 0,474 \cdot x_4 + 0,612 \cdot x_5 + 0,013 \cdot x_6 + 0,020 \cdot x_7 + 0,149 \cdot x_8 - 0,002 \cdot x_9 + 0,342 \cdot x_{10} + 0,374 \cdot x_{11} - 3,098,$$

де  $X_1$  - індекс маси тіла (ІМТ), кг/м<sup>2</sup>;

$X_2$  - інсулін, мкОД/мл;

$X_3$  - глікований гемоглобін, НвА1с, %;

$X_4$  - індекс інсулінорезистентності CARO, ум. од.;

$X_5$  - аполіпопротеїн В, г/л;

$X_6$  - фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , пг/мл;

$X_7$  - інтерлейкін-6, пг/мл;

$X_8$  - адипонектин, мкг/мл;

$X_9$  - інгібітор активатора плазміногена-1, нг/мл;

$X_{10}$  - наявність цукрового діабету 2 типу;

$X_{11}$  - стадія артеріальної гіпертензії,

і на основі значень цих функцій будують територіальну карту.

UA 75267 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до діагностики різних ступенів ожиріння у гіпертензивних пацієнтів на основі виділення прогностично значущих чинників кардіометаболічного ризику і може бути використана в клініці внутрішніх хвороб при діагностуванні ступеня та ризику прогресування розвитку ожиріння з урахування багатofакторного аналізу чинників, що впливають на формування та прогресування накопичення надлишкової жирової тканини, а відповідно і ожиріння.

Ожиріння є несприятливим фактором ризику розвитку значної кількості захворювань та патологічних станів, що асоційовані з метаболічними порушеннями, до яких належать артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу (Kim J.Y. Obesity-associated improvements in metabolic profile thought expansion of adipose tissue / J.Y. Kim, Hu E., Ouchi N. [et al.] //J. Clin. Invest.-2007. - Vol. 117. - P. 2621-2637). Ці хвороби значною мірою пов'язані між собою, бо мають спільні етіологічні чинники та патофізіологічні механізми (Bunero-Corral A. Association of body-weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies / A. Bunero-Corral, V.M. Montori, V.K. Somers [et al.] //Lancet.-2006. - Vol. 368. - P. 666-678). Артеріальна гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія та гіперглікемія є вагомими факторами ризику основних серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, що призводять до високої захворюваності та смертності (Matsuzawa S. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease / S. Matsuzawa //Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.-2006. - Vol. 3. - P. 35-42).

Асоціація кардіоваскулярної патології та метаболічних розладів є тригером патофізіологічного каскаду, що асоціюється з розвитком та прогресуванням дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії, прозапальних та протромботичних станів (Alberti K.G. The metabolic syndrome-a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet.-2005. - Vol. 366. - P. 1059-1062). Сполучення цих станів призводить до формування низки несприятливих кардіоваскулярних ускладнень, що негативно впливає на показники захворюваності та смертності. Тому опрацювання методів виявлення ранніх предикторів метаболічних порушень при ожирінні та асоційованих з ожирінням хвороб має важливе медичне та соціальне значення.

Багато питань стосовно механізмів розвитку та прогресування метаболічних порушень при сполученні артеріальної гіпертензії та ожиріння достатньо не вивчено. Зокрема останнім часом в медичній літературі дискутується питання щодо вивчення ролі жирової тканини у формуванні метаболічних розладів (Von Eynatten M. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease / M. Von Eynatten, A. Hamann, D. Twardella [et al.] //Clin. Chem.-2006. - Vol. 52. - P. 853-859; Libby P. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice / P. Libby, R. Ridker // J. Am. Coll. Cardiol.-2006. - Vol. 48, - P. 33-46).

Нові дані наукових досліджень представляють жирову тканину як ендокринний і паракринний елемент, здатний впливати на інші органи і системи. При ожирінні відбувається не тільки проліферація і гіпертрофія адипоцитів, але й інфільтрація їх макрофагами з розвитком запалення, у зв'язку з чим змінюється їх метаболічна активність. Актуальним напрямком вивчення генезу та впливу метаболічних порушень у формуванні і прогресуванні гіпертензії, метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу є дослідження гормоноподібних субстанцій - адипокінів, біологічно активних білків, що експресуються та секретуються адипоцитами.

Одним із пріоритетних напрямків у боротьбі з поширеністю ожиріння є розробка принципово нових методів ранньої діагностики та визначення прогностично значущих чинників формування ожиріння. Незважаючи на велику кількість сучасних діагностичних методик, комплексного універсального експрес-методу виділення груп з високим ризиком формування ожиріння при скринінговому обстеженні населення не існує, що пов'язано з багатofакторністю чинників кардіометаболічного ризику.

Статистичне моделювання основних взаємозв'язків клініко-лабораторних показників має велике теоретичне і практичне значення. Воно дозволяє пояснити патогенетично пов'язані впливи основних показників, що впливають на формування та прогресування ожиріння, з урахуванням прогностичних ознак правильно оцінити прогноз захворювання та розробити ефективні лікувально-профілактичні заходи. Вивчення взаємозв'язків основних клінічних параметрів та їх комбінацій є однією з важливих задач теоретичної та практичної медицини. Для досягнення цієї мети можливо застосування сучасних математичних статистичних підходів. Створення математичної моделі дозволяє більш детально проаналізувати та пояснити суть

патологічного каскаду формування порушень обміну речовин, що дозволить лікарю адекватно оцінити прогноз захворювання та застосувати значимі лікувальні та профілактичні заходи.

Є відомим спосіб визначення ступеня ожиріння на основі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) (Alberti K.G. The metabolic syndrome-a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet.-2005. - Vol. 366. - P. 1059-1062) за формулою:

$$\text{ІМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{маса тіла (кг)/зріст (м}^2\text{)}.$$

Згідно з величиною ІМТ виявляють ступінь ожиріння та ступінь ризику кардіоваскулярних подій, а саме при  $\text{ІМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$  кажуть про наявність дефіциту маси тіла та низький ступінь ризику появи ускладнень.

Значення ІМТ, що спостерігається в межах  $18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$ , свідчить про нормальну масу тіла.

Коли розраховане значення  $\text{ІМТ} \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ , то можна констатувати підвищену масу тіла та середній ризик виникнення ускладнень.

Розраховане значення ІМТ в межах  $25,0\text{-}29,9 \text{ кг/м}^2$  свідчить про надмірну масу тіла та підвищений ризик ускладнень. Ожиріння першого та другого ступеня констатується, коли значення ІМТ лежить в межах  $30,0\text{-}34,9 \text{ кг/м}^2$  та  $35,0\text{-}39,9 \text{ кг/м}^2$  відповідно. При цьому кажуть про помірний та значний ризик ускладнень. Якщо  $\text{ІМТ} \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ , то кажуть про ожиріння третього ступеня та дуже значний ризик розвитку ускладнень.

Цей спосіб дозволяє діагностувати ступінь ожиріння та визначити ризик розвитку основних серцево-судинних ускладнень (інфаркту, міокарду, інсульту, атеросклерозу) та використовується як основа для встановлення й стратифікації індивідуумів з різним ризиком серцево-судинних подій з метою більш активної (агресивної) немедикаментозної та медикаментозної корекції кардіоваскулярних подій.

Разом з тим, фактори, що враховані в класифікації ВООЗ, відображають не весь арсенал агресивних чинників, які впливають на формування та прогресування ожиріння та формують концепцію пацієнта з високим кардіоваскулярним ризиком. За даною класифікацією враховують лише антропометричні дані - зріст та масу тіла. Проте дослідження останніх років демонструють важливу роль гормонів - адипокінів, що виробляються жировою тканиною в ґенезі формування порушень метаболізму. Представлені дані щодо прогностичної ролі адипокінів у формуванні дисметаболических розладів при ожирінні дозволяють провести уточнення патогенезу, оптимізації діагностики, визначення прогнозу та перебігу ожиріння, а з'ясування патогенетичних механізмів взаємозв'язків адипокінів в ґенезі кардіоваскулярних захворювань дозволить ефективно корегувати розвиток та прогресування ожиріння з метою вторинної профілактики серцево-судинної патології.

Недоліком аналогу є те, що при оцінюванні ступеня ожиріння не враховані такі чинників порушень метаболізму, як наявність порушень вуглеводного обміну та дисбаланс системи гормонів жирової тканини (адипокінів), що негативно впливають на формування ожиріння, та асоційованої з ним кардіоваскулярної патології.

Найбільш близьким за своїм функціональним призначенням та суттєвими ознаками до запропонованого способу є спосіб визначення ступеня ожиріння (патент РФ № 2368308 МПК А61В5/107, опубл. 27.09.2009), який полягає в тому, що за даними клініко-лабораторних досліджень проводять розрахунок активної маси тіла (АМ) за формулою

$$\text{АМ} = \text{маса тіла (100 \% - відсоток підшкірного жиру)/100.}$$

Додатково розраховують пасивну масу тіла (ПМ) за формулою:

$$\text{ПМ} = \text{Загальна маса тіла - активна маса тіла.}$$

У подальшому розраховують коефіцієнт відношення ПМ до АМ, за яким визначають ступінь ожиріння. При значенні коефіцієнту ПМ/АМ, яке не перевищує  $0,25 \pm 0,025$  для чоловіків і  $0,35 \pm 0,035$  для жінок визначають нормальну масу тіла; при значенні відношення ПМ/АМ -  $0,28\text{-}0,30$  і  $0,39\text{-}0,42$  відповідно до статі визначають ожиріння 1 ступеня, при значенні  $0,31\text{-}0,32$  і  $0,43\text{-}0,45$  відповідно визначають наявність ожиріння 2 ступеня, а при значенні більше  $0,33$  і  $0,46$  відповідно діагностують наявність ожиріння 3 ступеня.

Отже в прототипі ступінь ожиріння визначають за основними параметрами активної та пасивної маси тіла.

Недоліком запропонованого способу є урахування у формулі винаходу лише антропометричних показників маси тіла. У винаході не враховані особливості різних ланок обміну речовин - вуглеводного, ліпідного обміну, які значно впливають на формування та прогресування ожиріння. Крім того у прототипі не враховують метаболічну активність жирової тканини, яка є принциповим ключовим моментом для розвитку метаболічних розладів. Так встановлено, що підшкірна жирова тканина є менш метаболічно активною у порівнянні з вісцеральним жиром. Дослідження останніх років свідчать, що основна (тригерна) роль

прогресування порушень метаболізму і відповідно прогресування ожиріння відводиться абдомінальній жировій тканині - а саме, що у пацієнтів, незалежно від ступеня ожиріння або наявності надмірної ваги, менший кардіоваскулярний ризик - при гіноїдному ожирінні та максимальний - при андроїдному, абдомінальному ожирінні.

5 Технічною задачею корисної моделі є підвищення ефективності раннього виявлення ступеня ожиріння за рахунок покращення точності діагностики, яка досягається отриманням найбільш інформативних, прогностично значущих показників формування ожиріння за допомогою дискримінантного аналізу.

10 Ця задача вирішується наступним чином. У способі діагностики визначення ступеня ожиріння, що включає у себе клініко-лабораторні дослідження, згідно з запропонованим рішенням, проводять визначення наступних діагностичних параметрів: стадії артеріальної гіпертензії, наявність супутнього цукрового діабету 2 типу, рівень інсуліну, показники глікованого гемоглобіну, індекс маси тіла, індекс інсулінорезистентності CARO, рівень аполіпопротеїну В, рівень інтерлейкіну-6, рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , рівень адипонектину, концентрацію інгібітору активатора плазміногена-1, потім розраховують значення чотирьох дискримінантних функцій на підставі формул дискримінантного аналізу, які мають наступний вигляд:

$$DF_1(X) = 0,552 \cdot x_1 - 0,007 \cdot x_2 + 0,042 \cdot x_3 - 0,180 \cdot x_4 + 0,043 \cdot x_5 + 0,006 \cdot x_6 - 0,008 \cdot x_7 + 0,003 \cdot x_8 - 0,002 \cdot x_9 - 0,112 \cdot x_{10} + 0,151 \cdot x_{11} - 17,421,$$

$$20 \quad DF_2(X) = -0,004 \cdot x_1 + 0,031 \cdot x_2 + 0,252 \cdot x_3 + 2,327 \cdot x_4 + 0,042 \cdot x_5 - 0,014 \cdot x_6 - 0,049 \cdot x_7 + 0,026 \cdot x_8 + 0,006 \cdot x_9 - 1,500 \cdot x_{10} + 0,526 \cdot x_{11} - 2,634,$$

$$DF_3(X) = -0,085 \cdot x_1 + 0,053 \cdot x_2 + 0,218 \cdot x_3 + 1,780 \cdot x_4 - 0,082 \cdot x_5 - 0,031 \cdot x_6 + 0,156 \cdot x_7 - 0,130 \cdot x_8 + 0,001 \cdot x_9 + 0,245 \cdot x_{10} - 0,078 \cdot x_{11} - 1,092,$$

$$25 \quad DF_4(X) = -0,023 \cdot x_1 - 0,016 \cdot x_2 + 0,175 \cdot x_3 - 0,474 \cdot x_4 + 0,612 \cdot x_5 + 0,013 \cdot x_6 + 0,020 \cdot x_7 + 0,149 \cdot x_8 - 0,002 \cdot x_9 + 0,342 \cdot x_{10} + 0,374 \cdot x_{11} - 3,098,$$

де  $X_1$  - індекс маси тіла (ІМТ), кг/м<sup>2</sup>;

$X_2$  - інсулін, мкОД/мл;

$X_3$  - глікований гемоглобін, НвА1с, %;

$X_4$  - індекс інсулінорезистентності CARO, ум. од.;

$X_5$  - аполіпопротеїн В, г/л;

30  $X_6$  - фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , пг/мл;

$X_7$  - інтерлейкін-6, пг/мл;

$X_8$  - адипонектин, мкг/мл;

$X_9$  - інгібітор активатора плазміногена-1, нг/мл;

$X_{10}$  - наявність цукрового діабету 2 типу;

35  $X_{11}$  - стадія артеріальної гіпертензії,

і на основі значень цих функцій будують територіальну карту. На територіальній карті показано розділення на області, до однієї з яких може бути віднесено об'єкт класифікації.

Таблиця 1 - канонічні коефіцієнти дискримінантних функцій.

Таблиця 2 - власні значення.

40 Таблиця 3 -  $\lambda$ -Уїлкса.

Таблиця 4 - результати класифікації.

На фіг. 1 наведена територіальна карта. Символи, що використані на територіальній карті:

1-1 - нормальна маса тіла,

2-2 - надмірна маса тіла,

45 3-3 - ожиріння першого ступеня,

4-4 - ожиріння другого ступеня,

5-5 - ожиріння третього ступеня,

\* - центроїд групи\* - центр досліджуваної групи.

50 На фіг.1 зображена територіальна карта, а на фіг. 2 наведена діаграма розсіяння випадків досліджуваних груп пацієнтів.

Для диференціації стадії ожиріння була досліджена сукупність об'єктів (220 пацієнтів), що поділена на п'ять груп: 1 група - пацієнти з нормальною масою тіла, (43 обстежених); 2 група - пацієнти з надлишковою масою тіла (49 обстежених); 3 група - пацієнти з ожирінням першого ступеня (65 обстежених); 4 група - пацієнти з ожирінням другого ступеня; 5 група - пацієнти з ожирінням третього ступеня. Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження, яке включало вимірювання антропометричних показників, основних показників вуглеводного та ліпідного спектрів та системи адипокінів (загалом 37 клініко-лабораторних ознак) та проведено основний обсяг клінічних досліджень, на підставі яких необхідно визначити найбільш значущі для виявлення приналежності об'єктів (пацієнтів) до однієї з передбачуваних груп.

Для вибору значимого для діагностики підмножини ознак ми використовували метод дискримінантних функцій. Вибраний нами дискримінантний метод має низку переваг, а саме враховується варіабельність ознак та розглядається їх сукупність, визначаються коефіцієнти, які відображають питому вагу ознак у формуванні стадій патологічного процесу, тобто фактично встановлюється діагностична інформативність тієї чи іншої ознаки.

Перед проведенням дискримінантного аналізу попередньо був розрахований оптимальний об'єм вибірки для побудови адекватної математичної моделі. Так, за даними нашого дослідження було відомо, що серед обстежених пацієнтів хворих з третьою стадією ожиріння було 34,5 % ( $\omega=24/224=0,10909$ ), при рівні значущості  $\gamma=0,95$  та значенні граничної похибки вибірки  $\Delta_\omega=5-6$  %, а необхідний об'єм вибірки складає:

$$n_\omega = \frac{t^2 \cdot \omega \cdot (1 - \omega)}{\Delta_\omega} = 138/224,$$

де  $t$  - стандартизований коефіцієнт Стьюдента осіб.

З математичної точки зору всі пацієнти розглядались як сукупність об'єктів зі змінними кількісними та якісними показниками.

Для визначення суттєвих для діагностики ожиріння ознак ми використовували карту кодування для 37 діагностичних ознак. Ці ознаки, що в різному ступені відповідали першій, другій, третій, четвертій, п'ятій стадіям ожиріння, поставили у відповідність 37-вимірному вектору, що враховував наявність та величину кожної ознаки. В 37-вимірному просторі при діагностиці трьох стадій ожиріння ми отримали 4 області: 1 - крапки, що властиві нормальній масі тіла, 2 - тільки стадії з надмірною масою тіла, 3 - тільки першій стадії ожиріння, 4 - тільки другій стадії ожиріння, 5 - тільки третій стадії ожиріння, 6 - проміжна область.

У випадку диференціації п'ятьох стадій ожиріння необхідні чотири дискримінантні функції. Результати визначення канонічних коефіцієнтів дискримінантних функцій наведено в таблиці 1.

Нестандартизовані коефіцієнти і константи дискримінантного рівняння відображають лінійну регресійну множину відповідних показників, що мають найбільший вплив на стадію формування ожиріння. Зазначені рівняння дозволяють за відомими значеннями предикторів (наявність супутньої патології, в тому числі АГ, порушення ліпідного обміну, рівень гормонів жирової тканини) прогнозувати невідому стадію ожиріння. Значення канонічних коефіцієнтів дискримінантних функцій відображають загальний вклад показника в сумарний ризик формування та прогресування перебігу ожиріння на визначенні сукупності прогностичних маркерів кардіометаболічного ризику.

На підставі значень дискримінантних функцій побудована територіальна карта (фіг. 1).

На територіальній карті визначено розподіл на області, які визначають приналежність до тієї чи іншої групи. При цьому в межах відповідної області вірогідність відношення до даної групи вища, ніж для інших груп. На межах областей вірогідність для пограничних груп є однаковою.

Математична обробка результатів проводилася з використання програми Microsoft Excel 2007 та пакету SPSS 17. Розрахунок методом дискримінантних функцій діагностичних коефіцієнтів дозволив визначити 11 прогностично значущих істотних ознак для діагностики стадії ожиріння.

Таким чином, якщо відобразити стан пацієнтів з різними стадіями АГ на координатній площині (DF1, 0, DF4) згідно з розрахованими значеннями дискримінантних функцій утворюється п'ять дискримінантних класів (фіг. 2).

Точність прогнозування представлена в таблиці 4. Де в колонці "Усього" наведена загальна кількість випадків, що фактично належать до відповідної групи: 43 пацієнта за нормальною масою тіла, 49 - з надмірною, 65 - з ожирінням 1 ступеню, 39-2 ступеню, 24-3 ступеню. В колонці "Прогнозована приналежність" вказана фактична кількість випадків, що належить до кожної групи. Так, до групи з нормальною масою тіла був віднесений 1 пацієнт з надлишковою масою тіла, до групи з надлишковою масою тіла 2 пацієнта з нормальною масою тіла і 2 з 1 стадією ожиріння, до групи з першою стадією ожиріння було помилково віднесено 2 пацієнта з надлишковою масою тіла і 1 з другою стадією ожиріння, до групи третьої стадії ожиріння був помилково віднесений пацієнт з другою стадією; всі пацієнти третьої стадії ожиріння були визначені безпомилково.

Аналіз результатів класифікації показав, що прогноз для груп 1 (нормальна маса тіла), 2 (надмірна маса тіла), 3 (ожиріння 1 ступеня), 4 (ожиріння 2 ступеня) і 5 (ожиріння 3 ступеня) зроблений вірно і коректно класифіковано, в цілому, 95,7 % всіх хворих. Відповідно, точність передбачення міри ожиріння для обстежуваних пацієнтів може досягати 95,7 % в тому випадку, якщо вибірка пацієнтів буде ідентична тим пацієнтам, дані яких послужили основою для прогнозу. Таким чином, отримані функції дискримінантів дозволяють провести коректну

диференціацію між нормальною вагою пацієнтів і 4 мірами ожиріння по 11 інформативним ознакам.

Мірою вдалого розподілу на групи були кореляційні коефіцієнти між розрахованими значеннями дискримінантних функцій і показниками приналежності до груп, які наведено в таблиці 2.

Отримані власні значення наведено в порядку зменшення їх величин. Величина власного значення пов'язана з дискримінантними можливостями функції: чим більше власне значення, тим краще відмінність. Таким чином, перша функція має найбільші дискримінантні можливості, друга - забезпечує максимальну різницю після першої. Фактичні числові значення, що дорівнюють 10,396 та 0,091, вказують на те, що дискримінантні можливості першої дискримінантної функції в 114 разів більше за другу.

Для того, щоб визначити, чи має вагомий вплив друга функція, необхідно визначити канонічний коефіцієнт кореляції функції. При оцінці значень даних коефіцієнтів, що дорівнювали 0,955 та 0,289, можливо зробити висновок, що існує досить високий зв'язок між ожирінням і значенням першої дискримінантної функції, що підтверджується відсотком дисперсії цієї функції - 93,3 %. Також встановлений помірний зв'язок між стадіями ожирінням та значенням другої дискримінантної функції.

Якісна оцінка щільності зв'язку  $r_{xy}$  величин X та Y була встановлена на основі шкали Чеддока. Оцінка значень коефіцієнтів кореляції демонструє, що обидві дискримінантні функції наводять вірогідні результати ожиріння та розподілу пацієнтів між групами, і можуть бути використані для прогнозування перебігу ожиріння з визначенням стадії захворювання.

Додатково було проведено тест "λ-Уїлкса" на предмет, чи значимо розрізняються між собою середні значення функцій дискримінантів у всіх групах, який показав дуже значущий результат між першою і четвертою функціями (значення  $p < 0,0001$ ) і не значущий результат між останніми функціями. Відповідно можна зробити висновок, що для диференціювання міри ожиріння досить узяти дві функції дискримінантів -  $Df_1(X)$  і  $Df_4(X)$ .

λ-статистика Уїлкса - це міра відмінностей між класами по декількох змінних (дискримінантних змінних). Чим ближче значення λ до 0, тим краща відмінність класів, а чим ближче до 1, тим відмінність гірше (класи співпадають). Можлива перевірка значущості по критерію  $\chi^2$  з використанням λ-статистики Уїлкса. Для цього розраховується критерійне значення  $\chi^2$ , яке порівнюється з критичним із заданим числом степені вільності. Число степені вільності k-ї дискримінантної функції залежить від кількості дискримінантних змінних p і кількості класів g:  $DF_k = (p - (k - 1)) * (g - (k - 1) - 1)$ . Тоді, наприклад,  $DF_1(X) = (11 - (1 - 1)) * (5 - (1 - 1) - 1) = 44$ , і  $DF_4(X) = (11 - (4 - 1)) * (5 - (4 - 1) - 1) = 8$ .

Якщо значення  $\chi^2$  більше критичного, то значущість підтверджується. У нашому випадку, рівень значущості дорівнює 0,0001 ( $P < 0,0001$ ), тобто відмінність між групами значуща.

Таким чином, отримані дискримінантні функції дозволяють в 95,7 % випадків провести коректну диференціацію стадій ожиріння за 11 інформативними прогностичними ознаками.

Наведемо три клінічних приклади.

Приклад 1

Пацієнтка № 174, історія хвороби 489, 55 років звернулась в терапевтичний стаціонар "Харківської міської лікарні № 11" зі скаргами на головні болі потилочної локалізації, запаморочення, порушення зору у вигляді "сітки перед очима", серцебиття при значному фізичному та емоційному напруженні, задишку інспіраторного характеру при значному фізичному навантаженні, загальну слабкість, значну втомлюваність. При об'єктивному дослідженні: стан середньої тяжкості, свідомість ясна, положення активне, нормостеник, підвищеного харчування, окружність талії 105 см, окружність стегон 110 см, маса тіла 87 кг, зріст 1,75 м, ІМТ 28,43  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Шкірні покриви тілесного кольору, чисті, тургор та еластичність шкіри знижена. В легенях: перкуторно - ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво +1 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону над аортою. ЧСС 82 уд/хв. Пульс симетричний, ритмічний, частота пульсу 82 за хв., підвищеного наповнення та напруги (p.durus and plenus). АТ 170/80 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Печінка не пальпується. Набряки відсутні.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові - 4,74 ммоль/л, інсулін - 9,83 мкОд/мл, глікований гемоглобін - 7,0 %, загальний холестерин - 6,09 ммоль/л, тригліцериди - 3,19 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 1,0 ммоль/л.

На основі об'єктивного обстеження, додаткових методів дослідження та консультації спеціалістів було встановлено клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня. ГХС: дифузний кардіосклероз. Атеросклероз аорти. Дисциркуляторна енцефалопатія гіпертонічна I ст.

з вестибуло-атактичним та лікворною-дисциркуляторним синдромом на тлі остеохондрозу шийного відділу хребта. Гіпертонічна ангіопатія сітківки. СН I ст., I ФК NYHA, ризик помірно високий.

Основні показники, що було включено до формули діагностики ступеня ожиріння у даного пацієнта були наступні: індекс маси тіла (ІМТ) - 28,43 кг/м<sup>2</sup>; Інсулін - 9,83 мкОД/мл; глікований гемоглобін (НвА1<sub>c</sub>) - 7,0 %; Індекс інсулінорезистентності CARO-0,48 ум. од.; аполіпопротеїн В - 1,55 г/л; фактор некрозу пухлин-α - 21,8 пг/мл; інтерлейкін-6-9,1 пг/мл; адипонектин - 7,56 мкг/мл; інгібітор активатора плазміногена-1-128,1 нг/мл; наявність цукрового діабету 2 типу - ні; стадія артеріальної гіпертензії - II.

Потім на підставі формул дискримінантного аналізу були розраховані дискримінантні функції:  $DF_1(X)=-0,974$ ,  $DF_2(X)=-0,635$ ,  $DF_3(X)=-1,493$ ;  $DF_4(X)=0,844$ . Пацієнтка № 174 у територіальній карті займає місце у групі пацієнтів з надмірною масою тіла, що додатково підтверджується розрахунком ІМТ, який у даного пацієнта дорівнював 28,43 кг/м<sup>2</sup>, що за класифікацією ВООЗ відносить дану пацієнтку до групи з надмірною масою тіла. Таким чином, дані клінічного обстеження та проведення дискримінантного аналізу підтверджують діагностику надмірної маси тіла.

#### Приклад 2

Пацієнтка № 43, історія хвороби № 960, 71 років звернулась в терапевтичний стаціонар "Харківської міської лікарні № 11" зі скаргами на головні болі потиличної локалізації, запаморочення, шум у вухах, болі в області серця, пекучого характеру, без іррадіації, задишку при незначному фізичному навантаженні, підвищену стомлюваність, серцебиття. При об'єктивному дослідженні: стан середньої тяжкості, свідомість ясна, положення активне з обмеженою рухливістю внаслідок вираженої задишки, гіперстенік, підвищеного харчування, окружність талії 96 см, окружність стегон 114 см, маса тіла 81 кг, зріст 1,56 м, ІМТ 33,33 кг/м<sup>2</sup>. Шкірні покриви тілесного кольору, чисті, тургор та еластичність шкіри знижена. В легенях: перкуторно-ясний легеневиий звук, аускультативно-везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво +2 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент її тону над аортою. ЧСС 80 уд/хв. Пульс симетричний, ритмічний, частота пульсу 80 за хв., підвищеного наповнення та напруги (р. durus and plenus). АТ 170/80 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Печінка не пальпується. Відмічається помірна пастозність стоп.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові - 8,0 ммоль/л, інсулін - 12,23 мкОд/мл, глікований гемоглобін - 9,4 %, загальний холестерин - 6,9 ммоль/л, тригліцериди - 2,22 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 1,98 ммоль/л.

На основі об'єктивного обстеження, додаткових методів дослідження та консультації спеціалістів було встановлено клінічний діагноз: ІХС: дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II стадії, 1 ступеня. Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка). Дисциркуляторна енцефалопатія (гіпертонічна та посттравматична) з лікворною гіпертензією, вестибуло-атактичним та астеноневротичним синдромом на фоні залишкових явищ черепно-мозкової травми. СН ІІА стадії, II ФК NYHA, ризик дуже високий. Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, стадія декомпенсації. Ожиріння 1 ст.

Основні показники, що було включено до формули діагностики ступеня ожиріння у даного пацієнта були наступні: індекс маси тіла (ІМТ) - 33,33 кг/м<sup>2</sup>; інсулін - 12,23 мкОД/мл; глікований гемоглобін (НвА1<sub>c</sub>) - 9,4 %; індекс інсулінорезистентності CARO-0,65 ум.од.; аполіпопротеїн В - 2,0 г/л; фактор некрозу пухлин-α - 55,28 пг/мл; інтерлейкін-6-21,4 пг/мл; адипонектин - 3,43 мкг/мл; інгібітор активатора плазміногена-1-175,4 нг/мл; наявність цукрового діабету 2 типу - так; стадія артеріальної гіпертензії - II.

Потім на підставі формул дискримінантного аналізу були розраховані дискримінантні функції:  $DF_1(X)=0,507$ ,  $DF_2(X)=0,130$ ,  $DF_3(X)=-0,059$ ;  $DF_4(X)=0,044$ . Пацієнтка № 43 у територіальній карті займає місце у групі пацієнтів з ожирінням 1 ступеня, що додатково підтверджується розрахунком ІМТ, який у даного пацієнта дорівнював 33,33 кг/м<sup>2</sup>, що за класифікацією ВООЗ відносить дану пацієнтку до групи з ожирінням 1 ступеня. Таким чином, дані клінічного обстеження та проведення дискримінантного аналізу підтверджують діагностику 1 ступеня ожиріння.

#### Приклад 3

Пацієнт № 54, історія хвороби № 1425, 66 років звернувся в терапевтичний стаціонар "Харківської міської лікарні № 11" зі скаргами на головні болі потиличної локалізації, запаморочення, шум у вухах, болі в області серця, колючого характеру, що виникають 1-2 рази на добу, тривалістю до 5 хвилин, з іррадіацією в ліву лопатку, задишку при незначному фізичному навантаженні, підвищену стомлюваність, серцебиття при незначній фізичній



активності. При об'єктивному дослідженні: стан середньої тяжкості, свідомість ясна, положення активне з обмеженою рухливістю внаслідок вираженої задишки, гіперстенік, підвищеного харчування, окружність талії 109 см, окружність стегон 114 см, маса тіла 98 кг, зріст 1,56 м, ІМТ 40,32 кг/м<sup>2</sup>. Шкірні покриви тілесного кольору, чисті, тургор та еластичність шкіри знижена. В легенях: перкуторно - ясний легеневий звук, аускультативно - бронхіальне дихання з подовженим видихом, одиничні сухі хрипи. Межі відносної тупості серця розширені вліво +2 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону над аортою. ЧСС 98 уд/хв. Пульс симетричний, ритмічний, частота пульсу 98 за хв., підвищеного наповнення та напруги (р. durus and plenus). АТ 180/110 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Печінка не пальпується. Відмічається помірна пастозність стоп.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові - 5,2 ммоль/л, інсулін - 14,92 мкОД/мл, загальний холестерин - 7,4 ммоль/л, тригліцериди - 2,18 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 0,81 ммоль/л.

На основі об'єктивного обстеження, додаткових методів дослідження та консультації спеціалістів було встановлено клінічний діагноз: ІХС: дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III стадії, 3 ступеня. Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка). Стан після перенесеного ішемічного інсульту (1993). ІХС: стабільна стенокардія III функціональний клас. Дифузний кардіосклероз. Атеросклероз аорти. Гіпертонічна ангіопатія сітківки. СН ПА стадії, ІІІФК NYHA, ризик дуже високий. Ожиріння 3 ст.

Основні показники, що було включено до формули діагностики ступеня ожиріння у даного пацієнта були наступні: індекс маси тіла (ІМТ) - 40,32 кг/м<sup>2</sup>; інсулін - 14,92 мкОД/мл; глікований гемоглобін (HbA1c) - 5,9 %; індекс інсулінорезистентності CARO-0,34 ум. од.; аполіпопротеїн В - 0,59 г/л; фактор некрозу пухлин-α - 37,0 пг/мл; інтерлейкін-6-7,04 пг/мл; адипонектин - 0,98мкг/мл; інгібітор активатора плазміногена-1-178,9 нг/мл; наявність цукрового діабету 2 типу - ні; стадія артеріальної гіпертензії - III.

Потім на підставі формул дискримінантного аналізу були розраховані дискримінантні функції: DF<sub>1</sub>(X)=5,713, DF<sub>2</sub>(X)=-1,802, DF<sub>3</sub>(X)=-1,627; DF<sub>4</sub>(X)=0,720. Пацієнт № 54 у територіальній карті займає місце у групі пацієнтів з ожирінням 3 ступеня, що додатково підтверджується розрахунком ІМТ, який у даного пацієнта дорівнював 40,32 кг/м<sup>2</sup>, що за класифікацією ВООЗ відносить даного пацієнта до групи з ожирінням 3 ступеня. Таким чином, дані клінічного обстеження та проведення дискримінантного аналізу підтверджують діагностику 3 ступеня ожиріння.

Таблица 1

Канонічні коефіцієнти дискримінантних функцій

Показник	Змінна	Дискримінантна функція			
		1	2	3	4
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	x <sub>1</sub>	0,552	-0,004	-0,085	-0,023
Інсулін, мкОД/мл	x <sub>2</sub>	-0,007	0,031	0,053	-0,016
HbA1c, %	x <sub>3</sub>	0,042	0,252	0,218	0,175
Індекс CARO	x <sub>4</sub>	-0,180	2,327	1,780	-0,474
Аполіпопротеїн В, г/л	x <sub>5</sub>	0,043	0,042	-0,082	0,612
Фактор некрозу пухлин-α, пг/мл	x <sub>6</sub>	0,006	-0,014	-0,031	0,013
Інтерлейкін-6, пг/мл	x <sub>7</sub>	-0,008	-0,049	0,156	0,020
Адипонектин, мкг/мл	x <sub>8</sub>	0,003	0,026	-0,130	0,149
Інгібітор активатора плазміногена 1, нг/мл	x <sub>9</sub>	-0,002	0,006	0,001	-0,002
Наявність цукрового діабету 2 типу	x <sub>10</sub>	-0,112	-1,500	0,245	0,342
Стадія АГ	x <sub>11</sub>	0,151	0,526	-0,078	0,374
Константа		-17,421	-2,634	-1,092	-3,098

Таблиця 2

Власні значення кореляцій дискримінантних функцій

Функція	Власні значення	% дисперсії	Сукупний %	Канонічна кореляція
1	10,396	98,3	98,3	0,955
2	0,091	0,9	99,2	0,289
3	0,074	0,7	99,9	0,262
4	0,012	0,1	100,0	0,109

Таблиця 3

Тест  $\lambda$ -Уїлкса

Тест функцій	$\lambda$ -Уїлкса	Df	Значимість	Sig.
1 до 2	0,074	520,746	44	0,0001
2 до 4	0,843	34,096	30	0,2770
3 до 4	0,920	16,646	18	0,5480
4	0,988	2,371	8	0,9670

Таблиця 4

Класифікаційні результати

		Ступінь ожиріння, кг/м <sup>2</sup>	Прогнозуюча відносність до групи					Усього
			Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	
Початкове	Кількість	<25	41	2	0	0	0	43
		25-29,9	1	46	2	0	0	49
		30-34,9	0	2	62	1	0	65
		35-39,9	0	0	1	38	0	39
		>40	0	0	0	0	24	24
	%	<25	95,1	4,9	0,0	0,0	0,0	100,0
		25-29,9	2,1	93,6	4,3	0,0	0,0	100,0
		30-34,9	0,0	3,2	95,2	1,6	0,0	100,0
		35-39,9	0,0	0,0	2,8	97,2	0,0	100,0
		>40	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ступеня ожиріння, що включає у себе дані клініко-лабораторних досліджень, аналізують за допомогою методів статистичного аналізу, який **відрізняється** тим, що у пацієнта додатково проводять визначення стадії артеріальної гіпертензії, наявність супутнього цукрового діабету 2 типу, рівень інсуліну, показники глікованого гемоглобіну, індекс маси тіла, індекс інсулінорезистентності CARO, рівень аполіпропротеїну В, рівень інтерлейкіну-6, рівень фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , рівень адипонектину, концентрацію інгібітору активатора плазміногена, потім розраховують значення чотирьох дискримінантних функцій на підставі формул дискримінантного аналізу, які мають наступний вигляд:

$$DF_1(X) = 0,552 \cdot x_1 - 0,007 \cdot x_2 + 0,042 \cdot x_3 - 0,180 \cdot x_4 + 0,043 \cdot x_5 + 0,006 \cdot x_6 - 0,008 \cdot x_7 + 0,003 \cdot x_8 - 0,002 \cdot x_9 - 0,112 \cdot x_{10} + 0,151 \cdot x_{11} - 17,421,$$

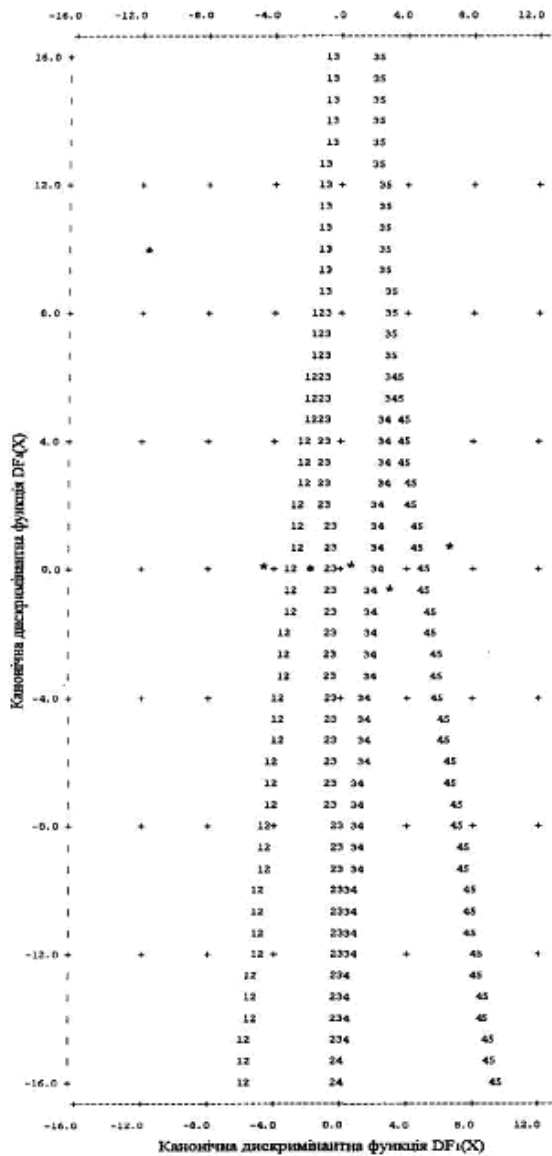
$$DF_2(X) = -0,004 \cdot x_1 + 0,031 \cdot x_2 + 0,252 \cdot x_3 + 2,327 \cdot x_4 + 0,042 \cdot x_5 - 0,014 \cdot x_6 - 0,049 \cdot x_7 + 0,026 \cdot x_8 + 0,006 \cdot x_9 - 1,500 \cdot x_{10} + 0,526 \cdot x_{11} - 2,634,$$

$$DF_3(X) = -0,085 \cdot x_1 + 0,053 \cdot x_2 + 0,218 \cdot x_3 + 1,780 \cdot x_4 - 0,082 \cdot x_5 - 0,031 \cdot x_6 + 0,156 \cdot x_7 - 0,130 \cdot x_8 + 0,001 \cdot x_9 + 0,245 \cdot x_{10} - 0,078 \cdot x_{11} - 1,092,$$

$$DF_4(X) = -0,023 \cdot x_1 - 0,016 \cdot x_2 + 0,175 \cdot x_3 - 0,474 \cdot x_4 + 0,612 \cdot x_5 + 0,013 \cdot x_6 + 0,020 \cdot x_7 + 0,149 \cdot x_8 - 0,002 \cdot x_9 + 0,342 \cdot x_{10} + 0,374 \cdot x_{11} - 3,098,$$

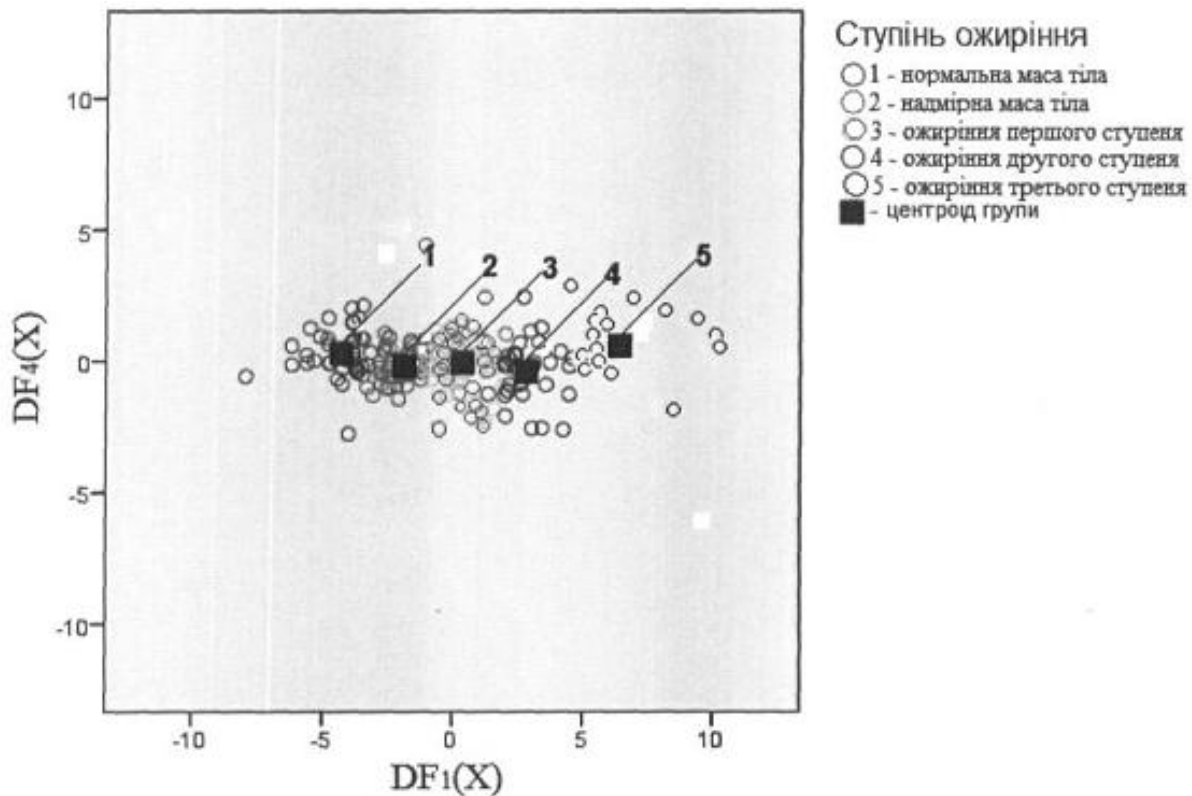
20

- де  $X_1$  - індекс маси тіла (ІМТ),  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;  
 $X_2$  - інсулін,  $\text{мкОД}/\text{мл}$ ;  
 $X_3$  - глікований гемоглобін,  $\text{HbA1c}$ , %;  
 $X_4$  - індекс інсулінорезистентності  $\text{CARO}$ , ум. од.;
- 5  $X_5$  - аполіпропротеїн В,  $\text{г}/\text{л}$ ;  
 $X_6$  - фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ,  $\text{пг}/\text{мл}$ ;  
 $X_7$  - інтерлейкін-6,  $\text{пг}/\text{мл}$ ;  
 $X_8$  - адипонектин,  $\text{мкг}/\text{мл}$ ;  
 $X_9$  - інгібітор активатора плазміногена-1,  $\text{нг}/\text{мл}$ ;
- 10  $X_{10}$  - наявність цукрового діабету 2 типу;  
 $X_{11}$  - стадія артеріальної гіпертензії,  
і на основі значень цих функцій будують територіальну карту.  
\



**Фіг.1**

1 - нормальна маса тіла, 2 - надмірна маса тіла,  
3 - ожиріння першого ступеня, 4 - ожиріння другого ступеня, 5 - ожиріння третього ступеня, \* - центроїд групи



Фиг. 2

---

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601