



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **114672**

(13) **U**

(51) МПК

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/107 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 10522	(72) Винахідник(и): Громнацька Наталія Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.10.2016	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2017	вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей включає визначення артеріального тиску з встановленням артеріальної гіпертензії, базальної глюкози. У дітей з абдомінальним ожирінням, діагностованим за обводом талії, додатково досліджують інсулінорезистентність за індексом глюкоза/інсулін, рівень лептину в крові. За отриманими даними за допомогою визначеної формули прогностичної математичної моделі вірогідності розвитку синдрому встановлюють показник індивідуального прогнозу ризику і при його рівні вище 50,0 % передбачають розвиток метаболічного синдрому.

UA 114672 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема педіатрії, і може бути використана для раннього прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей, що може бути застосовано в практиці лікаря-педіатра, дитячого лікаря-кардіолога та сімейного лікаря для проведення заходів профілактики і лікування.

Метаболічний синдром у дітей є однією з найбільших сучасних проблем в педіатрії в силу поширеності його основних ознак серед дитячого населення, переходу в доросле життя, виникнення метаболічних та гемодинамічних ускладнень, патогенетично негативного впливу на розвиток серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу та асоційованих з ними ішемічної хвороби серця, інсульту, інфаркту міокарда, хронічних захворювань нирок, хронічної ниркової недостатності у дорослому житті. На ранніх етапах розвитку метаболічного синдрому всі його складові є зворотними і розробка простих і доступних методів прогнозування дозволяє своєчасно розпочати профілактичні заходи з попередження виникнення і прогресування ознак синдрому. Важливим є передбачення початку маніфестації синдрому для забезпечення ранньої діагностики доклінічних стадій простими і доступними методами [Малявская С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска / С.И. Малявская // Педиатрия. - 2010. - Т.89, №4. - С. 119-122].

Відомий спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей, який оснований на встановленні сімейного та індивідуального анамнезів, що асоційовані з формуванням метаболічного синдрому в дитячому віці [Чайченко Т.В. Факторы прогнозирования развития метаболического синдрома в периоде новорожденности / Т.В. Чайченко, А.С. Сенаторова // reco.knmu.edu.ua/bitsream/123456789/4046/1].

Однак цей спосіб не враховує формування ознак синдрому в інші періоди дитинства, що може призвести до недостатньої інформативності процесу діагностики.

Запропоновано способи прогнозування метаболічного синдрому у дітей за підвищенням концентрації інтерлейкіна-6 та інтерлейкіна-17 [Significance of IL-6 and IL-17 cytokines in diagnostics and prognosis of the metabolic syndrome / T. Avazova, N. Khaitova, A. Ismailova // Medical and Health Science Journal. - 2013. - Vol. 14, Is. 1. - P. 40-44], лептину і греліну в крові [Role of ghrelin, leptin and insulin resistance in development of metabolic syndrome in obese patients / W.S. Mohamed, M.A. Hassanien, K. ELS. Abokhosteim // Endocrinology and Metabolic Syndrome. - Vol. 3, <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000122>], які пов'язані з клінічними та біохімічними змінами при метаболічному синдромі, але не розраховують кількісно ризик розвитку метаболічного синдрому та зорієнтовані на дорослих пацієнтів, що значно обмежує діагностичні, прогностичні, профілактичні і лікувальні можливості у дітей.

Відомий спосіб прогнозування метаболічного синдрому у підлітків з врахуванням маркерів: високого рівня середнього артеріального тиску, тригліцеридемії, гіперурікемії, низьких значень глюкози натще [Прогнозирование развития метаболического синдрома в подростковом возрасте / И.В. Грушкина, Г.П. Филиппов, И.В. Леонтьева // Педиатрия. - Т. 89, №5. - С. 33-36]. У наведеному способі, який є найближчим аналогом, не враховують дітей інших вікових груп, крім підліткового віку, наголошують на зміні рівня базальної глюкози крові, яка не належить до ранніх маркерів метаболічного синдрому у дітей. Спосіб розрахований на добове моніторування артеріального тиску за Holter, що передбачає високотехнологічні методи діагностики.

В основу корисної моделі поставлено задачу поліпшити спосіб прогнозування метаболічного синдрому у дітей шляхом визначення найбільш ранніх вірогідних ознак синдрому та їх впливу на його формування, що дозволить підвищити вірогідність верифікації синдрому.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування розвитку метаболічного синдрому, що включає визначення артеріального тиску з встановленням артеріальної гіпертензії, базальної глюкози, згідно з корисною моделлю, у дітей з абдомінальним ожирінням, діагностованим за обводом талії, додатково досліджують інсулінорезистентність за індексом глюкоза/інсулін, рівень лептину в крові, за отриманими даними за допомогою визначеної формули прогностичної математичної моделі вірогідності розвитку синдрому встановлюють показник індивідуального прогнозу ризику і при його рівні вище 50,0 % передбачають розвиток метаболічного синдрому.

Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей здійснюють таким чином. У дітей з абдомінальним ожирінням, визначеним за показниками обводу талії, вищими 90-го персентилля, вираховують індекс глюкоза/інсулін, встановлюють артеріальну гіпертензію за показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску, вищими 95-го персентилля розподілу, досліджують рівень лептину в крові. За визначеною формулою прогностичної математичної моделі вірогідності розвитку синдрому підраховують показник індивідуального прогнозу ризику його розвитку і при отриманні показника вище 50 % прогнозують формування метаболічного синдрому.

Для створення способу були проведені дослідження на базі комунальної 5-ї міської клінічної поліклініки м. Львова. Основну групу склали 160 дітей з метаболічним синдромом на тлі генералізованого та абдомінального ожиріння, групу контролю - 65 дітей з нормальними показниками маси тіла та артеріального тиску.

5 Маса тіла вимірювали за допомогою ваги, ріст - ростоміра, обвід талії - сантиметрової стрічки. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

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

Визначення вмісту загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові проводили колориметричним ферментним методом з набором реактивів Roche, Switzerland.

10 Для визначення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) використовували пероксидазний колориметричний ферментний метод (Roche, Switzerland; Human, Germany). Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald, et al.:

$$\text{ХСЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}.$$

15 Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) визначали вирахуванням з ТГ за формулою:

$$\text{ХСЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}.$$

ХС-не-ЛПВЩ, який є сумою ліпопротеїдів низької щільності, проміжної щільності та дуже низької щільності, тобто включає холестерин всіх ліпопротеїдів, що містять апо-В частки, і вважається сурогатним маркером вмісту апо-В, розраховували за формулою:

20
$$\text{ХС-не-ЛПВЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХСЛПВЩ} \text{ (ммоль/л)}.$$

Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, рівень базального імунореактивного інсуліну - твердофазним імуноферментним аналізом з набором реактивів Insulin ELISA (DRG, Німеччина).

25 Вираховували індекс HOMA-IR за формулою:

$$[\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}] / 22,5 \text{ (у.о.)}.$$

$$\text{Індекс глюкоза/інсулін вираховували за формулою: } \text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{інсулін (мкОд/мл)}.$$

Пороговою точкою індексу HOMA-IR були значення вищі 2,77 у.о. та індексу глюкоза/інсулін - нижчі 0,33 у.о.

30 Визначення лептину в крові проводили ензимним імунозв'язуючим імуносорбентним методом з використанням реактивів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина).

Генералізоване ожиріння діагностували за ІМТ більше 95-го персентіля згідно з Наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. "Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" (електронний ресурс) // За ред. Н.Б. Зеленської. - Режим доступу <http://www.moz.gov.ua>. Абдомінальне ожиріння встановлювали за обводом талії, що перевищував 90-й персентиль розподілу для віку і статі (IDF, 2007). Артеріальну гіпертензію діагностували за показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску, що перевищували 95-й персентиль розподілу відповідно статі, віку і зросту. Ознакою гіперлептинемії і лептинорезистентності були значення лептину, вищі 9,0 пкмоль/мл, інсулінорезистентності - індекс глюкоза/інсулін, менший 0,33 у.о., та індекс HOMA-IR, вищий 2,77 у.о.

Для статистичного аналізу отриманого матеріалу використовували інтегровані системи для комплексного статистичного аналізу та обробки даних STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc, США). Парне міжгрупове порівняння кількісних показників проводилось з використанням U-критерія Манн-Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани (Me) з зазначенням інтерквартильного розмаху (25-й та 75-й персентиль). Для встановлення зв'язків між якісними характеристиками застосовували t-критерій Фішера. З метою з'ясування кореляційних зв'язків визначали критерій r (непараметричний тест Спірмена). Вірогідними вважались показники при $p < 0,05$.

50 Маса тіла у дітей основної групи на 44,0 % та ІМТ на 34,6 % перевищували аналогічний показник у дітей групи контролю ($p=0,001$ тар= $0,001$ відповідно) (табл. 1).

Таблиця 1

Антропометричні показники дітей з метаболічним синдромом, Me (25-75)

Показники	Основна група, n=160	Група контролю, n=65	p
Маса тіла, кг	72,0 (56,0-85,0)*	50,0 (40,5-58,8)*	p=0,010
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,7 (23,3-29,3)*	19,1 (16,5-20,5)*	p=0,001

Продовження таблиці 1

Показники	Основна група, n=160	Група контролю, n=65	p
Обвід талії, см	83,0 (75,0-93,0)*	66,0 (61,0-70,0)*	p=0,001

Примітка: * - різниця між групами вірогідна

Обвід талії, як ознака абдомінального ожиріння, у дітей основної групи на 36,1 % перевищував показники у дітей групи контролю (p=0,001).

5 Встановлено, що рівень ЗХС в крові у дітей з метаболічним синдромом на 8,9 % вірогідно перевищував концентрацію ЗХС у крові дітей групи контролю (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у дітей з метаболічним синдромом, Ме (25-75)

Показники	Основна група, n=148	Група контролю, n=52	p
ЗХС, ммоль/л	4,13 (3,59-5,1)*	3,79 (2,85-4,17)*	p=0,001
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,39 (1,07-1,83)	1,35 (0,97-1,7)	p=0,212
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,02 (1,66-2,88)*	1,78 (1,33-2,31)*	p=0,005
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,5 (0,40-0,73)*	0,41 (0,32-0,55)*	p=0,005
ХС-не-ЛПВЩ, ммоль/л	2,59 (2,18-3,32)	2,37 (1,84-2,68)	p=0,308
ТГ, ммоль/л	1,11 (0,89-1,58)*	0,94 (0,70-1,20)*	p=0,006
ХС-не-ЛПВЩ	2,68 (2,14-3,5)*	2,39 (1,84-2,68)*	p=0,007
Індекс атерогенності, у.о.	1,8 (1,30-2,72)	1,7 (1,24-2,00)	p=0,260

Примітка: * - різниця між групами вірогідна

10 Вірогідна різниця спостерігалась у концентрації ХСЛПНЩ на 13,5 %, ХСЛПДНЩ на 21,9 %, ТГ на 17,1 %, ХС-не-ЛПВЩ на 12,1 %, які у дітей основної групи були вищими, ніж у дітей групи контролю. Вірогідної різниці в рівнях ХСЛПВЩ у дітей досліджуваних груп не спостерігалось (p=0,212).

Рівень лептину крові [16,2 (8,7-29,3) нг/мл] у дітей з метаболічним синдромом в 7,0 разів перевищував аналогічний показник у дітей групи контролю [2,3 (0,7-8,7) нг/мл; p=0,001].

15 Вміст імунореактивного інсуліну у дітей основної групи на 33,3 % був вищим, ніж у дітей групи контролю (p=0,009) (табл. 3).

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну у дітей з метаболічним синдромом, Ме (25-75)

Показники	Основна група, n=127	Група контролю, n=55	p
Базальна глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,2-5,5)*	4,3 (4,0-5,0)*	p=0,029
Базальний інсулін, мкОд/мл	9,6 (6,3-14,4)*	7,3 (1,8-11,2)*	p=0,009
Індекс НОМА-IR, у.о.	2,29 (1,53-3,48)*	1,45 (0,52-1,81)*	p=0,001
Індекс глюкоза/інсулін, у.о.	0,46 (0,31-0,70)*	0,64 (0,42-2,04)*	p=0,003

Примітка: * - різниця між групами вірогідна

20 Рівень базальної глюкози крові у дітей основної групи на 13,9 % перевищував рівень глюкози у дітей групи контролю (p=0,029). Отримані дані вказують на наявність вищих значень гікемії у дітей з метаболічним синдромом, ніж у дітей групи контролю.

Вірогідна різниця в рівні індексу НОМА-IR виявлена у дітей основної групи та групи контролю (p=0,009). Встановлено вірогідну різницю в індексах НОМА-IR та глюкоза/інсулін у дітей основної групи та групи контролю (p=0,003).

25 Систолічний та діастолічний артеріальний тиск у дітей основної групи був вірогідно вищим порівняно з дітьми групи контролю (p=0,001 та p=0,001 відповідно) (табл. 4).

Таблиця 4

Показники артеріального тиску у дітей з метаболічним синдромом, Ме (25-75)

Показники	Основна група, n=160	Група контролю, n=65	p
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	130,0 (110,0-140,0)*	110,0 (106,0-120,0)*	p=0,001
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	80,0 (70,0-90,0)*	70,0 (66,0-80,0)*	p=0,001

Примітка: * - різниця між групами вірогідна

Артеріальна гіпертензія була діагностована у 52,5 % дітей основної групи і в жодній дитини групи контролю (p=0,001).

5 З метою розрахунку індивідуального ризику виникнення синдрому розроблено прогностичну модель вірогідності розвитку метаболічного синдрому.

Для побудови прогностичної моделі застосовано метод множинного регресійного аналізу, який дає змогу виявити залежність ознаки, що досліджується, одночасно від кількох інших ознак і зробити прогноз зміни ознаки, яка вивчається, від зміни, включених у регресійну модель показників. У прогностичну модель були введені параметри, які за результатами статистичного кореляційного аналізу могли б впливати на формування метаболічного синдрому.

10 Ймовірність виникнення метаболічного синдрому (q) залежно від відібраних чинників обчислювалася за формулою 1:

$$q = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%, \quad (1)$$

15 де e = 2,72... - основа натуральних логарифмів,

Z - величина, обчислена за формулою 2:

$$Z = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2)$$

20 де K - константа,

β_i - коефіцієнти при кожному факторі,

x_i - значення факторів.

Відтак, використавши метод логістичної регресії, як предиктори для побудови моделі нами було виокремлено 4 показники, які при поєднаній дії мали вірогідний вплив на розвиток метаболічного синдрому: обвід талії, індекс глюкоза/інсулін, артеріальна гіпертензія, лептин крові (табл. 5).

Таблиця 5

Характеристика коефіцієнтів регресії чинників ризику розвитку метаболічного синдрому у дітей

№	Чинники ризику	Літерний вираз	Коефіцієнт регресії, β_i	p
1.	Обвід талії	B	0,44	0,003
2.	Індекс глюкоза/інсулін	A	-4,21	0,036
3	Артеріальна гіпертензія	C	7,91	0,008
4.	Лептин крові	D	0,21	0,022
	Константа		-27,61	

30 Підставивши у формулу 3 результати, отримані за методом логістичної регресії, отримують значення Z для визначення вірогідності розвитку метаболічного синдрому:

$$Z = -4,21xA + 0,44xB + 7,91xC + 0,21xD - 0,49xE + 4,884, \quad (3)$$

де А - обвід талії, см;

В - індекс глюкоза/інсулін, у.о.;

С - артеріальна гіпертензія;

5 D - лептин крові, пкмоль/л.

На основі отриманого значення Z за формулою 1 надається змога розрахувати індивідуальний ризик виникнення метаболічного синдрому у конкретної дитини.

Вірогідність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі - за допомогою ксі-квадрата, значення якого 208,0 вказує на те, що модель є
10 достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1 % ($p < 0,001$).

Проведена ретроспективна перевірка отриманої моделі на основі даних нашого дослідження довела, що точність отриманого регресійного рівняння становить 97,0 %.

Як один із методів практичного втілення розрахунку індивідуального ризику виникнення метаболічного синдрому, нами було опрацьовано електронну програму, за допомогою якої
15 можна автоматично розрахувати ризик появи патології у конкретної людини та зберігати цю інформацію для подальшого аналізу та порівняння. Опрацьована програма є файлом, який відкривається у "Microsoft Excel", що входить до пакету "Microsoft Office". Суть розробки полягає у простому способі розрахунку індивідуального ризику хвороби на основі введення інформації про визначені нами чинники ризику. Програма одразу розраховує індивідуальний ризик і
20 графічно демонструє, у якій зоні ризику перебуває дана дитина.

Отже, запропоновано спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у дітей з врахуванням прогностично вірогідних показників: обводу талії, індексу інсулінорезистентності глюкоза/інсулін, артеріальної гіпертензії, лептину крові, який дозволяє передбачати
25 формування синдрому на доклінічній стадії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому, що включає визначення артеріального тиску з встановленням артеріальної гіпертензії, базальної глюкози, який **відрізняється** тим, що
30 у дітей з абдомінальним ожирінням, діагностованим за обводом талії, додатково досліджують інсулінорезистентність за індексом глюкоза/інсулін, рівень лептину в крові, за отриманими даними за допомогою визначеної формули прогностичної математичної моделі вірогідності розвитку синдрому встановлюють показник індивідуального прогнозу ризику і при його рівні вище 50,0 % передбачають розвиток метаболічного синдрому.
35