

**О.Ю. Філіппова,
І.О. Губар,
В.В. Рудакова**

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ
І ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ
ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ
У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ
БІЛІАРНОГО ТРАКТУ ЗА ДОПОМОГОЮ
МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 2
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 2
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: Filippova-dma@i.ua

Ключові слова: неалкогольний стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, біліарний тракт, математичне моделювання

Key words: nonalcoholic steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, obesity, biliary tract, mathematical modeling

Реферат. Прогнозирование течения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением и патологией билиарного тракта при помощи математического моделирования. Филиппова А.Ю., Губарь И.А., Рудакова В.В. Проведено определение наиболее значимых функциональных показателей печени, параметров перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), маркеров эндогенной интоксикации и показателей обмена соединительной ткани у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта. Разработаны критерии прогнозирования вероятности трансформации неалкогольного стеатоза (НАСП) в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с помощью математического моделирования. Проанализированы данные пациентов с различными клиническими стадиями НАЖБП в сочетании с ОЖ и патологией БТ: основную группу составили больные с НАСГ (n=100), контрольную группу – пациенты с НАСП (n=100). Диагноз НАЖБП и патологии БТ установлен на основании данных анамнеза, клинического и инструментального (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) обследований. Индекс массы тела определяли по формуле Кетле. Исследовали тимоловую пробу, содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови, концентрацию молекул средней массы (МСМ) и их фракционный состав. Состояние системы ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида, шиффовых оснований и промежуточных продуктов ПОЛ. АОЗ оценивали по активности супероксиддисмутазы и каталазы в гемолизате эритроцитов. Процессы фиброза печени оценивали по содержанию свободного, общего и белковосвязанного оксипролина и гексозаминов. По данным корреляционного анализа отобраны 30 факторов, которые повышали риск трансформации НАСП в НАСГ (p<0,05). Проведен ROC-анализ с определением уровня фактора, который обеспечивает максимальные различия между сравниваемыми группами по показателям чувствительности и специфичности. С учетом определенных критериев разграничения различных стадий НАЖБП были построены модели логистической регрессии. Построена модель логистической регрессии с коэффициентами $B_0=-2,610$ и $B_1=0,157$ (p<0,001 по критериям Стьюдента и Вальда), адекватность модели – $\chi^2=131,4$; p<0,001. Разработанная модель логистической регрессии позволяет прогнозировать прогрессирование неалкогольного стеатоза до стадии стеатогепатита у лиц с ожирением и патологией билиарного тракта по лабораторным данным с показателями чувствительности – 83,0%, специфичности – 91,0%, точности прогноза – 87,0%, валидности – 76,1%.

Abstract. Prediction of course and progression of nonalcoholic fatty liver disease in patients with obesity and pathology of the biliary tract with the help of mathematical modeling. Filippova A.Yu., Gubar I.A., Rudakova V.V. Determination of the most important functional parameters of the liver, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) markers of endogenous intoxication and indicators of connective-tissue metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated with obesity and pathology of the biliary tract and development of criteria for predicting the likelihood of the transformation of non-alcoholic steatosis (NAHS) to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) using mathematical modeling was performed. The data of patients with different clinical stages of NAFLD in combination with obesity and BT pathology were analyzed: the study group consisted of patients with NASH (n=100) and control group – patients with NAHS (n=100). The diagnosis of NAFLD and pathology of BT was

established on the basis of anamnesis, clinical and instrumental (ultrasound imaging of the abdomen) examination. The body mass index was determined according to the Quetelet formula. Thymol test, total protein level and protein fractions in blood serum, the concentration of molecules of average weight (MSM) and their fractional composition were investigated. The condition of the LPO system was evaluated by the concentration of malondialdehyde, schiff bases and intermediate LPO products. The AOP was assessed by the activity of superoxide dismutase and catalase in the hemolysate of erythrocytes. The process of fibrosis was evaluated according to the content of free oxyproline, total oxyproline and protein-binding oxyproline, hexosamines. According to the correlation analysis 30 factors that increase the risk of transformation of NAHS in NASH ($p < 0.05$) were selected. ROC-analysis was conducted with the definition of factor levels that provides the maximum difference between the compared groups in terms of sensitivity and specificity. Logistic regression model was built basing on certain criteria for distinguishing between different NAHP stages. Logistic regression model was built with the coefficients $B_0 = -2,610$ and $B_1 = 0,157$ ($p < 0.001$ by Student's t test and Wald), the adequacy of the model – $\chi^2 = 131.4$; $p < 0.001$. Designed logistic regression model allows to predict the progression of non-alcoholic steatosis to steatohepatitis stage in persons with obesity and pathology of the biliary tract with the help of laboratory data with indicators of sensitivity – 83.0%, specificity – 91.0%, forecast accuracy – 87.0%, validity – 76.1%.

В останнє десятиріччя значна увага приділяється вивченню коморбідних станів у клініці внутрішньої медицини, а також дослідженню взаємозв'язків між ураженими органами гепатобіліарної системи (ГБС), надлишковою масою тіла й ожирінням (ОЖ) [6, 7, 9]. Найчастішим захворюванням ГБС, асоційованим з ОЖ, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [7]. Значна увага приділяється вивченню ролі ліпідного обміну [6], процесам перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ) [5], ендогенної інтоксикації та фіброзуювальним реакціям [2, 8] у механізмах розвитку НАЖХП. Можливо, що саме вони мають предикторне значення у прогресуванні цієї патології за умов її коморбідного перебігу. В патогенезі НАЖХП, окрім загальновідомих факторів, мабуть, існують інші чинники, які виявляються за умов коморбідного перебігу на тлі ОЖ і патології біліарного тракту (БТ) та сприяють прогресуванню сполученої патології. Незважаючи на щорічне збільшення кількості пацієнтів з НАЖХП, ожирінням та патологією БТ, у теперішній час не запропоновано комплексного аналізу основних патогенетичних предикторів та способів прогнозування перебігу і прогресування цих захворювань за умов коморбідного перебігу.

Мета дослідження – розробити критерії прогнозування імовірності трансформації неалкогольного стеатозу (НАСП) у неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) за допомогою математичного моделювання на підставі визначення найбільш значущих функціональних показників печінки, параметрів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ), маркерів ендогенної інтоксикації та показників обміну сполучної тканини у хворих з НАЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для створення математичних моделей прогнозування імовірності трансформації неалкогольного стеатозу в стеатогепатит були проаналізовані дані пацієнтів з різними клінічними стадіями НАЖХП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ: основну групу склали хворі з НАСГ ($n = 100$), контрольну групу – пацієнти з НАСП ($n = 100$). Віковий склад обстежених коливався від 28 до 73 років. Середній вік хворих становив $52,56 \pm 0,79$ року. Чоловіків було – 59 (29,5%), жінок – 141 (70,5%). Основна і контрольна групи були статистично порівняними ($p > 0,05$) за віком пацієнтів ($51,5 \pm 1,11$ і $53,7 \pm 1,12$ року відповідно), статтю (66,0% і 75,0% жінок), ІМТ ($31,9 \pm 0,43$ і $32,5 \pm 0,46$ $\text{кг}/\text{м}^2$), наявною патологією біліарного тракту (хронічний безкам'яний холецистит – 35,0% і 34,0%; хронічний калькульозний холецистит – 30,0% і 33,0%; постхолецистектомічний синдром – 35,0% і 33,0%).

Діагноз НАЖХП та патології БТ встановлено на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників (ознаки цитолізу – гіпертрансаміназемія з переважним збільшенням вмісту аланінамінотрансферази, підвищенням величини співвідношення аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза понад 1,0 і/або холестази). Хворі, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем, в обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, аутоімунних та спадкових захворювань печінки. Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле [10].

Осадова тимолова проба проводилась уніфікованим методом з використанням тимолово-вероналового розчину [3]. Вміст загального білка та білкових фракцій у сироватці крові

досліджували, використовуючи набори біотесту “Філісіт-діагностика”, концентрацію МСМ та довжини хвиль МСМ- λ -254, МСМ- λ -280 визначали за В.В. Ніколайчуком. Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові та еритроцитах і вмісту проміжних продуктів ПОЛ [3]. МДА визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою. Вміст проміжних продуктів ПОЛ визначали за поглинанням екстрагованими ліпідами монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій ділянці спектру з розподілом реєстрації ліпідного екстракту крові в гептановій та ізопропанольній фракції. Вміст дієнових кон’югатів (ДК) визначали при довжині хвилі 232 нм, оксодієнових кон’югатів (ОДК) – при 278 нм і при довжині хвилі 400 нм – шифові основи (ШО) – кінцеві продукти ПОЛ. Оптичну фазу екстрагованих ліпідів крові виміряли на СФ-46 при довжині хвилі 220 нм, що відображає концентрацію ізольованих подвійних зв’язків (ПЗ) у ненасичених ліпідах.

АОЗ оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази в гемолізаті еритроцитів за Г.Б. Спектор. Процеси фіброзу печінки оцінювали за вмістом вільного (ОПВ), загального (ОПЗ) та білковозв’язаного оксипроліну (ОПБ) та гексозамінів (ГА). У крові вміст ОПБ, ОПЗ та ОПВ досліджували за Осадчуком, ГА – за Римінгтоном. У крові вміст міді (Cu) досліджували, використовуючи набори біотесту “Lachema”. Для діагностики стеатозу печінки використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою сонографічної системи лінійного сканування в реальному масштабі часу “Sonoscope – 30” фірми Krancbühler.

Як математичний інструмент для моделювання використовували методи одно- і багатфакторного аналізу: кореляційний аналіз, ROC – аналіз, логістична регресія, послідовний (секвенціальний) аналіз Вальда [1, 4] за допомогою програм STATISTICA v.6.1® і MedCalc v.11.5.0 (free download).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними кореляційного аналізу зі 122 лабораторних показників було відібрано 30 факторів, які підвищували ризик трансформації неалкогольного стеатозу печінки в стеатогепатит ($p < 0,05$). Зокрема, цей ризик зростав при збільшенні рівнів показників, що характеризують порушення (табл. 1):

- секреторної і екскреторної функції печінки – жовчні кислоти ($r_s = 0,397$; $p < 0,001$), ЗХС ($r_s = 0,154$; $p < 0,05$), ТГ ($r_s = 0,176$; $p < 0,05$);

- білоксинтезувальної функції печінки – тимолова проба ($r_s = 0,488$; $p < 0,001$), глобуліни α_1 ($r_s = 0,313$; $p < 0,001$), α_2 ($r_s = 0,392$; $p < 0,001$), β ($r_s = 0,355$; $p < 0,001$), γ ($r_s = 0,284$; $p < 0,001$);

- інтенсивності процесів ліпопероксидації, антиоксидантного захисту та ендогенної інтоксикації – в гептановій фазі ліпідного екстракту ДК- α ($r_s = 0,270$; $p < 0,001$), ОДК- α ($r_s = 0,188$; $p < 0,01$), ПЗ- α ($r_s = 0,311$; $p < 0,001$), ШО- α ($r_s = 0,245$; $p < 0,01$), МДА у плазмі та еритроцитах ($r_s = 0,271$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,226$; $p < 0,001$), СОД ($r_s = 0,270$; $p < 0,001$), каталаза ($r_s = 0,299$; $p < 0,001$), МСМ та їх фракційний склад (від $r_s = 0,210$; $p < 0,01$ до $r_s = 0,281$; $p < 0,001$), мідь ($r_s = 0,356$; $p < 0,001$);

- інтенсивності фібротворення – ОПБ ($r_s = 0,412$; $p < 0,001$), ГА ($r_s = 0,179$; $p < 0,05$).

Для кількісної оцінки впливу кожного фактора ризику на імовірність прогресування стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту був проведений ROC-аналіз, за яким визначено такий рівень фактора, що забезпечує максимальні відмінності між порівнюваними групами за показниками чутливості й специфічності (табл. 1). Далі з урахуванням визначених критеріїв розмежування різних стадій НАЖХП були побудовані універсальні моделі логістичної регресії, що дозволили оцінити відносний ризик (відношення шансів - ВШ) та імовірність (Р) трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит за кожним фактором окремо. Критерієм віднесення пацієнта до групи високого ризику вважали значення обчисленої імовірності Р понад 0,50 або 50%. При Р менше або рівному 0,50, прогнозується низький ризик.

Визначено, що шанси розвитку стеатогепатиту у хворих з НАЖХП у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією біліарного тракту при підвищенні концентрації жовчних кислот у крові понад 0,316 ммоль/л, а рівня тимолової проби – понад 5,4 у.о., вірогідно зростають у 8,84 (95% ДІ 4,57-17,13) і 8,9 (95% ДІ 4,64-17,09) разу відповідно.

Серед інших лабораторних показників високий ризик прогресування стеатозу прогнозується при підвищенні рівня глобуліну α_2 до 9,9% і вище (ВШ=11,3; 95% ДІ 4,75-26,9), ЗХС – до 8,1 ммоль/л і вище (ВШ=8,94; 95% ДІ 3,29-24,3), міді – понад 27,5 ммоль/л (ВШ=22,3; 95% ДІ 8,31-59,9), синтезу колагену ОПБ – понад 356 мкмоль/л (ВШ=11,4; 95% ДІ 5,15-25,2) на тлі зниження продукції ОПЗ до 10 мкмоль/л і нижче (ВШ=9,12; 95% ДІ 4,34-19,2).

**Результати кореляційного, ROC- і логіт-аналізу оцінки ризику трансформації
неалкогольного стеатозу печінки в стеатогепатит у хворих
з ожирінням і патологією біліарного тракту**

Фактор ризику	Коефіцієнт кореляції Спірмена (r)	ROC-аналіз				Логіт-аналіз		I
		точка розмежування	площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ/СП (%)	p	ВШ (95% ДІ)	Рмін./Рмакс. (%)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Біохімічні показники								
Глобулін α_2 , %	0,392	$\geq 9,9$	0,727 (0,659-0,787)	46/93	<0,001	11,3 (4,75-26,9)	36,7/ 86,8	1,56
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,397	>0,316	0,729 (0,662-0,789)	66/ 82	<0,001	8,84 (4,57-17,13)	29,3/ 78,6	1,44
Тимолова проба, у.о.	0,488	>5,4	0,782 (0,718-0,837)	69/ 80	<0,001	8,90 (4,64-17,09)	27,9/ 77,5	1,23
Глобулін β , %	0,355	$\geq 12,1$	0,704 (0,636-0,766)	61/ 70	<0,001	3,65 (2,02-6,59)	35,8/ 67,0	0,47
Глобулін, %	0,266	>47,6	0,654 (0,583-0,719)	56/ 73	<0,001	3,44 (1,90-6,24)	37,6/ 67,5	0,44
Глобулін α_1 , %	0,313	>5,8	0,681 (0,611-0,745)	59/ 69	<0,001	3,20 (1,78-5,75)	37,3/ 65,6	0,42
Глобулін γ , %	0,284	> 21,0	0,664 (0,594-0,729)	53/ 70	<0,001	2,63 (1,47-4,72)	40,2/ 63,9	0,23
Показники ліпідного обміну								
ЗХС, ммоль/л	0,154	$\geq 8,1$	0,589 (0,517-0,658)	32/ 95	<0,05	8,94 (3,29-24,3)	41,7/ 86,5	1,08
ТГ, ммоль/л	0,176	> 2,6	0,601 (0,530-0,670)	40/ 85	<0,05	3,78 (1,91-7,48)	41,4/ 72,7	0,50
ЗЛ, г/л	0,248	> 8,3	0,643 (0,573-0,710)	55/ 71	<0,001	2,99 (1,66-5,39)	38,8/ 65,5	0,39
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,146	$\leq 1,3$	0,584 (0,512-0,653)	59/ 56	<0,05	1,83 (1,04-3,22)	42,3/ 57,3	0,08
Показники ПОЛ і АОЗ								
МДА, плазма, нмоль/мл	0,271	> 3,41	0,657 (0,586-0,722)	49/ 80	<0,001	3,84 (2,04-7,23)	38,9/ 71,0	0,58
ОДК- α , в.од./мл	0,188	> 0,24	0,605 (0,534-0,673)	31/ 90	<0,01	4,04 (1,85-8,85)	43,4/ 75,6	0,53
ШО- α , в.од./мл	0,245	> 0	0,602 (0,531-0,670)	28/ 92	<0,01	4,47 (1,91-10,46)	43,9/ 77,8	0,50
ОДК- β , в.од./мл	0,342	> 1,21	0,660 (0,590-0,725)	58/ 74	<0,001	3,93 (2,15-7,17)	36,2/ 69,0	0,48
ІПЗ- α , в.од./мл	0,311	> 1,89	0,68 (0,610-0,744)	56/ 72	<0,001	3,27 (1,81-5,92)	37,9/ 66,7	0,42
ДК- α , в.од./мл	0,270	> 1,3	0,656 (0,586-0,722)	54/ 73	<0,001	3,17 (1,75-5,75)	38,7/ 66,7	0,41
МДА, еритроцити, нмоль/мл	0,226	> 39,0	0,63 (0,559-0,697)	51/ 73	<0,001	2,81 (1,55-5,10)	40,2/ 65,4	0,36
ДК- β , в.од./мл	0,189	> 2,3	0,609 (0,538-0,677)	38/ 81	<0,01	2,61 (1,37-4,99)	43,4/ 66,7	0,29
ІПЗ- β , в.од./мл	0,166	> 3,94	0,596 (0,524-0,665)	65/ 52	<0,05	2,01 (1,14-3,56)	40,2/ 57,5	0,09
Каталаза, мкМ/хвмгНв	0,299	> 1335	0,672 (0,602-0,737)	55/ 75	<0,001	3,67 (2,00-6,71)	37,5/ 68,8	0,45
СОД, ум. од./мл	0,270	> 34,1	0,656 (0,586-0,721)	74/ 58	<0,001	3,93 (2,15-7,17)	31,0/ 63,8	0,32
Показники ендогенної інтоксикації								
Си, ммоль/л	0,356	> 27,5	0,706 (0,637-0,768)	54/ 95	<0,001	22,3 (8,31-59,9)	32,6/ 91,5	2,45
МСМ - λ -280, од	0,281	> 0,068	0,662 (0,592-0,727)	76/ 54	<0,001	3,72 (2,02-6,83)	30,8/ 62,3	0,30
МСМ - λ -254, од	0,253	> 0,047	0,646 (0,576-0,712)	80/ 48	<0,001	3,69 (1,96-6,94)	29,4/ 60,6	0,28
МСМ, мг/л	0,210	> 597	0,618 (0,546-0,685)	83/ 41	<0,01	3,39 (1,75-6,57)	29,3/ 58,5	0,12
Маркери фіброзу								
ОПБ, мкмоль/л	0,412	> 356	0,738 (0,671-0,797)	53/ 91	<0,001	11,4 (5,15-25,2)	34,1/ 85,5	1,76
ОПЗ, мкмоль/л	-0,179	≤ 10	0,603 (0,532-0,672)	53/ 89	<0,01	9,12 (4,34-19,2)	34,6/ 82,8	1,47
ОПВ, мкмоль/л	-0,195	$\leq 4,5$	0,613 (0,541-0,681)	53/ 74	<0,01	3,21 (1,76-5,84)	38,8/ 67,1	0,41
ГА, ммоль/л	0,179	> 7,4	0,603 (0,532-0,672)	46/ 75	<0,01	2,56 (1,40-4,67)	41,9/ 64,8	0,32

Примітки: ЧТ/ СП – показники чутливості/ специфічності; p – рівень діагностичної значущості показників; ВШ (95% ДІ) – відношення шансів з 95% довірчим інтервалом; Рмін./ Рмакс. – імовірність ризику трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит при відсутності / наявності такого фактора ризику; I – інформативність фактора ризику (за Кульбаком); дані упорядковані за коефіцієнтом інформативності I.

Розрахунок мінімальної (при відсутності ризику, тобто при значенні показника, що не відповідає критеріям розмежування стадій НАЖХП) і максимальної (при наявності ризику, тобто при значенні показника, що відповідає критеріям розмежування стадій НАЖХП) імовірності прогресування стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту за однофакторними логістичними регресіями показав, що ця імовірність зростає при підвищенні концентрації жовчних кислот у крові понад 0,316 ммоль/л до $P=78,6\%$ (високий ризик), а при менших значеннях становить $P=29,3\%$ (низький) (табл. 1). Так само, якщо рівень тимолової проби у крові пацієнта перевищує 5,4 у.о., то ймовірність стеатогепатиту становить 77,5%, при рівнях показника $\leq 5,4$ у.о ризик зменшується до 27,9%.

Як показують дані таблиці 1, висока ймовірність (понад 80%) трансформації стеатозу печінки неалкогольного генезу в стеатогепатит прогнозується при підвищенні рівня глобуліну α_2 до 9,9% і вище ($P=86,8\%$), ЗХС – до 8,1 ммоль/л і вище ($P=86,5\%$), концентрації міді – понад 27,5 ммоль/л ($P=91,5\%$), рівнях ОПБ – понад 356 мкмоль/л ($P=85,5\%$) і ОПЗ менше 10 мкмоль/л ($P=82,8\%$). Водночас, при значеннях факторів ризику, які не виходять за межі критичного рівня, імовірність прогресування стеатозу печінки здебільшого перевищує 20%.

Прогностична цінність встановлених критеріїв ризику за такими показниками, як рівень глобуліну $\alpha_2 \geq 9,9\%$, ЗХС $\geq 8,1$ ммоль/л, ТГ $> 2,6$ ммоль/л, ОДК- $\alpha > 0,24$ в.од./мл, ШО- $\alpha > 0$ в.од./мл, ОПБ > 356 мкмоль/л, ОПЗ ≤ 10 мкмоль/л, $Cu > 27,5$ ммоль/л, характеризується невисокими показниками чутливості (до

55%), але високою специфічністю (понад 85%) (табл. 1). Помірну або високу чутливість (понад 70%) прогнозування ризику розвитку стеатогепатиту печінки на тлі низької специфічності (до 55%) мають рівні МСМ та його фракцій МСМ- λ -254, МСМ- λ -280.

Розрахунок коефіцієнтів Кульбака (I) для кожного фактора дозволив визначити найбільш інформативні з них для прогнозування ризику трансформації неалкогольного стеатозу в стеатогепатит (табл. 1). Перші місця за цим показником посідали: рівень $Cu > 27,5$ ммоль/л ($I=2,45$), ОПБ > 356 мкмоль/л ($I=1,76$), глобуліну $\alpha_2 \geq 9,9\%$ ($I=1,56$), ОПЗ ≤ 10 мкмоль/л ($I=1,47$).

Для підвищення ефективності прогнозу була побудована мультиваріантна (багатофакторна) логістична регресія, яка враховувала сумісний вплив 11 найбільш інформативних факторів ризику ($I \geq 0,50$). Побудова моделі здійснювалася в декілька етапів:

- з використанням послідовного аналізу Вальда були розраховані вагові прогностичні коефіцієнти (ПК) для кожного фактора ризику (табл. 2);
- обчислювали суму прогностичних коефіцієнтів (Σ ПК) для кожного спостереження;
- з урахуванням Σ ПК обчислювали параметри логістичної регресії:

$$P = \exp(z) / (1 + \exp(z)); z = B_0 + B_1 \cdot \Sigma \text{ПК}$$

де P – теоретична імовірність розвитку стеатогепатиту, B_0, B_1 – розраховані коефіцієнти;

- за даними логіт-регресійного і ROC-аналізу визначали граничні значення сумарного бала для класифікації ступеня ризику (низький, помірний, високий).

Таблиця 2

Інформативність і вагова цінність значущих факторів ризику трансформації неалкогольного стеатозу печінки в стеатогепатит

Фактор ризику	Точка розмежування	I	ПК	Ранг
Cu, ммоль/л	>27,5	2,45	10	1
ОПБ, мкмоль/л	>356	1,76	8	2
Глобулін α_2 , %	$\geq 9,9$	1,56	8	3
ОПЗ, мкмоль/л	≤ 10	1,47	7	4
Жовчні кислоти, ммоль/л	>0,316	1,44	6	5
Тимолова проба, у.о.	>5,4	1,23	5	6
ЗХС, ммоль/л	$\geq 8,1$	1,08	8	7
МДА, плазма, нмоль/мл	> 3,41	0,58	4	8
ОДК- α , в.од./мл	>0,24	0,53	5	9
ТГ, ммоль/л	>2,6	0,50	4	10
ШО- α , в.од./мл	>0	0,50	5	11

Примітки: I – інформативність чинника ризику (за Кульбаком); ПК – прогностичний коефіцієнт (за Вальдом).

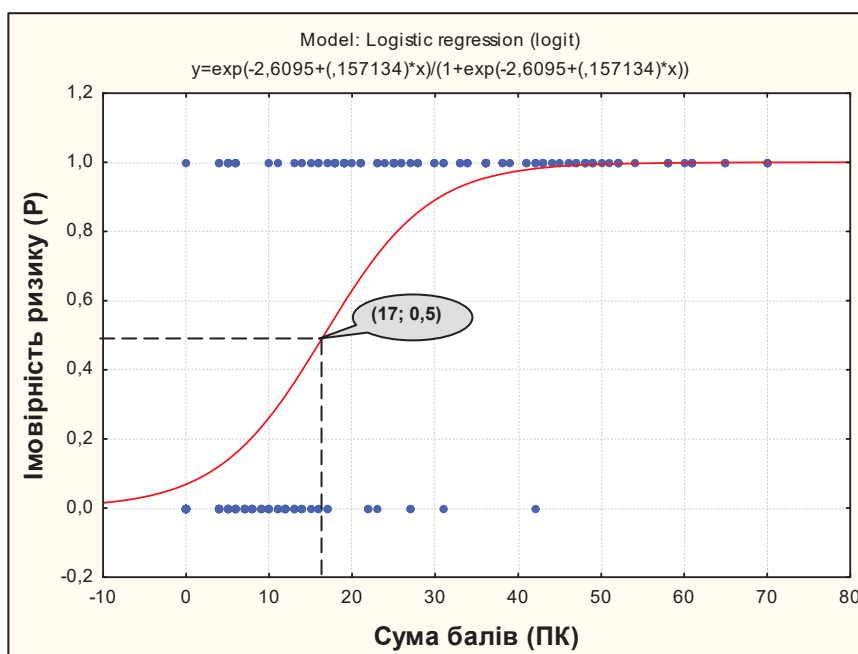
Побудована модель логістичної регресії з коефіцієнтами $B_0 = -2,610$ і $B_1 = 0,157$ ($p < 0,001$ за критеріями Стьюдента і Вальда), адекватність моделі – $\chi^2 = 131,4$; $p < 0,001$.

Взаємозв'язок теоретичних імовірностей ризику трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит, представлений на рисунку, демонструє, що високий ризик ($P > 50\%$) прогнозується, якщо $\Sigma ПК$ дорівнює або перевищує 17 балів (пори́г). При $\Sigma ПК \geq 31$ бала – ризик дуже високий ($P > 90\%$). Загальна класифікація ступеня ризику прогресування стеатозу печінки до стадії стеатогепатиту така: при $\Sigma ПК = 0$ балів – ризик дуже низький (імовірність $P < 6,9\%$), при $0 < \Sigma ПК < 10$ балів – низький ($P \leq 26,8\%$), при $10 \leq \Sigma ПК < 17$ ба-

лів – помірний ($P \leq 50\%$), при $17 \leq \Sigma ПК < 31$ бала – високий ($P > 50\%$), $\Sigma ПК \geq 31$ бала – ризик дуже високий ($P > 90\%$).

Слід відзначити, що прогнозування імовірності розвитку стеатогепатиту можна проводити й за сукупністю значень окремих показників. Зокрема, при сумі ПК кількох факторів понад 17 балів ризик буде високим ($P > 50\%$).

Показники ефективності методу прогнозування трансформації неалкогольного стеатозу печінки в стеатогепатит в цілому за 11 факторами були високими: чутливість – 83,0%, специфічність – 91,0%, точність прогнозу – 87,0%, валідність (відтворюваність) – 76,1%.



Залежність теоретичної імовірності ризику трансформації неалкогольного стеатозу печінки в стеатогепатит від сумарного бала ПК, розрахованого за 11 показниками

ВИСНОВКИ

1. Визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної активності, показників фіброзувальних реакцій, ендогенної інтоксикації, ліпідного обміну та деяких біохімічних маркерів функціональної активності печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит представляє цінну нову інформацію для уточнення механізмів переходу стеатозу печінки в стеатогепатит за умов коморбідного перебігу.

2. Розроблена модель логістичної регресії дозволяє прогнозувати прогресування неалкогольного стеатозу до стадії стеатогепатиту в осіб з ожирінням та патологією біліарного тракту за лабораторними показниками з показниками

чутливості – 83,0%, специфічності – 91,0%, точності прогнозу – 87,0%, валідності – 76,1%.

3. Використання прогностичних моделей оцінки імовірності трансформації неалкогольного стеатозу печінки в стеатогепатит дозволяє своєчасно виявляти хворих з групи ризику та індивідуалізувати призначення коригуючих заходів.

Перспектива подальших досліджень. Визначення факторів ризику для створення математичних моделей прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією біліарного тракту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Ленинград: Медицина, 1990. – 175 с.
2. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е.В. Винницкая В.Н. Дроздов Ю.М. Юнусова [и др.] // Терапевт. архив. – 2013. – № 2. – С.27-31.
3. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 96 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
5. Філіппова О.Ю. Процеси перекисного окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Ю. Філіппова // Лікарська справа. – 2013. – № 7. – С. 36-43.
6. Чеснокова Л.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Чеснокова, И.М. Петров, И.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 17-23.
7. Dietrich P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28. – P. 637-653.
8. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD / J.P. Sowa, D. Heider, L.P. Bechmann, G. Gerken // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – e62439.
9. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi [et. al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. – P. 371-379.
10. Toouli James. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan. – 2009. – 30 p.

REFERENCES

1. Gubler EV. [Informatics in Pathology, Clinical Medicine and Pediatrics]. Meditsina, 1990;175. Russian.
2. Vinnitskaya EV, Drozdov VN, Yunusova YuM. [Diagnostic value of serum markers of fibrosis in chronic liver diseases]. Therapeutic archive. 2013;2:27-31. Russian.
3. Kamyishnikov VS. [Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases]. Moskva, MEDpress-inform 2-e izd; 2014. Russian.
4. Rebrova Oyu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moskva, Media Sfera. 2002;312. Russian.
5. Filippova AYU. [The process of lipid peroxidation and status of antioxidant defense system in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. Vrachebnoe delo. 2013;7:36-43. Ukrainian.
6. Chesnokov BV, Petrov, IM, Troshina IA. [Insulin resistance, atherogenic disorders and liver fibrosis in patients with metabolic syndrome]. Obesity and metabolism. 2014;2:17-23. Ukrainian.
7. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(4):637-53.
8. Sowa JP, Heider D, Bechmann LP, Gerken G. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD. PLoS One. 2013;8(4):e62439.
9. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J. Hepatol. 2009;51:371-79.
10. Toouli James, Fried Michael, Ghafoor Khan Aamir. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline. 2009;1-30. Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/22_obesity.pdf.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2017

