

## КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

### ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗА РІВНЯМИ ЛЕПТИНУ ТА ТРИГЛІЦЕРИДІВ (МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ) \*

Плохотніченко О. О.<sup>1</sup>, Горшунська М. Ю.<sup>2</sup>, Тиженко Т. В.<sup>1</sup>,  
Красова Н. С.<sup>1</sup>, Лещенко Ж. А.<sup>1</sup>, Гладких О. І.<sup>1</sup>, Полторак В. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна  
[oplokhotnichenko@bigmir.net](mailto:oplokhotnichenko@bigmir.net)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є поширеною хронічною патологією, що характеризується надмірним накопиченням ліпідів у гепатоцитах та являє собою печінковий прояв метаболічного синдрому, включає широкий спектр захворювань печінки, починаючи від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту з ризиком прогресування до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1]. Розповсюдженість НАЖХП у світі складає близько 25 % у загальній популяції [2], тоді як серед осіб з ожирінням спостерігається 40–70 % випадків цього ураження печінки. [3]. Крім того, НАЖХП має власний проатерогенний ефект, який може бути

обумовлений взаємодією низки факторів: інсулінорезистентності (ІР), порушення обміну ліпопротеїнів, хронічним запаленням низької інтенсивності та надмірним рівнем складових оксидативного стресу. Зокрема, НАЖХП сприяє виникненню запальної реакції в стінці артерій, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та викликає жорсткість артеріальної стінки [4, 5].

Золотим стандартом діагностики НАЖХП є біопсія печінки, цей метод дозволяє детально вивчити морфологічні зміни в тканині та оцінити ступінь тяжкості захворювання, але він має ряд серйозних недоліків, небезпечних для пацієнта [2]. Одним з най-

\* Роботу виконано в рамках фундаментальної НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології НАМН України» «Дослідити роль адипокінів в розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки» (№ держреєстрації — 0116U007262) та в межах договору про сумісну роботу з Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології м. Білтховен, Нідерланди (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 19.09.2018.

більш поширених натеper методів діагностики НАЖХП є ультразвукове обстеження, але за його допомогою складно виявити хворобу на початковій стадії. Тому пошук нових, безпечних, бажано простих у використанні, релевантних критеріїв для виділення груп ризику розвитку НАЖХП залишається актуальним.

Відомо, що адипокіни відіграють важливу роль у регуляції функції печінки, метаболізму глюкози, жирів та відновлення чутливості тканин до інсуліну, а порушення їх балансу може лежати в основі формування метаболічного синдрому [6]. З часу визначення жирової тканини як високоактивного ендокринного органу адипокіни, пептиди, що виробляються жировою тканиною і мають аутокринну, паракринну та ендокринну функції, розглядаються як маркери низки захворювань, пов'язаних з ожирінням, включно з НАЖХП. Дані про зв'язок між НАЖХП та циркуляторними рівнями лептину й адипонектину добре документовані: рівень лептину збільшується, тоді як рівень адипонектину знижується, збільшуючи тяжкість НАЖХП [7].

Доведено, що адипоцитокіни відіграють вирішальну роль у патогенезі та прогресуванні НАЖХП через їх внесок у низькоінтенсивне запалення, яке тісно пов'язане з хворобою, а за їх рівнем у сироватці крові можна передбачити стадію НАЖХП [8]. Лептин є гормоном, що експресується в жировій тканині, він приймає участь в регуляції енергетичного балансу, нейроендокринних функцій (апетит, гіпоталамо-гітуітарна вісь), гематопоезу та ангіогенезу, за умов надлишкових рівнів цей адипокін має прозапальні властивості [9], а у нормі запобігає накопиченню ліпідів у нежировій тканині [10]. Високий рівень лептину пов'язаний зі зниженням секреції інсуліну, підвищенням глюконеогенезу та зниженням поглинання глюкози клітинами, що призводить до гіперглікемії і в підсумку сприяє підвищенню резистентності до інсуліну [11].

Вивчення взаємозв'язків між концентрацією лептину і формуванням НАЖХП при поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням може наблизити

до розуміння механізмів розвитку ураження печінки та оптимізувати відповідні профілактичні стратегії. Так, за результатами кількох досліджень *in vitro* та *in vivo* встановлена наявність тісного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові та розвитком фіброзу печінки (шляхом підвищення експресії трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  та активації зірчастих клітин), що засвідчує профіброгенний ефект досліджуваного адипоцитокіну [9, 12–14].

Все вищевикладене дає підстави вважати, що розвиток НАЖХП пов'язано з ожирінням та надмірною масою тіла, а феномен лептинової резистентності, який виникає у пацієнтів з ожирінням, може розглядатися як прогностичний фактор розвитку та прогресування НАЖХП серед цієї категорії хворих [15]. Однак, у роботі Cernea S. та співавт. (2018) встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2 типу печінковий стеатоз позитивно корелює як з резистентністю до лептину, так і концентрацією лептину в сироватці крові та негативно з концентрацією рецептору лептину, разом із змінами адипозного та метаболічного контролю, але жоден з них не зробив самостійного статистично значущого внеску в розвиток фіброзу печінки [16]. У зв'язку з викладеним стає очевидним, що вивчення ролі лептину у пацієнтів із НАЖХП, особливо на тлі ЦД, може мати важливе терапевтичне і прогностичне значення, оскільки дана патологія супроводжується ожирінням та ІР [17].

Незважаючи на інтенсивність проведення досліджень, значна кількість результатів залишається суперечливою, і для цього напряду потрібні подальші ретельні розробки. Нові патогенетичні докази можуть призвести до кращого розуміння проблеми, а також до розроблення та використання новітніх ефективних малоінвазивних діагностичних та терапевтичних засобів.

**Мета** — побудувати математичну модель для прогнозування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за включенням інформативних біохімічних маркерів хвороби, оцінити її діагностичну цінність та інформативність.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були обстежені хворі на ЦД 2 типу у віці від 33 до 65 років у динаміці. Після проведення низки клініко-інструментальних та біохімічних досліджень з метою коректного проведення статистичного аналізу було відібрано 66 наборів комплексних вимірювань для обстежених пацієнтів, які характеризуються повним спектром досліджуваних показників (серед них 28 за наявності НАЖХП та 38 без даного ускладнення). Діагноз НАЖХП встановлювали на підставі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності ферментів аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), співвідношення АсАТ/АлАТ і ехографічного дослідження печінки. Визначення рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) проводили ферментативними методами за допомогою наборів «НОВОХОЛ» (Росія). Вільні жирні кислоти (ВЖК) вимірювали з використанням набору Wako Diagnostics (США). Згідно з інструкціями виробника

по використанню імуноферментних методів (ELISA) були визначені рівні лептину (Biovendor, Чеська Республіка) та інсуліну (DRG, Німеччина). Інсулінорезистентність характеризували за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [18], який ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів інсуліну і глюкози в сироватці крові натще. Чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [19]. Розподіл кількісних показників на відповідність закону Гауса перевіряли методом Колмогорова–Смирнова. Для аналізу показників, які розподіляються нормально, застосовували t-критерій Стьюдента, для порівняння змінних з вільним розподілом — критерій U Манна–Уїтні. Оцінку діагностичної значущості показників проводили за допомогою дискримінантного аналізу [20, 21]. Обчислювали показники чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного і негативного результатів, а також індекс точності [22].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні досліджених груп хворих на ЦД 2 типу за наявності або відсутності НАЖХП виявлено, що групи співставні за віком, тривалістю діабету, показниками глікемічного контролю, рівнями ВЖК, індексом НОМА-ІР, індексом QUICKI. У той же час хворі на ЦД 2 типу за наявності НАЖХП мали більші показники індексу маси тіла (ІМТ), ніж пацієнти без даного ускладнення, відповідно,  $36,55 \pm 1,44$  проти  $30,55 \pm 0,70$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Відомо, що формування та прогресування НАЖХП тісно пов'язані з наявністю надлишкової маси тіла та ожиріння [23]. Так, для людей з ожирінням поширеність жирової дистрофії печінки сягає 60–90 % [24], а у осіб з нормальним ІМТ випадки НАЖХП зустрічалися приблизно в 21,1 % [25].

Відомо, якщо пацієнти мають підвищений рівень амінотрансферазної активності (АлАТ, АсАТ), тригліцеридів і холестерину, то у понад 80 % із них спостерігається НАЖХП [26]. В нашому дослідженні різ-

ниці між рівнями активності трансаміназ в досліджуваних групах (за наявності та відсутності НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу) не спостерігалось (табл. 1). Можливо різниця нівелюється на пізніх стадіях захворювання печінки. Більш того, нормальний рівень ферментів печінки не виключає діагноз НАЖХП [27].

Відомо, що печінка є ключовим органом, залученим до регуляції метаболізму холестерину. Вона отримує холестерин з синтезу *de novo* і з усіх класів ліпопротеїнів плазми крові. Патологічний стан гепатоцитів супроводжується дисбалансом цих процесів поряд зі зниженням виведення холестерину з жовчю [28, 29]. При порівнянні досліджених груп було встановлено, що вони співставні за рівнями загального холестерину та холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ ( $p > 0,05$ ). Можливо, визначені в нашому дослідженні параметри додатково наголошують детермінуюче значення гормонально-метаболічного дисбалансу, притаманного

**Загальна клінічна характеристика хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності або відсутності неалкогольної жирової хвороби печінки**

Показник	Наявність НАЖХП, n=28, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Відсутність НАЖХП, n=38, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	t	p
Вік, роки	53,14 ± 1,26	54,36 ± 1,57	0,57	0,57
Тривалість діабету, роки	5,74 ± 0,68	6,47 ± 0,95	0,59	0,56
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,55 ± 1,44	30,55 ± 0,70	4,09	0,001
Інсулін, пмоль/л	126,00 ± 15,82	119,00 ± 13,94	0,34	0,74
ВЖК, ммоль/л	0,95 ± 0,06	0,97 ± 0,07	0,17	0,86
Загальний холестерин, ммоль/л	6,12 ± 0,29	5,97 ± 0,26	0,37	0,71
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,74 ± 0,27	3,70 ± 0,17	0,14	0,88
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,04 ± 0,05	1,08 ± 0,04	0,59	0,56
АлАТ, умов. од.	1,01 ± 0,14	0,99 ± 0,09	0,06	0,94
АсАТ, умов. од.	0,74 ± 0,07	0,67 ± 0,06	0,85	0,39
Глюкоза, ммоль/л	8,11 ± 0,55	7,54 ± 0,54	0,80	0,42
НОМА-IR, умов. од.	7,54 ± 1,37	5,84 ± 0,62	1,24	0,22
QUICKI, умов. од.	0,48 ± 0,01	0,50 ± 0,01	1,03	0,31
Лептин, нг/мл	82,28 ± 10,41	53,67 ± 4,53	2,76	0,007
ТГ, ммоль/л	3,77 ± 0,50	2,16 ± 0,20	3,25	0,002

## Примітка:

- n — кількість вимірювань,  
 $\bar{X}$  — середнє арифметичне,  
 $S_{\bar{x}}$  — похибка,  
t — критерій Ст'юдента,  
p — рівень значущості різниці між групами.

ЦД 2 типу, а НАЖХП являє собою додаткове ускладнення ЦД 2 типу, зумовлене гіперглікемією, гіперліпідемією та хронічним запаленням. Ряд попередніх досліджень зосереджено на ролі ВЖК як основного чинника ліпотоксичності за НАЖХП та підтримує концепцію, що активний синтез ТГ знижує токсичні рівні жирних кислот, діючи як пул для обмеження їх накопичення [30, 31]. Наше дослідження не спростовує ці дані, оскільки відмічено, що рівні ВЖК в групах пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу, з НАЖХП та без ускладнення співставні ( $p > 0,05$ ). Однак, в ліпідогамі пацієнтів з НАЖХП порівняно до хворих на ЦД 2 типу без даного ускладнення відмічалася вища концентрація ТГ сироватки крові, причому показники ТГ у пацієнтів з НАЖХП практично вдвічі перевищували їх значення ( $3,77 \pm 0,50$  проти  $2,16 \pm 0,20$ ,  $p < 0,002$ ), див. табл. 1. Отримані резуль-

тати так само не суперечать даним інших дослідників, які відмічають гіпертригліцеридемію досить частою клінічною ознакою у хворих на НАЖХП в популяції [32, 33].

Вагомий адипоцитокін, пов'язаний із НАЖХП, — лептин, який бере участь у регуляції апетиту, споживання їжі та енергетичному балансі регуляції ваги тіла. Лептин синтезується диференційованими адипоцитами, проте також виявлений в інших тканинах, у тому числі скелетних м'язах, печінці та плаценті. Концентрація лептину в циркуляції відображує загальний вміст жиру в організмі [34]. Стратифікація обстеженого діабетичного загалу за наявності та відсутності НАЖХП засвідчила більш виразне підвищення циркуляторних рівнів лептину за наявності НАЖХП ( $p < 0,007$ ), що обґрунтовує доцільність використання цього показника для подальшого застосування в якості

діагностичного параметру вищезначеного ускладнення (див. табл. 1).

Клінічні та візуалізаційні методи дослідження не завжди є достатніми для використання при постановці діагнозу НАЖХП. За таких умов потенційно корисними є біомаркери. Поєднання ультразвукової діагностики та сироваткових біомаркерів більш інформативне для оцінювання наявності фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, ніж застосування цих методів поодиночці, а також може дозволити скоротити інтенсивність застосування інвазивних травматичних методів [35]. Дотепер, залишається багато спірних питань щодо застосування неінвазивних та малоінвазивних методів діагностики різних захворювань, у тому числі і НАЖХП, за допомогою біомаркерів. В той же час існує потреба в удосконаленні вибору найбільш інформативних з метою впровадження в клінічну практику для рівноцінної заміни травматичних і потенційно небезпечних інструментальних методів.

Для оцінки діагностичної значущості показників був виконаний дискримінантний аналіз. Дискримінантний аналіз — це один з видів багатовимірної статистики, що дозволяє вивчити відмінності між окремими групами об'єктів за декількома ознаками одночасно. Мета дискримінантного

аналізу полягає в тому, щоб на основі вимірювання різних характеристик (ознак, параметрів) об'єкту класифікувати його, тобто віднести до однієї з декількох наперед заданих груп — класів. Ознаки, відповідно до яких класифікують об'єкт, називаються дискримінантними змінними [20].

При проведенні аналізу в якості групуючої змінної був прийнятий категоріальний показник «розвиток НАЖХП», який має два можливих значення «так» / «ні».

На початковому етапі аналізу оцінили інформативність та статистичну значущість розбіжностей ознак в досліджуваних групах. Критерії  $\lambda$ ,  $\lambda_p$  та  $F$  свідчать про статистичну значущість ознак, включених до моделі. На початковому етапі аналізу були виявлені наступні предиктори — рівні ТГ та лептину в циркуляції, для яких рівень статистичної значущості достатньо високий (табл. 2).

Вибраний метод має низку переваг, а саме, враховує варіабельність ознак та розглядає їх сукупність, в ході нього визначають коефіцієнти, які відображають питому вагу лептину та ТГ у формуванні НАЖХП, тобто фактично встановлюється діагностична інформативність тієї або іншої ознаки. Аналіз вкладу виділених змінних в класифікацію, перш за все, демонструє високу значимість їх сукупної дискримінантної

Таблиця 2

**Результати дискримінантного аналізу  
за деякими показниками для виявлення  
найбільш прогностично значущих показників**

Показник	$\lambda$	$\lambda_p$	F	p
ТГ, ммоль/л	0,88	0,87	7,52	0,008
Лептин, нг/мл	0,86	0,89	6,10	0,017
ВЖК, ммоль/л	0,77	0,99	0,18	0,67
Інсулін, пмоль/л	0,78	0,99	0,52	0,47
Глікозильований HbA <sub>1c</sub> , %	0,77	0,99	0,14	0,41
Глюкоза, ммоль/л	0,78	0,98	0,64	0,43
Тривалість діабету, роки	0,77	0,99	0,004	0,95
Вік, роки	0,77	0,99	0,17	0,68

*Примітка:*

- $\lambda$  — статистика Уїлкса,
- $\lambda_p$  — часткова  $\lambda$  Уїлкса
- F — критерій Фішера,
- p — рівень значущості.

**Результати дискримінантного аналізу  
з урахуванням найбільш прогностично значущих показників**

Показник	$\lambda$	$\lambda_p$	F	p
ТГ, ммоль/л	0,89	0,84	11,69	0,001
Лептин, нг/мл	0,86	0,88	8,42	0,005

*Примітка:* $\lambda$  — статистика Уїлкса,

F — критерій Фішера,

p — рівень значущості.

здатності (F = 10,059; p = 0,0001). При цьому лептин та ТГ мають приблизно однакову діагностичну цінність, однак ТГ трохи більшу (F = 11,69; p = 0,0001). Співвідношення вказаних критеріїв свідчить, що найбільший внесок у загальну дискримінацію надають ТГ, а наступним за значущістю фактором є рівень лептину (табл. 3).

На заключному етапі аналізу залишилися дві ознаки, які будуть використовуватися для прогнозування ризику розвитку НАЖХП. Встановлено, що вплив лептину як прогностичного критерію в даній дискримінантній моделі не такий значний, як у ТГ, але він є досить високим.

Важливо, що саме поєднання вищевказаних предикторів буде сприяти підвищенню якості прогнозу, а також допоможе зрозуміти безпосередній зв'язок з патогенезом НАЖХП.

Слід звернути увагу на помітне поступове зростання значення критерію Фішера F, який відображає вплив фактора на ознаку. В даному випадку вплив біохімічних показників на ризик розвитку захворювання. Отже, для тригліцеридів F зріс з 7,52 до 11,69, а для лептину з 6,10 до 8,42, відповідно, засвідчуючи у такий спосіб рівень тригліцеридів в якості найбільш впливового чинника.

В ході дискримінантного аналізу отримали рівняння для розрахунку ризику розвитку НАЖХП.

Формули:

$$fm = 1,09 (ТГ) + 0,054 (лептин) + Const (Наявність НАЖХП) \quad (1)$$

$$fn = 0,63 (ТГ) + 0,035 (лептин) + Const (Відсутність НАЖХП) \quad (2),$$

де *fm* (manifestation) та *fn* (no manifestation) — значення дискримінантної функції;

ТГ — рівень тригліцеридів (ммоль/л);

лептин — рівень лептину (нг/мл).

Були обчислені коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій для кожного із значень залежної ознаки в кожній з двох вибірок. Отримані в результаті аналізу стандартизовані коефіцієнти для кожної змінної дискримінантної функції наведені в таблиці 4.

Для використання рівняння слід:

- 1) виміряти відповідні показники лептину та ТГ;
- 2) підставити в рівняння отримані значення та обчислити *fm* та *fn*, де *fm* і *fn* — значення дискримінантної функції; *fm* — відповідає наявності ускладнення, а *fn* — його відсутності.

Порівнявши *fm* і *fn*, пацієнта слід віднести в групу з більшим значенням функ-

**Коефіцієнти функцій класифікації,  
отримані при проведенні дискримінантного аналізу**

	Наявність НАЖХП – p = 0,4308	Відсутність НАЖХП – p = 0,5692
Константа	– 5,13776	– 2,19708
ТГ, ммоль/л	1,09060	0,63365
Лептин, нг/мл	0,05412	0,03505

**Характеристики дискримінантної функції  
для зв'язку рівня лептину та тригліцеридів**

$\lambda_i$	$R_c$	$\Lambda$	$\chi^2$	df	p
0,46	0,49	0,76	17,42	2	0,0002

**Примітка:**

$\lambda_i$  — власне значення функції (використовується для розрахунку  $\Lambda$  та  $R_c$ ),

$R_c$  — коефіцієнт канонічної кореляції,

$\Lambda$  — лямбда Уїлкса,

$\chi^2$  — критерій хі-квадрат,

df — кількість ступенів свободи,

p — рівень значущості.

ції, тобто якщо  $fm > fn$ , обстежуваний в групі ризику за розвитком НАЖХП.

Додатково, для оцінки надійності прогнозу за використанням отриманих рівнянь, провели тест « $\Lambda$  Уїлкса». За допомогою цього тесту визначають, чи значущо в обох групах відрізняються один від одного середні значення дискримінантної функції.

Даний тест продемонстрував, що рівень відмінностей достатньо значущий ( $p < 0,0002$ ) (табл. 5). Коефіцієнт канонічної кореляції  $R_c = 0,49$  вказує на зв'язок середньої сили.

Підтвердимо це декількома клінічними прикладами.

**Приклад 1:**

У пацієнта Н. досліджувані ознаки складають: рівень ТГ = 2,80 ммоль/мл; лептину = 122 нг/мл, підставляємо відповідні показники у рівняння:

$$1) fm = 1,09 (2,80) + 0,054 (122) - 5,14 = 4,50$$

$$2) fn = 0,63 (2,80) + 0,035 (122) - 2,20 = 3,83$$

Оскільки  $4,50 > 3,83$ , тобто  $fm > fn$ , пацієнта слід віднести в групу ризику за розвитком НАЖХП.

**Приклад 2:**

У пацієнта К. досліджувані ознаки складають: ТГ = 1,29 ммоль/л, лептин = 25,6 нг/мл.

$$1) fm = 1,09 (1,29) + 0,054 (25,6) - 5,14 = -2,35$$

$$2) fn = 0,63 (1,29) + 0,035 (25,6) - 2,20 = -0,49$$

Оскільки  $-0,49 > -2,35$  за абсолютною величиною, то  $fn > fm$ , для даного пацієнта ризик відсутній.

Про хорошу якість діагностичної моделі свідчать її статистичні характеристики. Чутливість тесту склала 64,29 %, специфічність 86,49 %.

Прогностична цінність позитивного результату тесту склала 78,26 %, прогностична цінність негативного результату тесту — 76,19 %, індекс точності — 76,92 %.

Таким чином, виявлені асоціації таких біомаркерів, як рівні лептину та ТГ, з ризиком розвитку НАЖХП не тільки допомагають зрозуміти їх роль в патогенезі даного захворювання, але і обґрунтовують перспективність їх застосування в рамках профілактичної терапії.

З урахуванням того, що поширений на тепер нетравматичний спосіб діагностики НАЖХП за допомогою УЗД є недосконалим на ранніх стадіях захворювання, розроблена із застосуванням дискримінантного аналізу математична модель дозволяє додатково засвідчити ризик розвитку НАЖХП та отримати діагностичну інформацію за прогностично значущими показниками, що здатна підвищити якість лікувально-діагностичних заходів.

## ВИСНОВКИ

1. Визначено більш виразне значущє підвищення рівнів тригліцеридів та лептину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності НАЖХП порівняно з пацієнтами за відсутності даної патології.
2. Підвищені рівні лептину та тригліцеридів є чинниками ризику розвитку НАЖХП, вони можуть бути використані як ранні предиктори для виділення груп ризику та подальшої розробки методів профілактики.
3. За допомогою дискримінантного аналізу виведені класифікаційні рівняння, що дозволяють з високою чутливістю (64,29 %) формувати групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки за наявності цукрового діабету 2 типу. Модель, побудована на поєднанні оцінки тригліцеридемії та лептинемії, має високі діагностичні якості, а також оптимальне співвідношення її параметрів як інформативних чинників ризику.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

1. Traussnigg S, Kienbacher C, Halilbasic E, et al. *Dig Dis* 2015; 33 (4): 598-607. doi: 10.1159/000375353.
2. Araujo AR, Rosso N, Bedogni G, et al. *Liver International* 2018; 38 (1): 47-51. doi: 10.1111/liv.13643.
3. Wojcik-Cichy K, Koślińska-Berkan E, Piekarska A. *Clin Exp Hepatol* 2018; 4: 1-6. doi: 10.5114/ceh.2018.73155.
4. Zhou YY, Zhou XD, Wu ShJ, et al. *Hepatol Commun* 2018; 2: 376-392. doi: 10.1097/MOL.0000000000000535.
5. Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, et al. *World J Hepatol* 2015; 7 (10): 1325-1336. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1325.
6. Kostic'ka IO. *Ukr Med Chasopys* 2010; 4 (78): 84-90.
7. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. *Metabolism* 2016; 65 (8): 1062-1079. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.006.
8. Boutari Chrysoula, Nikolaos Perakakis, Christos Socrates Mantzoros. *Endocrinol Metab* 2018; 33 (1): 33-43. doi: 10.3803/EnM.2018.33.1.33.
9. Adolph TE, Grandner Ch, Grabherr F, Tilg H. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1649. doi:10.3390/ijms18081649.
10. Meek TH, Morton GJ. *Diabetologia* 2016; 59: 928-932. doi: 10.1007/s00125-016-3898-3.
11. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, et al. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 2082. doi: 10.3390/ijms17122082.
12. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, et al. *J Hepatol* 2004; 41: 943-949.
13. Abiru S, Migita K, Maeda Y, et al. *Liver Int* 2006; 26 (1): 39-45.
14. Rotundo L, Persaud A, Feurdean M, et al. *Clin Mol Hepatol* 2018. doi: 10.3350/cmh.2018.0011.
15. Livzan MA, Lapteva IV, Miller TS. *Eksp Klin Gastroenterol* 2014; 8: 27-33.
16. Cernea S, Roiban AL, Both E, Huțanu A. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; e3050. doi: 10.1002/dmrr.3050.
17. Urbanovych AM. *Eksperym ta klinich fiziologija i biomiha* 2010; 1: 57-63.
18. Matthews DR, Hoske JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
19. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 2402-2410.
20. Halafjan AA. STATISTICA 6. Statisticheskij analiz dannyh, *Moskva*, 2007: 512 p.
21. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 2<sup>nd</sup> ed. 2005: 781 p.
22. Banerdzhi A. *Medicinskaja statistika ponjatnym jazykom*, *Moskva*, 2007: 288 p.
23. Wang Y, Zhou M, Lam KSL, Xu A. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 201-212.
24. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. *J Hepatol* 2010; 53: 372-384. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
25. Shou-Wu Lee, Sheng-Shun Yang, Teng-Yu Lee, et al. *J Adv Nutr Hum Metab* 2016; 2: e1483-1489.
26. Fraser A, Thinggaard M, Christensen K. *Liver Int* 2009; 29: 1494-1499. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02090.x.
27. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. *Hepatology* 2003; 37 (6): 1286-1292.
28. Cohen DE. *The Liver: Biology and Pathobiology*, Fifth Edition, *Oxford*, 2009: 271-285.
29. Musso G, Gambino R, Cassader PM. *Lipid Res* 2013; 52: 175-191. doi: 10.1016/j.plipres.2012.11.002.
30. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. *Hepatology* 2004; 40: 185-194.
31. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, et al. *Hepatology* 2008; 47: 625-635.
32. Browning JD, Horton JD. *J Clin Invest* 2004; 114: 147-152.
33. Min H-K, Kapoor A, Fuchs M, et al. *Cell Metabolism* 2012; 15 (5): 665-674. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.004.
34. Baratta M. *Med Sci Monit* 2002; 8: 282-292.
35. Petta S, Vanni E, Bugianesi E. *Liver Int* 2015; 35: 1566-1573. doi: 10.1111/liv.12584.



**ОЦІНКА РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ  
У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ  
ЗА РІВНЯМИ ЛЕПТИНУ ТА ТРИГЛІЦЕРИДІВ  
(МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ)**

Плохотніченко О. О.<sup>1</sup>, Горшунська М. Ю.<sup>2</sup>, Тижненко Т. В.<sup>1</sup>,  
Красова Н. С.<sup>1</sup>, Лещенко Ж. А.<sup>1</sup>, Гладких О. І.<sup>1</sup>, Полторак В. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна  
oplokhhotnichenko@bigmir.net

Обстежені пацієнти з цукровим діабетом 2 типу віком від 33 до 65 років в динаміці. Встановлено значуще підвищення рівнів лептину та тригліцеридів в групі пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Ці показники можуть бути використані як прогностичні фактори для оцінки ризику розвитку даної патології. Проведено дискримінантний аналіз із розрахуванням чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного і негативного результатів та індексу точності. Розроблено діагностичну модель для виділення осіб з ризиком розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, засновану на поєднаному патерні тригліцеридемії та лептинемії, застосування якої дозволить поліпшити точність діагностики та виділення груп для проведення профілактичних заходів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, тригліцериди, лептин, дискримінантний аналіз.

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
ПО УРОВНЯМ ЛЕПТИНА И ТРИГЛЦЕРИДОВ  
(МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ)**

Плохотніченко О. А.<sup>1</sup>, Горшунская М. Ю.<sup>2</sup>, Тыжненко Т. В.<sup>1</sup>,  
Красова Н. С.<sup>1</sup>, Лещенко Ж. А.<sup>1</sup>, Гладких А. И.<sup>1</sup>, Полторак В. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», г. Харків, Україна;

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина  
oplokhhotnichenko@bigmir.net

Обследованы пациенты с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 33 до 65 лет в динамике. Установлено значимое повышение уровней лептина и триглицеридов в группе пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Эти показатели могут выступать как прогностические факторы для оценки риска развития данной патологии. Проведен дискриминантный анализ с расчетом чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов и индекса точности. Разработана диагностическая модель для выделения лиц с риском развития неалкогольной жировой болезни печени среди больных сахарным диабетом 2 типа, основанная на сочетанном паттерне триглицеридемии и лептинемии, применение которой позволит улучшить точность диагностики и выделения групп для проведения профилактики.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, триглицериды, лептин, дискриминантный анализ.

**ASSESSMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE RISK IN PATIENTS  
WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY LEPTINE AND TRIGLYCERIDE LEVELS  
(MATHEMATHIC MODEL)**

O. A. Plohotnichenko<sup>1</sup>, M. Y. Gorshunska<sup>2</sup>, T. V. Tyzhnenko<sup>1</sup>,  
N. S. Krasova<sup>1</sup>, Zh. A. Leshchenko<sup>1</sup>, A. I. Gladkih<sup>1</sup>, V. V. Poltorak<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Kharkiv, Ukraine  
oplokhhotnichenko@bigmir.net

It was examined repeatedly patients with type 2 diabetes mellitus at the age within 33 and 65 years. It was established a significant increase in leptin and triglyceride levels in group of patients with non-alcoholic fatty liver disease. These indicators can be used as prognostic factors for the pathology risk assessment. Discriminant analysis with calculation of sensitivity, specificity, prognostic value of the positive and negative results and the accuracy index was conducted. It has been developed the diagnostic model for the identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease development risk among the type 2 diabetic patients based on the combined pattern of triglyceridemia and leptinemia, which will improve the quality of diagnosis and forming groups for preventive therapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, triglycerides, leptin, discriminant analysis.