



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115846** (13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/68** (2006.01)

**A61B 5/107** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 12332</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): Караченцев Юрій Іванович (UA), Горшунська Мар'яна Юріївна (UA), Тижненко Тетяна Василівна (UA), Дунаєва Інна Павлівна (UA), Красова Наталія Сергіївна (UA), Лещенко Жанна Анатоліївна (UA), Гладких Олександр Іванович (UA), Почерняєв Артем Константинович (UA), Черняєва Ганна Олександрівна (UA), Плохотніченко Ольга Олександрівна (UA), Міщенко Тетяна Володимирівна (UA), Кравчун Нонна Олександрівна (UA), Атраментова Любов Олексіївна (UA), Полторак Вікторія Віталіївна (UA)
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>05.12.2016</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2017</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2017, Бюл.№ 8</b>	<b>(73)</b> Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002 (UA)

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу включає клінічний аналіз та визначення антропометричних показників. Додатково визначають індекс маси тіла та вимірюють в сироватці крові рівні адипонектину високої молекулярної ваги та ретинолзв'язуючого протеїну-4, розраховують дискримінантні функції щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та її відсутності і за більшим значенням функції приймають рішення про наявність ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

UA 115846 U



Корисна модель належить до галузі медицини і стосується способу прогнозування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за сполученим патерном адипонектину високої молекулярної ваги, ретинолзв'язуючого протеїну-4 та індексу маси тіла для проведення профілактичних заходів щодо попередження цього захворювання.

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу - одна з гострих проблем сучасної охорони здоров'я, що пов'язана як з поширеністю захворювання [1], так і з тим, що ця хвороба цивілізації призводить до погіршення якості життя, інвалідизації, високої смертності. Порушення метаболізму при ІДД викликає розвиток різних ускладнень, одним з яких є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [2]. Основними чинниками виникнення та прогресування цього ускладнення називають ожиріння, інсулінорезистентність, оксидативний стрес і пов'язану з ним активацію цитокінових каскадів. Для діагностики НАЖХП використовують сучасні візуалізаційні методи: ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію і магнітно-резонансну томографію, але "золотим стандартом" є пункційна біопсія печінки [3]. Проте в клінічній практиці визнається, що цей метод обмежений у зв'язку з можливістю важких ускладнень і смерті, інвазивністю та високою вартістю [4-6]. Непридатність біопсії для широкого застосування змушує дослідників вести пошук нових інформативних, неінвазивних методів виявлення даного ускладнення [5]. Для проведення дійових профілактичних заходів важливо своєчасно і повно визначити групи ризику щодо розвитку патології. Виявлення груп ризику розвитку НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу проводиться за клінічними та антропометричними критеріями. Деякі дослідження, які вивчали взаємозв'язок між НАЖХП та ЦД 2 типу, використовували прості біохімічні показники, такі як рівні сироваткової аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і гамма-глутаматтрансферази (GGT), як маркери для НАЖХП [7], але ні один біохімічний тест окремо не є репрезентативним маркером для оцінки тяжкості НАЖХП щодо терапевтичного менеджменту патології. Відомий спосіб виділення груп ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за клінічними та антропометричними критеріями за урахування рівня ретинолзв'язуючого протеїну-4 та індексу маси тіла із застосуванням логістичної регресії та ROC-аналізу [8]. Отже, пошук нових можливостей як для діагностики НАЖХП, так і для оцінки ризику її розвитку лишається актуальною проблемою.

Задачею корисної моделі є розробка способу прогнозування ризику відносно розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за комплексом показників.

Поставлена задача вирішується тим, що визначають індекс маси тіла та вимірюють в сироватці крові рівні адипонектину високої молекулярної ваги та ретинолзв'язуючого протеїну-4, розраховують дискримінантні функції щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та її відсутності і за більшим значенням функції приймають рішення про наявність ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

Технічний результат - підвищення об'єктивності та точності прогнозування ризику щодо розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки серед осіб з цукровим діабетом 2 типу для подальшого своєчасного проведення профілактичних заходів і оптимізації фінансових витрат.

НАЖХП асоційована з печінковою інсулінорезистентністю, інсулінорезистентністю жирової тканини, а також іншими параметрами метаболічного синдрому [9]. При багатофакторному аналізі простих клінічних параметрів індекс маси тіла (ІМТ) був єдиним значущим предиктором розвитку фіброзу печінки [10]. Оскільки НАЖХП асоційована з ожирінням [11], ІМТ може бути непрямим показником стану печінки.

Однак, хоча ожиріння тісно пов'язане з жировою дистрофією печінки, надлишкове накопичення жиру не є неодмінною умовою для розвитку НАЖХП. Оскільки у пацієнтів з інсулінорезистентністю збільшений ризик розвитку стеатозу печінки та ЦД 2 типу, припускають, що ні маса жиру сама по собі є причиною формування захворювання, а дисфункція жирової тканини - ключовий фактор у патогенезі НАЖХП [12].

Сучасними дослідженнями показано, що жирова тканина є не просто інертним депо зберігання ліпідів, а є також важливим ендокринним органом, який грає істотну роль в об'єднанні ендокринних, метаболічних і запальних сигналів, які контролюють енергетичний гомеостаз. Було встановлено, що адипокіни та інші цитокіни корелюють з наявністю і тяжкістю НАЖХП [13]. Адипоцит-пов'язаний гормон - адипонектин може відігравати певну роль в патофізіології НАЖХП через інсулін-сенсibiliзацію і антифіброзний ефект [14]. У пацієнтів з НАЖХП рівень адипонектину в плазмі знижений і зворотно корелює зі ступенем запалення і пошкодження печінки [5]. Адипонектин в циркуляції представлений декількома формами - низької молекулярної ваги (НМВ), середньої молекулярної ваги (СМВ) і високої молекулярної ваги (ВМВ) [11]. Доцільним вважається при інтерпретації плазмових рівнів адипонектину у

здорових осіб та за наявності різних хвороб аналізувати не тільки його загальну концентрацію, але й мультимерне розподілення. Натепер виділена ВМВ форма адипонектину (420 кДа), з якою пов'язують більшу біологічну активність порівняно до НМВ та СМВ адипонектину [15]. Це обґрунтовує потенційну можливість більшої значущості ВМВ адипонектину для ангіопротекції, ніж загального адипонектину. ВМВ адипонектин зв'язує дуже "жадібно" свої рецептори та стимулює аденозин монофосфатзалежну протеїнкіназу (АМФПК) - одну з ключових молекул, модулюючих метаболічні ефекти адипонектину [16].

Ще один представник сімейства адипокінів ретинолзв'язуючий протеїн-4 (retinol-binding protein-4, RBP-4) асоційований з інсулінорезистентністю, експресується в гепатоцитах і адипоцитах, будучи основним транспортером ретинолу. Плазмові рівні RBP-4 підвищені у хворих на ЦД 2 типу. Цей білок може брати участь в патогенезі НАЖХП [17]. Пряма кореляція між рівнями RBP-4 і ступенем виразності стеатозу печінки, а також рівнями тригліцеридів [18] є додатковим аргументом на користь цієї теорії. RBP-4 нещодавно був ідентифікований як новий адипокін, що регулює дію інсуліну в тканинах, таких як скелетні м'язи і печінка, сприяє розвитку резистентності до інсуліну [19]. У пацієнтів з НАЖХП виявлено підвищений вміст RBP-4 в печінковій тканині, причому його експресія була підвищена у всіх ацинарних зонах і позитивно корелювала зі ступенем запальних процесів і фіброзом [19]. Ці факти вказують, що рівень RBP-4 може бути одним з діагностичних критеріїв НАЖХП.

В клініці ДУ "ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ" обстежено 66 хворих на ЦД 2 типу з тривалістю захворювання від 1 до 23 років (в середньому  $6,16 \pm 0,62$  років), серед яких 32 жінки (48,49 %) віком від 35 до 65 років (в середньому  $57,25 \pm 1,29$  років) та 34 чоловіки (51,51 %) віком від 34 до 68 (в середньому  $50,64 \pm 1,44$  років) і 21 практично здорову особу, співставну за віком та статтю з основною групою. Хворим провели загальне клінічне обстеження: вимірювали ріст, вагу, обсяг талії (ОТ), обсяг стегон (ОС), визначали індекс маси тіла (ІМТ) та відношення ОТ/ОС. Ступінь компенсації ЦД визначили за урахуванням клінічних симптомів захворювання, глікемії натще та постпрандіальної, рівня глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ). Діагноз НАЖХП визначали на підставі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного та вуглеводного обміну, активності АсАТ, АлАТ, відношення АсАТ/АлАТ та ехографічного обстеження печінки.

Оцінку рівня загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) проводили ферментативними методами за допомогою наборів "НОВОХОЛ" (Росія). Вільні жирні кислоти (ВЖК) визначали з використанням набору Wako Diagnostics (США). Відповідно до інструкцій виробника по використанню імуноферментних методів (ELISA) були визначені рівні RBP-4 (ICL, США), інсуліну (DRG, Німеччина) та ВМВ-адипонектину (ALPCO Diagnostics, США). ІР характеризували по індексу HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [20], який оснований на одночасному визначенні індивідуальних рівнів інсуліну та глюкози в сироватці крові натще. Чутливість до інсуліну визначали по QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [21].

Статистичний аналіз проведено за допомогою параметричних та непараметричних методів. Нормальність розподілу кількісних змінних визначали за допомогою методу Колмогорова-Смирнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосовували t-критерій Стьюдента, для порівняння змінних з ненормальним розподілом -U-критерій Манна-Уїтні. Для нормалізації асиметричного ряду вихідні дані заміняли на їх натуральні логарифми. Для оцінки діагностичної значущості показників був застосований дискримінантний аналіз [22]. Розраховано показники чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного (positive prognostic value-PPV) і негативного (negative prognostic value-NPV) результатів, індекс точності тесту [23].

У порівнянні з контрольною групою хворі на ЦД 2 типу характеризувалися порушенням глюкозним гомеостазом і виразним підвищенням ( $p < 0,001$ ) ІМТ ( $32,98 \pm 0,80$  кг/м<sup>2</sup>), що супроводжувалося значущим ( $p < 0,01$ ) зростанням рівнів ВЖК, ТГ, RBP-4, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), глюкози натще, рівня  $HbA_{1c}$  ( $7,26 \pm 0,11$  %), HOMA-IR індексів ( $6,54 \pm 0,67$  у.о.), інсуліну натще і зниження чутливості до інсуліну (QUICKI) -  $0,49 \pm 0,01$  у.о.

Таблиця 1

Антропометричні, лабораторні та інструментальні показники  
у хворих на ЦД 2 типу за наявності та відсутності НАЖХП

Показник	Контроль, n=21 $\bar{x} = s_x$	Пацієнти з НАЖХП, n=28 $\bar{x} = s_x$	Пацієнти без НАЖХП, n=38 $\bar{x} = s_x$	p
Вік, роки	53,3±2,3	53,1±1,3	54,4±1,6	0,57
Тривалість захворювання, роки	-	5,74±0,68	6,47±0,95	0,56
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,80±0,76	36,55±1,44	30,55±0,70	0,001
ОТ/ОС	0,78±0,01	1,02±0,02	0,96±0,01	0,02
Систолічний тиск, мм рт.ст.	123,36±5,20	144,25±8,05	140,00±5,77	0,71
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	79,42±3,41	94,50±5,72	81,67±4,41	0,16
Глюкоза, ммоль/л	5,21±0,11	8,11±0,55	7,54±0,54	0,42
HbA1c, %	5,40±0,11	7,13±0,35	7,08±0,32	0,98-
Інсулін, пмоль/л	85,21±8,00	126±15,82	119±13,94	0,74
НОМА-IR, у. од.	3,06±0,28	7,54±1,37	5,84±0,62	0,22
QUICKI, у. од.	0,56±0,01	0,48±0,01	0,50±0,01	0,31
ТГ, ммоль/л	1,56±0,20	4,14±0,81	2,23±0,21	0,01
ВЖК, ммоль/л	0,70±0,06	0,95±0,06	0,97±0,07	0,86
Загальний холестерин, ммоль/л	6,59±0,39	5,75±0,39	5,57±0,34	0,73
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,84±0,30	3,73±0,43	3,48±0,23	0,58
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,54±0,17	1,04±0,05	1,08±0,04	0,58
Загальний адипонектин, мг/л	11,75±1,33	5,26±0,38	6,21±0,48	0,15
ВМВ-адипонектин, мг/л	6,80±0,91	2,19±0,21	2,94±0,30	0,059
RBP-4, мг/л	23,01±1,82	36,33±1,85	31,35±1,22	0,02

Примітки: n - кількість обстежених;  $\bar{x} = s_x$  - середнє арифметичне;  $s_x$  - стандартна похибка;  
p - рівень значущості різниці між групами хворих (НАЖХП vs. без НАЖХП)

При порівнянні групи хворих з НАЖХП і групи без ускладнення була показана їх співставність за показниками глікемічного контролю, рівня ВЖК, індексу НОМА-IR і індексу QUICKI. У той же час хворі на ЦД 2 типу при наявності НАЖХП мали більші показники ІМТ, ніж у пацієнтів без даного ускладнення: відповідно - 36,55±1,44 і 30,55±0,70 кг/м<sup>2</sup> (p<0,05). За локалізацією у всіх обстежених хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП ожиріння було абдомінальним: відношення ОТ/ОС для цих пацієнтів склало 1,02±0,02. Крім того, цей показник був значно вище при наявності НАЖХП (p<0,02), ніж серед хворих на ЦД 2 типу без ускладнення. У нашому дослідженні встановлено, що рівень RBP-4 в сироватці крові був значно підвищений у пацієнтів з НАЖХП в порівнянні з групою хворих без ознак дистрофії печінки (36,33±1,85 і 31,35±1,22 мг/л (p<0,02)). У хворих на ЦД 2 типу відзначена тенденція до зниження рівня ВМВ-адипонектину у хворих з НАЖХП в порівнянні з контрольною групою ((p<0,01) і менш виражена варіабельність, ніж в групі хворих, які не мають ускладнення (відповідно, 2,19±0,21 і 2,94±0,30 (p<0,059), табл. 1).

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'єкта класифікувати його, тобто віднести до однієї з декількох наперед заданих груп - класів [22].

У нашому випадку - це те, який набір чинників найкращим чином передбачає виникнення НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу. При проведенні аналізу як групуюча змінна був прийнятий категоріальний показник "розвиток НАЖХП", який приймає два можливих значення "так"/"ні". Результати дослідження міжгрупових відмінностей за допомогою дискримінантного аналізу по

- декількох змінних одночасно у хворих на ЦД 2 типу при наявності або відсутності НАЖХП представлені в табл. 2. Як критерій відбору інформативних дискримінантних змінних використовувалася статистика F (критерій Фішера). У нашому дослідженні за допомогою методу лінійної дискримінантної функції виявлені наступні найбільш значущі предиктори для ризику розвитку НАЖХП: рівень RBP-4, BMB-адипонектину та IMT (табл. 2).

Таблица 2

Результати дискримінантного аналізу за декількома змінними для виявлення найбільш значущих пре дикторів

Показники	$\lambda$	$\lambda_p$	F	p	$T_o$
Глюкоза	0,389574	0,998196	0,030731	0,862914	0,192950
Загальний адипонектин	0,397018	0,979480	0,356153	0,558515	0,465942
BMB-адипонектин	0,546991	0,710929	6,912372	0,017586	0,371766
RBP-4	0,500680	0,776687	4,887849	0,041039	0,469299
IMT	0,529539	0,734358	6,149472	0,023915	0,457718
Інсулін	0,400608	0,970702	0,513096	0,483527	0,439325
Вік	0,411064	0,946013	0,970162	0,338452	0,337991
Тривалість діабету	0,393292	0,988759	0,193265	0,665751	0,722001
ВЖК	0,393472	0,988309	0,201101	0,659496	0,561466
HbA1c	0,391445	0,993425	0,112518	0,741399	0,244944
Загальний холестерин	0,394323	0,986175	0,238311	0,631665	0,404004
ТГ	0,458860	0,847472	3,059650	0,098289	0,485294

Примітка:  $\lambda$  - статистика Уїлкса,  $\lambda_p$  - частка  $\lambda$  Уїлкса, F - критерій Фішера,  $T_o$  - толерантність, p - рівень значущості

Після уточнення складу аналізованої вибірки процедура дискримінантного аналізу була повторена. Підсумкова статистика змінних після її уточнення приведена в таблиці 3.

Таблица 3

Результати дискримінантного аналізу з урахуванням найбільш значущих предикторів

Показники	$\lambda$	$\lambda_p$	F	$T_o$	p
In (IMT, кг/м <sup>2</sup> )	0,87	0,679	29,243	0,822	<0,001
In (RBP-4, мг/л)	0,73	0,809	14,545	0,816	<0,001
In (BMB-адипонектин, мг/л)	0,70	0,837	12,052	0,817	<0,001

Примітка:  $\lambda$  - статистика Уїлкса,  $\lambda_p$  - частка  $\lambda$  Уїлкса, F - критерій Фішера,  $T_o$  - толерантність, p - рівень значущості

Щоб за значеннями дискримінантної функції можна було з максимальною чіткістю провести розподіл по групах (наявність або відсутність ризику розвитку НАЖХП), були обчислені коефіцієнти лінійних дискримінантних функцій для кожного із значень залежної ознаки в кожній з двох вибірок. Отримані в результаті канонічного аналізу стандартизовані коефіцієнти для кожної змінної дискримінантної функції наведені в таблиці 4. Дані коефіцієнти застосовані для побудови лінійних рівнянь.

Таблица 4

Стандартизовані коефіцієнти

Показники	наявність НАЖХП	відсутність НАЖХП
In (IMT, кг/м <sup>2</sup> )	195,512	185,612
In (RBP-4, мг/л)	98,260	93,468
In (BMB-адипонектин, мг/л)	-23,628	-21,623
Константа	-516,939	-466,930

В ході дискримінантного аналізу отримані рівняння для розрахунку ризику розвитку НАЖХП.  
Формули:

$$f_m = 195,51 \ln(\text{IMT}) + 98,26 \ln(\text{RBP-4}) - 23,631 \ln(\text{БМВ-адипонектин}) - 516,94 \quad (1)$$

$$f_n = 185,61 \ln(\text{IMT}) + 93,47 \ln(\text{RBP-4}) - 21,621 \ln(\text{БМВ-адипонектин}) - 466,93 \quad (2)$$

$f_m$  (manifestation) та  $f_n$  (no manifestation) - значення дискримінантної функції

516,94 і 466,93 - константи;

$\ln$  (IMT),  $\ln$  (RBP-4),  $\ln$  (БМВ-адипонектин) - натуральні логарифми значень вказаних параметрів.

$f_m$  - відповідає наявності ускладнення, а  $f_n$  - його відсутності. Порівнявши  $f_m$  і  $f_n$ , пацієнта слід віднести в групу з більшим значенням функції, тобто якщо  $f_m > f_n$  обстежуваний в групі ризику за розвитком НАЖХП.

Приклад 1. Пацієнт М. (48 років), знаходився на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ з 10 по 24 листопада 2004. Зріст 1,82 м, вага 150 кг,  $\text{IMT}=40 \text{ кг/м}^2$ , співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (ОТ/ОС) дорівнювало 1,09. Цукровий діабет діагностований за наявності типових діабетичних скарг (тривалість діабету 3 роки). При обстеженні в клініці рівень глюкози натще становив 9,77 ммоль/л (норма 3,89-5,83 ммоль/л), рівень глікозильованого гемоглобіну  $\text{HbA}_{1c}$  дорівнював 7,38 % (при нормі 3,3-5,3 %). Визначені параметри: загальний холестерин - 5,78 ммоль/л (норма 3,62-6,20 ммоль/л), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) - 1,78 (норма  $>1,00$  ммоль/л), АсАт - 0,75 ммоль/л (норма 0,10-0,45 ммоль/л), АлАт - 0,54 ммоль/л (норма 0,10-0,68 ммоль/л). Досліджувані ознаки складають:  $\text{IMT}=40 \text{ кг/м}^2$ ,  $\text{RBP-4}=34,4 \text{ мг/л}$ ,  $\text{БМВ-адипонектин}=1,61 \text{ мг/л}$ ; переводимо дані в логарифми і підставляємо в рівняння:

$$1) f_m = 195,51 \times 3,69 + 98,26 \times 3,54 - 23,63 \times 0,48 - 516,94 = 540,99$$

$$2) f_n = 185,61 \times 3,69 + 93,47 \times 3,54 - 21,62 \times 0,48 - 466,93 = 538,47$$

Оскільки  $540,99 > 538,47$ , тобто  $f_m > f_n$  пацієнта, слід віднести в групу ризику за НАЖХП.

Таким чином, виявлено, що у хворого М наявні ознаки порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, а також підвищення рівнів RBP-4 та IMT, та наявність ризику за дискримінантними функціями. Для обстеженого хворого наявність НАЖХП підтверджено клінічно, та також діагностовано за допомогою УЗД печінки.

Приклад 2. Пацієнт С. (65 років), знаходився на обстеженні та лікуванні в клініці ДУ ІПЕП ім. В.Я. Данилевського НАМНУ з 29 листопада по 17 грудня 2004 року. Зріст 1,78 м, вага 88 кг,  $\text{IMT}=27,0 \text{ кг/м}^2$ , співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (ОТ/ОС) дорівнювало 0,92. Цукровий діабет діагностований за наявності типових діабетичних скарг (тривалість діабету 10 роки). При обстеженні в клініці рівень глюкози натще становив 10,1 (норма 3,89-5,83 ммоль/л), рівень глікозильованого гемоглобіну - 6,24 % (при нормі 3,3-5,3 %).

Визначені параметри: загальний холестерин 4,87 ммоль/л (норма 3,62-6,20 ммоль/л), Досліджувані ознаки складають:  $\text{IMT}=27,0 \text{ кг/м}^2$ ,  $\text{RBP-4}=29,3 \text{ мг/л}$ ,  $\text{БМВ-адипонектин}=2,01 \text{ мг/л}$ ; переводимо в натуральні логарифми та підставляємо в рівняння:

$$1) f_m = 195,51 \times 3,30 + 98,26 \times 3,38 - 23,63 \times 0,70 - 516,94 = 443,82$$

$$2) f_n = 185,61 \times 3,30 + 93,47 \times 3,38 - 21,62 \times 0,70 - 466,93 = 446,38$$

Оскільки  $446,38 > 443,82$ , тобто  $f_n > f_m$ , для даного пацієнта ризик відсутній.

Таким чином, виявлено, що у хворого С. відсутні ознаки підвищення рівнів RBP-4 та IMT, та відсутній ризик за дискримінантними функціями. Це свідчить про відсутність у обстеженого хворого НАЖХП, що підтверджено клінічно та за допомогою УЗД печінки.

На заключному етапі дискримінантного аналізу були розраховані діагностичні характеристики тесту: чутливість 71 %; специфічність 79 %;  $\text{PPV}=83 \%$  (позитивна прогностична цінність),  $\text{NPV}=81 \%$  (негативна прогностична цінність). Індекс точності = 82 %.

Виявлені асоціації таких нових біомаркерів, як рівні БМВ-адипонектину і RBP-4, поряд з іншими метаболічними маркерами (наприклад, IMT) і ризиком розвитку НАЖХП не тільки допомагають зрозуміти їх роль в патогенезі даного захворювання, але і обґрунтовують перспективність їх застосування в рамках превентивної терапії. Отже, використання запропонованого способу дозволить на ранніх етапах розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки при цукровому діабеті 2 типу виявити групи ризику по зміні в стані печінки і своєчасно розробити гепатопротективну стратегію для зменшення прогресування патологічного процесу.

Джерела інформації:

1. IDF Diabetes Atlas, Sixth Edition, 2014 Electronic resource] /[http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_EN.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf)

2. Sharabi, Y. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hyperlipidemia and obesity [Text] / Y. Sharabi, A. Eldad // American Journal of Medicine. - 2000. - Vol. 109. - P. 171.

3. Боднар, П.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування [Текст] / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Н.М. Кобиляк // Ендокринологія. - 2012. - Т. 17, № 1. - С. 94-101.

4. Padagala, M. Predictors of steatohepatitis and advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. [Text] / M. Padagala, C.O. Zein, A.J. McCullough // Clin. Liver. Dis.-2009-Vol. 13-P. 591-606.

5. Adams, L.A. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis/ [Text] / L.A. Adams, A.E. Feldstein. // Journal of Digestive Diseases. - 2011-Vol. 12-P. 10-16.

6. Janes, C.H. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy [Text] / C.H. Janes, K.D. Lindor // Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol. 118. - P. 96-98.

7. The role of liver fat and insulin resistance as determinates of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Maximos, F. Bril., S.P. Portillo [et al.] // Hepatology. - 2014. - Vol. 61. - P. 153-160.

8. Пат. 104687 UA, МПК (2015) A61B 5/00, 33/68 Спосіб визначення групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу [Текст] / І.О. Атраментова, Н.О. Кравчун, М.Ю. Горшунська [та ін.] (UA); заявник ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України" (UA). - № u2015 08484; заявл. 31.08.2015; опубл. 10.02.2016, Бюл. № 3. - 5 с.

9. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms [Text] / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.] // Diabetologia. - 2005. - Vol. 48. - P. 634-642.

10. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis [Text] / A. Iacobellis, M. Marcellini, A. Andriulli [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 12. - P. 7821-7825.

11. Wang, Y. Protective roles of adiponectin in obesity related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications [Text] / Y. Wang, M. Zhou, K.S.L. Lam, A. Xu, // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. - 2009-Vol. 53-P. 201-212.

12. Byrne C.D. NAFLD: A multisystem disease / Christopher D. Byrne, Giovanni Targher [Text] // Journal of Hepatology. - 2015. - Vol. 62. - S47-S64.

13. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease [Text] / M.H. Jarrar, A. Baranova, R. Collantes [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther.-2008. - Vol. 27. - P. 412-421.

14. Regulation of adiponectin receptor expression in human liver and a hepatocyte cell line [Text] / Akiko Shimizu, Toshinari Takamura, Naoto Matsuzawa [et al.] // Metabolism Clinical and experimental. - 2007. - Vol. 56, N. 11. - P. 1478-1485.

15. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men [Text] / M. von Eynatten, P. M. Humpert, A. Bluemm [et al.] // Atherosclerosis. - 2008. - Vol. 199. - P. 123-128.

16. Measurement of the high molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome [Text] / K. Hara, M. Horikoshi, T. Yamauchi [et al.] // Diabetes Care. - 2006. - Vol. 29. - P. 1357-1362.

17. Wu, H. Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / H. Wu, W. Jia, Y. Bao, et al, // Diabetes Research and Clinical Practice-2008. - Vol. 79. - P. 185-190.

18. Romanowska, A. Retinol binding protein-4 as a serum biomarker of intrahepatic lipid content in obese children-preliminary report. [Text] / A. Romanowska, D. M. Lebensztejn, E. Skiba [et al.] // Acta Biochim. Pol. - 2011-Vol. 58. - P. 35-38.

19. Schina, M. Circulating and liver tissue levels of retinol-binding protein-4 in non-alcoholic fatty liver disease [Text] / M. Schina, J. Koskinas, D. Tiniakos, [et al.] // E. Hepatology Research-2009-Vol. 39. - P. 972-978.

20. Homeostasis model assessment: insulin resistance and (3-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [Text] / D.R. Matthews, J.P. Hoske, A.S. Rudensk [et al.] // Diabetologia. - 1985. - Vol. 28. - P. 412-419.

21. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans [Text] / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. - 2000. - Vol. 85. - P. 2402-2410.

22. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. [Текст] / А.А. Халафян. - М.: Бином. - 2007. - 512 с. Field, A. Discovering Statistics Using SPSS [Text] / A. Field // 2<sup>nd</sup> ed.: SAGE Publications, 2005. - 781 p.

23. Банерджи, А. Медицинская статистика понятным языком [Текст] / А. Банерджи. - М.: Практ. Медицина, 2007. - 288 с.



## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за даними клінічного аналізу та антропометричними показниками, який відрізняється тим, що визначають індекс маси тіла та вимірюють в сироватці крові рівні адипонектину високої молекулярної ваги та ретинолзв'язуючого протеїну-4, розраховують дискримінантні функції щодо наявності неалкогольної жирової хвороби печінки та її відсутності і за більшим значенням функції приймають рішення про наявність ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

10

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

---

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

---

---

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

---