

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-84-91>

Прогностические математические модели развития хронических невирусных заболеваний печени

Жирков И. И., Гордиенко А. В., Чумак Б. А., Павлович И. М., Яковлев В. В., Сердюков Д. Ю.

ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Для цитирования: Жирков И. И., Гордиенко А. В., Чумак Б. А., Павлович И. М., Яковлев В. В., Сердюков Д. Ю. Прогностические математические модели развития хронических невирусных заболеваний печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 84–91. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-84-91

✉ Для переписки:

Жирков

Игорь Иванович

igor1403@mail.ru

Жирков Игорь Иванович, кафедра госпитальной терапии, к.м.н., доцент кафедры

Гордиенко Александр Волеславович, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., профессор, профессор кафедры

Чумак Борис Анатольевич, кафедра госпитальной терапии, к.м.н., доцент, начальник кафедры

Павлович Игорь Михайлович, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., профессор, доцент кафедры

Яковлев Владимир Валерьевич, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры

Сердюков Дмитрий Юрьевич, кафедра госпитальной терапии, д.м.н., доцент кафедры

Резюме

Хронические невирусные заболевания печени представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной внутренней медицины. Последние два десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваний этой группы по причине широкого распространения основных факторов риска, таких как ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, нерациональное применение лекарств и др. Поскольку большая часть больных представляет собой наиболее трудоспособную и активную часть населения, данное обстоятельство неминуемо приводит к значительным финансово-экономическим и гуманитарным потерям, что придает проблеме острую социальную значимость.

Цель исследования. Разработать математические прогностические модели развития наиболее распространенной хронической невирусной патологии печени с использованием важнейших предикторов данных заболеваний.

Материал и методы. Контингент включенных в исследование составили 412 мужчин молодого и среднего возраста, из них 138 с неалкогольной жировой болезнью печени, 50 с алкогольной болезнью печени, 157 с алкогольно-метаболической жировой болезнью печени и 67 человек без патологии. Обследуемым выполняли измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, расчет индекса массы тела, окружность талии), определение типа употребления алкоголя по опроснику AUDIT, уровня физической нагрузки по опроснику IPAQ. При биохимическом исследовании сыворотки крови определяли показатели аланин- и аспаратаминотрансферазы, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, глюкозы, инсулина, липидного спектра. Изучение качественного и количественного состава кишечного микробиома осуществлялось путем посева кала на питательные среды с последующим определением видовой принадлежности микроорганизмов и оценкой их количественного содержания при помощи микроскопии. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны включало измерение основных размеров правой и левой долей печени, а также выявление основных признаков диффузного поражения печени. Для оценки стеатоза и фиброза печени использовали прибор FibroScan 530 с функциями оценки параметра контролируемого затухания ультразвука и транзитной эластографией методом контролируемой вибрации. Статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены с помощью программы StatTech 2.8.8.

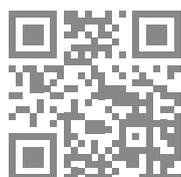
Результаты. Разработаны математические прогностические модели для определения вероятности развития неалкогольной жировой болезни печени, алкогольной жировой болезни печени и алкогольно-метаболической жировой болезни печени. Все полученные регрессионные модели являлись статистически значимыми с чувствительностью и специфичностью более 90%. Значения диагностической точности AUROC превысили значение 0,9 ед, что характеризует качество диагностических моделей как отличное.

Выводы. Применение математических прогностических моделей с использованием общедоступных данных объективного и лабораторных методов исследований, позволяет оптимизировать диагностику хронических невирусных заболеваний печени.

Ключевые слова: хронические невирусные заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, алкогольно-метаболическая болезнь печени, диагностика, прогностическая математическая модель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VQJ1WT





Prognostic mathematical models of the development of chronic non-viral liver diseases

I. I. Zhirkov, A. V. Gordienko, B. A. Chumak, I. M. Pavlovich, V. V. Yakovlev, D. Yu. Serdukov

S. M. Kirov Military Medical Academy Ministry of Defense of the Russian Federation, 6 st. Academician Lebedev, St. Petersburg, 194044, Russia

For citation: Zhirkov I. I., Gordienko A. V., Chumak B. A., Pavlovich I. M., Yakovlev V. V., Serdukov D. Yu. Prognostic mathematical models of the development of chronic non-viral liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 84–91. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-84-91

✉ **Corresponding author:**

Igor I. Zhirkov

igor1403@mail.ru

Igor I. Zhirkov, Department of Hospital Therapy, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy; *Scopus Author ID: 57222152841, ORCID: 0000-0001-6586-0843*

Alexander V. Gordienko, Department of Hospital Therapy, MD, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy;

Scopus Author ID: 57209016790, ORCID: 0000-0002-6901-6436

Boris A. Chumak, Department of Hospital Therapy, PhD, Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy;

ORCID: 0000-0002-5010-7661

Igor M. Pavlovich, Department of Hospital Therapy, MD, Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy;

Scopus Author ID: 6603327342, ORCID: 0000-0001-8669-5322

Vladimir V. Yakovlev, Department of Hospital Therapy, MD, Associate Professor, Deputy Head of Department of Hospital

Therapy, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 36615907000; ORCID: 0000-0001-5310-0812*

Dmitry Yu. Serdyukov, Department of Hospital Therapy, MD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy,

Scopus Author ID: 56700249500; ORCID: 0000-0002-3782-1289

Summary

Chronic non-viral liver diseases are one of the most pressing problems of modern internal medicine. Over the past two decades, there has been a steady increase in diseases of this group due to the widespread prevalence of major risk factors, such as obesity, diabetes mellitus, physical inactivity, alcohol abuse, irrational use of medications, etc. Since most of the patients represent the most able-bodied and active part of the population, this circumstance inevitably leads to significant financial, economic and humanitarian losses, which gives the problem acute social significance.

The purpose of the study. To develop mathematical prognostic models of the development of the most common chronic non-viral liver pathology using the most important predictors of these diseases.

Material and methods. The contingent included in the study consisted of 412 young and middle-aged men, 138 of them with non-alcoholic fatty liver disease, 50 with alcoholic liver disease, 157 with alcoholic-metabolic fatty liver disease and 67 people without pathology. The subjects were measured anthropometric indicators (height, body weight, calculation of body mass index, waist circumference), determination of the type of alcohol consumption according to the AUDIT questionnaire, the level of physical activity according to the IPAQ questionnaire. In the biochemical study of blood serum, the parameters of alanine and aspartate aminotransferase, total and direct bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, glucose, insulin, and lipid spectrum were determined. The study of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiome was carried out by sowing feces on nutrient media, followed by the determination of the species of microorganisms and the assessment of their quantitative content using microscopy. Ultrasound examination of the hepatobiliary zone included measuring the main sizes of the right and left lobes of the liver, as well as identifying the main signs of diffuse liver damage. To assess steatosis and liver fibrosis, a FibroScan 530 device was used with the functions of evaluating the parameter of controlled attenuation of ultrasound and transient elastography by controlled vibration. Statistical processing and analysis of the results obtained were performed using the StatTech 2.8.8 program.

Results. Mathematical prognostic models have been developed to determine the probability of developing non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic fatty liver disease and alcoholic-metabolic fatty liver disease. All the regression models obtained were statistically significant with sensitivity and specificity of more than 90%. AUROC diagnostic accuracy values exceeded 0.9 units, which characterizes the quality of diagnostic models as excellent.

Conclusions. The use of mathematical prognostic models using publicly available data from objective and laboratory research methods allows optimizing the diagnosis of chronic non-viral liver diseases.

Keywords: chronic non-viral liver diseases, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, alcoholic-metabolic liver disease, diagnosis, prognostic mathematical model

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) на настоящее время представляют собой одну из наиболее актуальных проблем мирового здравоохранения. За последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваний этой группы по причине широкого распространения основных факторов риска, таких как ожирение, гиподинамия, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, нерациональное применение лекарств и др. [1–5].

Наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в мире, безусловно, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которой страдает 25,24% населения нашей планеты [6]. Крупнейшее в нашей стране многоцентровое исследование DIREG_2, выполненное в 2014 году, показало, что НАЖБП встречается у 37,1% населения, составив 71,6% среди всех заболеваний печени [7]. Данные о распространенности алкогольной болезни печени (АБП) на сегодняшний день достаточно противоречивы. Есть данные, что на долю этой патологии приходится до 30% всей диффузной патологии печени [8]. У мужчин молодого и среднего возраста Северо-западного

региона России, АБП выявлена у 7,8% обследуемых, причем среди возрастной группы до 30 лет данный показатель составил максимальные 9,8%, от 31 до 40 лет – 7,3%, у лиц старше 40 лет – 6,2% [9, 10]. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что чрезвычайно распространенной патологией на сегодняшний момент является сочетанное поражение – алкогольно-метаболическая жировая болезнь печени (АМЖБП) [9, 10, 11].

«Золотым стандартом» диагностики любого ХДЗП невирусной этиологии является пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием печеночной ткани [12, 13, 14]. В то же время, возможность потенциальных осложнений, низкая комплаентность пациентов исследованию, целый ряд противопоказаний к выполнению процедуры и зачастую неверная трактовка полученных результатов ввиду малого количества исследуемого материала, являются существенными ограничениями этого метода диагностики [15]. Указанные недостатки послужили толчком к развитию новых эффективных неинвазивных методов диагностики ХДЗП, как при первичном обследовании, так и последующем контроле в динамике.

Материал и методы

В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии, а также в амбулаторных условиях на базе первичных медицинских подразделений войскового звена было обследовано 412 военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста от 21 до 54 лет. Критериями исключения из исследования являлись алкогольное, лекарственное, вирусное, аутоиммунное поражения печени, болезни накопления. Обследуемые были поделены на 4 группы по нозологическому принципу: 1-я группа военнослужащих (n=138) с выявленной НАЖБП, 2-я (n=50) с АБП, 3-я (n=157) с АМЖБП, 4-я (n=67) без патологии печени.

Из демографических и антропометрических данных оценивались: возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Для определения типа употребления алкогольных напитков применялось тестирование при помощи международного валидизированного теста выявления расстройств употребления алкоголя – AUDIT (alcohol use disorders inventory test) [16]. Для снижения диссимулятивных тенденций и тем самым повышения объективности исследование проводилось строго анонимно. Уровень повседневной физической активности оценивали при заполнении обследуемыми международного вопросника физической активности IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [17]. Критериями гиподинамии у лиц от 18 до 39 лет являлась сумма менее 21 балла, у лиц 40 лет и старше – менее 14 баллов.

Биохимическое исследование сыворотки крови выполняли на автоматическом анализаторе “Beckman Coulter AU680” (США) с определением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарта-

таминотрансферазы (АСТ), общего и прямого билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, щелочной фосфатазы, глюкозы.

Для изучения кишечного микробиома, фекалии в количестве 1 г отбирались в пробирку, содержащую 9 мл стерильной среды «СКС-199», и доставлялись в микробиологическую лабораторию в течение 90 минут. Из полученного материала готовился гомогенат, а затем ряд десятикратных серийных разведений от 10⁻² до 10⁻¹¹, после чего из каждого разведения материал засеивали по 0,1 мл на чашки с питательными средами. В случае выделения аэробных бактерий чашки с посевами помещали в термостат при 37 °С на двое суток, для выделения анаэробных – помещали в микроанаэроостат, заполненный анаэробной газовой смесью при 37 °С на трое суток. Изучение качественного и количественного составов кишечного микробиома осуществлялось при помощи микроскопии с определением видовой принадлежности микроорганизмов и оценкой их количественного содержания.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполняли на мобильном аппарате Phillips CX-50 в режиме серой шкалы с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц с определением толщины, косоугольного и краниокаудального размеров правой доли (ККРПД), а также вертикального размера и толщины левой доли. Оценивали экзогенность и однородность структуры печени, размеры селезенки, архитектонику печеночных вен, визуализация диафрагмального

контур, наличие феномена дистального затухания звука, диаметр воротной и селезеночной вен.

Неинвазивное определение степени стеатоза и фиброза печени осуществлялось с использованием мобильного аппарата Fibroscan 530 Compact (Франция) при помощи опций транзистентной эластографии методом контролируемой вибрации (Vibration-controlled Transient Elastography – VCTE) и оценки параметра контролируемого затухания ультразвука (Controlled Attenuation Parameter – CAP). Применялись датчики M+ и XL, в положении пациента лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения проводились в одной точке, расположенной в зоне VIII–IX межреберья от правой задней подмышечной до передней подмышечной линии, при этом валидным результатом признавался, если показатель интерквартильного отклонения не превышал 1/4 от медианы результатов измерений.

Накопление, корректировку и систематизацию исходной информации выполняли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2020 (“Microsoft”, США). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ StatTech v. 2.8.8 («Статтех», Россия), Statistica v. 10 (“StatSoft”, Россия), SPSS Statistics v.20 (IBM, США). Для разработки математической модели использовали дисперсионный, дискриминантный анализы, метод бинарной логистической регрессии, а также ROC-анализ. В целях отбора группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каж-

дого в дисперсионном однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска использовали метод соотношения шансов с расчётом нескорректированного (COR – crude odds ratio) и скорректированного соотношения шансов (AOR – adjusted odds ratio) с границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). Результаты дисперсионного и дискриминантного анализов легли в основу бинарной логит-регрессии, по результатам которой была сформирована математическая модель вероятности поражения печени у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного метода, применялся метод ROC-анализа. В его процессе осуществлялось построение характеристических ROC-кривых и определение площади под ними – AUROC, также рассчитывали чувствительность (Чс) и специфичность (Сп) математической модели. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off (от англ. отсечения) определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Качество диагностической модели оценивали по интервалам AUROC: от 0,9 до 1,0 как отличное, от 0,8 до 0,9 как очень хорошее, от 0,7–0,8 как хорошее, ниже 0,7 как удовлетворительное, а ниже 0,6 как неудовлетворительное. Для оценки доли вариации зависимой переменной использовали коэффициент детерминации Найджелкерка.

Результаты исследования и их обсуждение

Прогностическая модель для определения вероятности развития НАЖБП включала показатели ИМТ, ОТ, наличие гиподинамии по опроснику IPAQ, наличие нарушений углеводного обмена, уровень инсулина и ЛПВП.

Анализ зависимости предикторов модели и вероятности НАЖБП, нескорректированное соотношение шансов (COR) и скорректированное соотношение шансов (AOR) представлены в таблице 1.

Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -53,465 + 0,736 X_{\text{ИМТ}} + 0,360 X_{\text{ОТ}} - 3,297 X_{\text{гиподинамия}} - 6,724 X_{\text{дисгликемия}} + 0,952 X_{\text{инсулин}} - 4,015 X_{\text{ЛПВП}}$$

где P – вероятность наличия НАЖБП,

$X_{\text{ИМТ}}$ – значение ИМТ (кг/м²),

$X_{\text{ОТ}}$ – значение ОТ (см),

$X_{\text{гиподинамия}}$ – наличие гиподинамии по опроснику IPAQ (0-нет, 1-да),

$X_{\text{дисгликемия}}$ – наличие нарушений углеводного обмена (0-нет, 1-да),

$X_{\text{инсулин}}$ – уровень инсулина (мкЕд/мл),

$X_{\text{ЛПВП}}$ – уровень ЛПВП (ммоль/л)

При оценке зависимости вероятности наличия ХДЗП от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,991 ± 0,006 с 95% ДИ: 0,980–1,000, что характеризует качество диагностической модели как отличное.

Полученная регрессионная модель являлась статистически значимой (p<0,001), Чс метода составила 95,7%, Сп – 98,5%. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняла 91,1% наблюдаемой дисперсии показателя «наличие НАЖБП».

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,754 (рис. 2). Наличие прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

Прогностическая модель для определения вероятности развития АБП включала значения ГГТП, степень нарушений кишечного микробиома, частоту употребления спиртных напитков по опроснику AUDIT, ККРПДП при УЗИ.

Анализ зависимости предикторов модели и вероятности наличия АБП, нескорректированное и скорректированное соотношение шансов представлены в таблице 2.

Таблица № 1. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления НАЖБП

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)

Table № 1. Characteristics of the relationship of the predictors of the model with the probability of detecting NAFLD

Note: * – the influence of the predictor is statistically significant (p<0.05)

Предикторы	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ	2,210; 1,775–2,751	<0,001*	2,087; 1,350–3,228	0,001*
ОТ	1,634; 1,392–1,919	<0,001*	1,433; 1,169–1,758	0,001*
Гиподинамия	1,012; 0,558–1,833	0,969	0,037; 0,003–0,426	0,008*
Дисгликемия	1,387; 0,689–2,790	0,359	0,001; 0,000–0,075	0,001*
Инсулин	1,781; 1,480–2,143	<0,001*	2,590; 1,422–4,716	0,002*
ЛПВП	0,071; 0,023–0,219	<0,001*	0,018; 0,001–0,536	0,020*

Таблица № 2. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления АБП

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)

Table № 2. Characteristics of the relationship of the predictors of the model with the probability of detecting ALD

Note: * – the influence of the predictor is statistically significant (p<0.05)

Предикторы	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ГГТП	1,084; 1,046–1,124	<0,001*	1,153; 1,006–1,322	0,040*
Степень дисбиоза	23,936; 7,23–79,20	<0,001*	150,61; 4,242–5350,79	0,006*
Частота алкоголизации	8,802; 3,842–20,17	<0,001*	1120,69; 5,737–21905	0,009*
ККРПДП	1,661; 1,297–2,130	<0,001*	8,750; 1,415–54,109	0,020*

Таблица № 3. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления АМЖБП

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)

Table № 3. Characteristics of the relationship of the predictors of the model with the probability of detecting AMFLD

Note: * – the influence of the predictor is statistically significant (p<0.05)

Предикторы	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ИМТ	2,559; 1,964–3,333	<0,001*	2,939; 1,962–4,402	<0,001*
ГГТП	1,086; 1,057–1,117	<0,001*	1,055; 1,012–1,100	0,012*
Средняя доза алкоголя	3,372; 2,368–4,797	<0,001*	5,204; 2,092–12,949	<0,001*

Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -55,812 + 0,143X_{\text{ГГТП}} + 5,015 X_{\text{степень дисбиоза}} + 7,022 X_n + 2,169 X_{\text{ККРПДП}}$$

где P – вероятность наличия АБП,

X_{ГГТП} – уровень ГГТП (ед/л),

X_{дисбиоз} – степень дисбактериоза кишечника (0–4),

X_n – частота употребления спиртных напитков (0 – никогда, 1–1 раз в месяц и реже, 2–2–4 раза в месяц, 3–2–3 раза в неделю, 4–4 раза в неделю и чаще),

X_{ККРПДП} – значение ККРПДП при УЗИ (см)

При оценке зависимости вероятности наличия АБП от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 3).

Площадь под ROC-кривой составила 0,998 ± 0,005 с 95% ДИ: 0,988–1,000, что характеризует качество диагностической модели как отличное. Полученная математическая модель была статистически значимой (p<0,001), с показателем Чс 98,0% и Сп 97,0%. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, данная модель объясняет 95,3% наблюдаемой дисперсии показателя «наличие АБП».

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,382 (рис. 4). Наличие прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

Прогностическая модель для определения вероятности развития АМЖБП включала значения ИМТ, активности ГГТП, средней дозы выпиваемого алкоголя по опроснику AUDIT.

Анализ зависимости предикторов модели и вероятности наличия АМЖБП, нескорректированное и скорректированное соотношение шансов представлены в таблице 3.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -33,582 + 1,078X_{\text{ИМТ}} + 0,054X_{\text{ГГТП}} + 1,649X_{\text{доза алкоголя}}$$

где P – вероятность наличия ХДЗП,

X_{ИМТ} – показатель ИМТ (кг/м²),

X_{ГГТП} – уровень ГГТП (ед/л),

X_{доза алкоголя} – средняя доза обычно выпиваемого алкоголя по опроснику AUDIT (0–1–2 дозы, 1–3–4 дозы, 2–5–6 доз, 3–7–9 доз, 4–10 и более доз, где за 1 дозу принято 30 мл водки или 100 мл вина или 250 мл пива)

Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия НАЖБП от значения логистической функции P

Figure 1. ROC curve characterizing the dependence of the probability of NAFLD on the value of the logistic function P

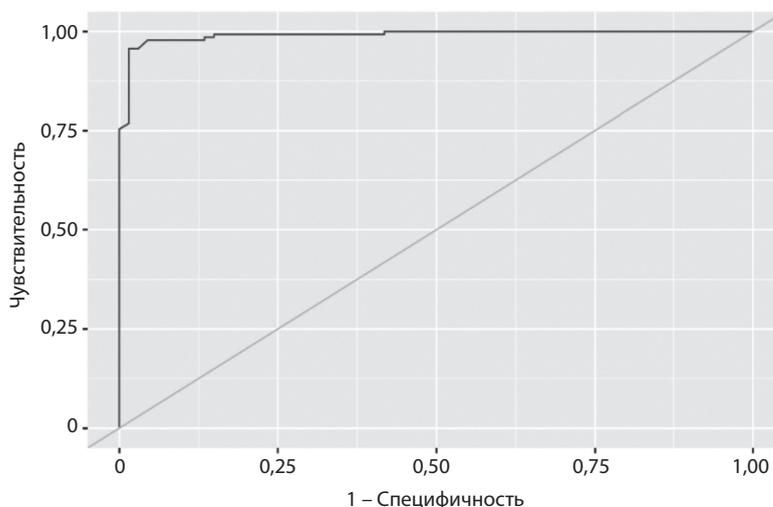


Рисунок 2. Анализ чувствительности и специфичности модели НАЖБП в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Figure 2. Analysis of the sensitivity and specificity of the NAFLD model depending on the threshold values of the logistic function P

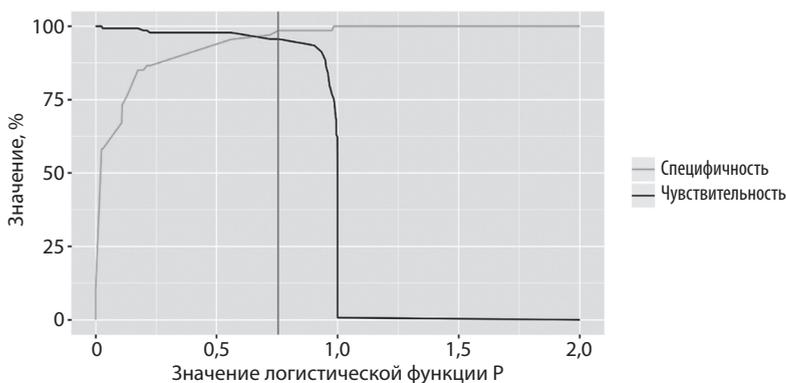
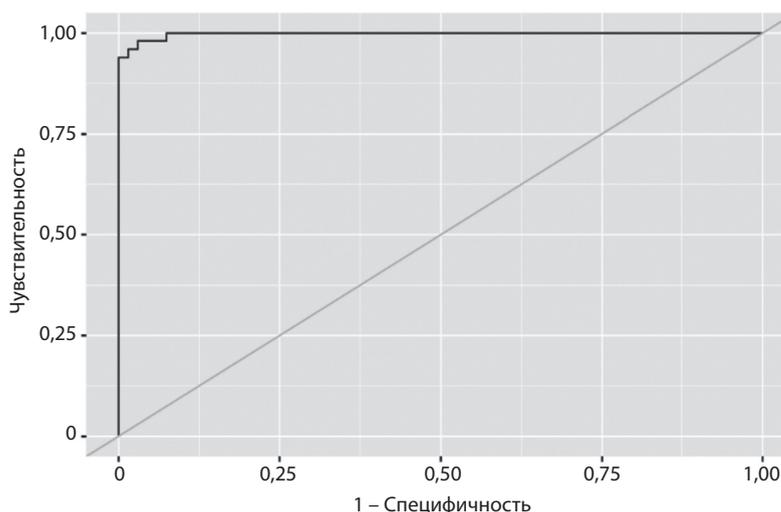


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АБП от значения логистической функции P

Figure 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of ALD on the value of the logistic function P



При оценке зависимости вероятности наличия АМЖБП от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 5).

Площадь под ROC-кривой составила $0,989 \pm 0,006$ с 95% ДИ: 0,977–1,000, что характеризует качество диагностической модели как отличное. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$), Чс и Сп модели составили 94,8% и 95,5% соответственно.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 88,5% наблюдаемой дисперсии показателя «Наличие АМЖБП».

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наибольшее значение индекса Юдена, составило 0,738 (рис. 6). Наличие прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей.

Рисунок 4. Анализ чувствительности и специфичности модели АБП в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Figure 4. Analysis of the sensitivity and specificity of the ALD model depending on the threshold values of the logistic function P

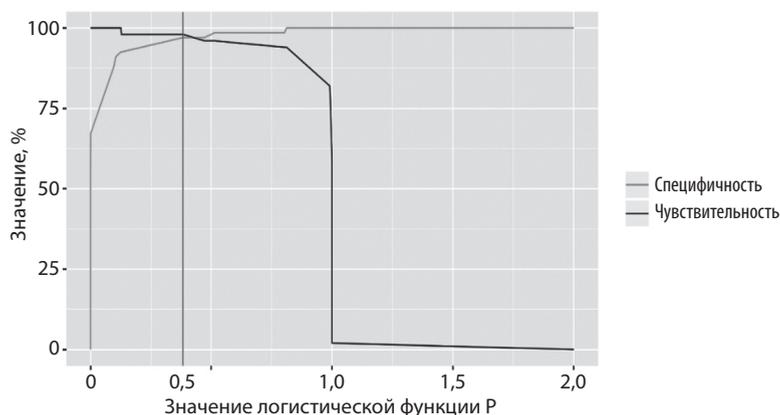


Рисунок 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АМЖБП от значения логистической функции P

Figure 5. ROC curve characterizing the dependence of the probability of AMLD on the value of the logistic function P

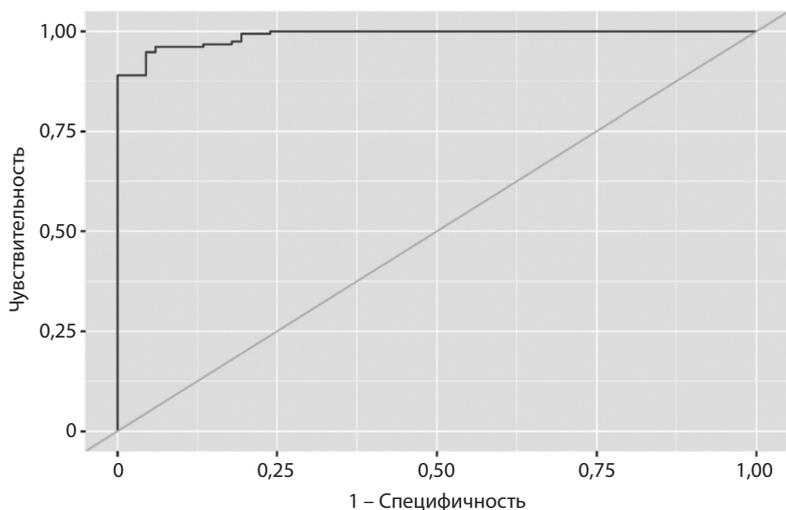
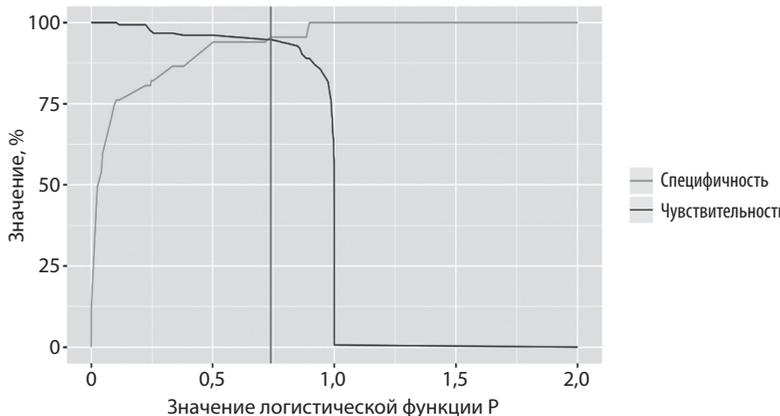


Рисунок 6. Анализ чувствительности и специфичности модели АМЖБП в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Figure 6. Analysis of the sensitivity and specificity of the AMFLD model depending on the threshold values of the logistic function P



Заключение

Математическая модель для определения вероятности развития НАЖБП включала значения ИМТ, ОТ, наличие гиподинамии и нарушений углеводного обмена, а также уровень инсулина и ЛПВП. Прогностическая модель для расчета вероятности развития АБП использовала значения ГГТП, степень нарушений кишечного микробиома, частоту употребления спиртных напитков по опроснику AUDIT и значения ККРПДП при УЗИ. Модель прогнозирования вероятности развития АМЖБП включала

значения ИМТ, активности ГГТП, а также среднюю дозу выпиваемого алкоголя по опроснику AUDIT. Указанные факторы в исследуемой выборке можно рассматривать как наиболее важные предикторы развития и прогрессирования указанных заболеваний. Разработанные прогностические математические модели позволяют оптимизировать диагностику наиболее распространенных ХДЗП невирусной этиологии – НАЖБП, АБП и АМЖБП с применением доступных клинических показателей.

Литература | References

1. Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Alcoholic liver disease: features of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2014; (2):16–18. (in Russ.)
Барышникова, Н. В. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения / Н. В. Барышникова, Л. Н. Белоусова // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. – 2014. – № 2. – С. 16–18.
2. Vinnitskaya E.V., Kiseleva A. V. Alcoholic liver disease in the practice of a therapist. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2014; 7:18–24. (in Russ.)
Винницкая, Е. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта / Е. В. Винницкая, А. В. Киселева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – № 7. – С. 18–24.
3. Onishchenko G.G., Zhebrun A. B. Viral hepatitis in the Russian Federation 2010. Handbook. Saint-Petersburg: Pasteur Institute Rospotrebnadzor. 2010; 37 p. (in Russ.)
Вирусные гепатиты в РФ 2010: справочник / под ред. Г. Г. Онищенко, А. Б. Жебруна. – СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. – 37 с.
4. Serdyukov D. Yu., Gordienko A. V., Zhirkov I. I., et al. Metabolic status, ultrasound changes of the liver and vascular wall of arteries in men suffering from abdominal obesity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020. 22 (1):31–35. (in Russ.) doi: 10.17816/brmma25963.
Сердюков, Д. Ю. Метаболический статус, ультразвуковые изменения печени и сосудистой стенки артерий у мужчин, страдающих абдоминальным ожирением / Д. Ю. Сердюков А. В. Гордиенко, И. И. Жирков и др. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2020. – Т. 69, № 1. – С. 31–35. doi: 10.17816/brmma25963.
5. Serdyukov D. Yu., Gordienko A. V., Zhirkov I. I., et al. Criteria for the diagnosis of metabolically neutral obesity in military men. *Voenno-meditsinskii Zhurnal*. 2021. 342 (6):26–31. (in Russ.) doi: 10.52424/00269050_2021_342_6_26
Сердюков, Д. Ю. Критерии диагностики метаболически нейтрального ожирения у военнослужащих – мужчин / Д. Ю. Сердюков А. В. Гордиенко, И. И. Жирков и др. // *Военно-медицинский журнал*. – 2021. – Т. 342, № 6. – С. 26–31.
6. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431
7. Ivashkin V.T., Drapkina O. M., Mayev I. V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015. 25 (6):31–41. (in Russ.)
Ивашкин, В. Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев и др. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2015. – № 6. – С. 31–41.
8. O’Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A. J. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307–28. doi: 10.1002/hep.23258.
9. Zhirkov I.I., Gordienko A. V., Gulyaev N.I. Prevalence of non-viral chronic diffuse liver diseases among military personnel. *Voenno-meditsinskii Zhurnal*. 2020. 341 (2):82–83. (in Russ.) doi: 10.17816/RMMJ82312.
Жирков, И. И. Распространенность невирусных хронических диффузных заболеваний печени среди военнослужащих / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, Н. И. Гуляев // *Военно-медицинский журнал*. – 2020. – Т. 341, № 2. – С. 82–83. doi: 10.17816/RMMJ82312.
10. Zhirkov I.I., Gordienko A. V., Gulyaev N. I., et al. Chronic diffuse liver diseases of non-viral etiology in military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019. 68 (4): 72–76. (in Russ.)
Жирков, И. И. Хронические диффузные заболевания печени невирусной этиологии у военнослужащих / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, Н. И. Гуляев и др. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2019. – № 4 (68). – С. 72–76.
11. Kravchuk. Yu. A. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti steatogepatita alkogolnoy i metabolicheskoy etiologii. Diss. doct. med. nauk [Clinical and morphological features of steatohepatitis of alcoholic and metabolic etiology. Dr. med. sci. diss]. Saint-Petersburg, 2016. 286 p.
Кравчук, Ю. А. Клинико-морфологические особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.04 / Кравчук Юрий Алексеевич; Военно-медицинская академия. – С.-Петербург, 2016. – 286 с.
12. Pavlov Ch.S., Zolotarevsky V.B., Ivashkin V.T. Biopsy and morphological examination in the diagnosis of chronic liver diseases of various etiologies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2007. 19 (1):90–94. (in Russ.)
Павлов, Ч. С. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени различной этиологии / Ч. С. Павлов, В. Б. Золотаревский, В. Т. Ивашкин // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – Т. 19, № 1. – С. 90–94.
13. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*. 2006; 33 (6):33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
14. Bedossa P. Consortium FLIP. Utility and appropriateness for the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic liver disease. *Hepatology*. 2014; 60 (2):565–575. doi: 10.1002/hep.27173.
15. Zhirkov I. I. Gordienko A. V., Serdyukov D. Yu., et al. Key moments of etiopathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 66 (2):219–222. (in Russ.) doi: 10.17816/brmma25948.
Жирков, И. И. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, Д. Ю. Сердюков и др. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2019. – Т. 66, № 2. – С. 219–222. doi: 10.17816/brmma25948.
16. Babor T.F., de la Fuente J. R., Saunders J. B., et al. AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care. Geneva: World Health Organization, 1992. – 30 p.
17. IPAQ Core Group. Guidelines for data processing and analysis of IPAQ – short and long forms. Available at: <https://sites.google.com/site/theipaq> (Access 05.05.2022.)