

О.Ю. Філіппова, І.О. Губар

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

**КРИТЕРІЇ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ З
ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ**

У 100 хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ) за результатами кореляційного аналізу відібрано 4 основних фактори, які прямо корелювали з прогресивним перебігом НАСГ – рівень аланінамінотрансферази (АлАТ) – $r_s=0,509$; $p<0,001$, тригліцеридів (ТГ) – $r_s=0,555$; $p<0,001$, рівень оксипроліну білковозв'язаного (ОПБ) – $r_s=0,477$; $p<0,001$, малонового діальдегіду (МДА) плазми крові – $r_s=0,307$; $p<0,002$. За допомогою ROC- і логіт-аналізу визначені оптимальні критерії оцінки ризику швидкості прогресування НАСГ у хворих з ОЖ і патологією БТ. Критичним значенням, за яким істотно ($p<0,001$) збільшується відносний ризик прогресивного перебігу НАСГ визначено: рівень АлАТ у сироватці крові понад 1,03 ммоль/л (ВШ=12,9; 95% ДІ 4,33-38,4), ТГ понад 1,99 ммоль/л (ВШ=14,9; 95% ДІ 4,98-44,8), ОПБ понад 218,9 мкмоль/л (ВШ=14,6; 95% ДІ 5,35-39,7), МДА у плазмі крові понад 3,01 нмоль/мл (ВШ=4,9; 95% ДІ 2,04-11,9).

Прогнозування перебігу НАСГ у хворих з ОЖ і патологією БТ на початку захворювання або у динаміці спостереження за побудованими математичними моделями, заснованими на використанні критичних або фактичних значень визначених лабораторних показників, суттєво підвищує обґрунтованість висновків (точність прогнозу від 89% до 92%) і дозволяє спрямувати лікувальні заходи на попередження несприятливого перебігу захворювання.

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

Робота виконана згідно з основним планом НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і є фрагментом НДР кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО «Вивчення патогенетичних механізмів порушень функції гастродуоденальної зони та розробка на їх основі нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань шлунку, дванадцятипалої кишки, гепатобіліарної зони та кишечнику» (Держреєстрація № 0103U003649) та кафедри внутрішньої медицини 2 «Фактори ризику серцево-судинних захворювань, субклінічний атеросклероз при коморбідній патології внутрішніх органів: удосконалення методів діагностики та лікування» (Держреєстрація № 0114U000930).

Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) вважають багатофакторним захворюванням, яке формується внаслідок складної взаємодії генетичних факторів, дієтичних змін та способу життя людини. НАЖХП тісно асоційована з ожирінням (ОЖ), особливо абдомінальним, і метаболічним синдромом, що підвищує ризик прогресування і віддзеркалюється на захворюваності, прогнозуванні перебігу та тривалості життя хворих [3]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – серйозна форма НАЖХП, що в 25% випадків може прогресувати до цирозу печінки й печінкової недостатності [7]. Зважаючи на це, розуміння механізмів, відповідальних за прогресування НАСГ, є надзвичайно важливим. Патогенез НАСГ при ОЖ складний, в ньому беруть участь оксидативний стрес, інсулінорезистентність, медіатори запалення і багато інших чинників [2,6]. Індивідуальний внесок кожного з них в розвиток НАЖХП і її прогресування вимагають подальшого вивчення. Серед безлічі чинників і механізмів, які можуть сприяти прогресуванню стеатогепатиту з

подальшим розвитком фіброзу, а потім і цирозу печінки, більшість дослідників, в першу чергу, виділяють значимість оксидативного стресу, гіпертригліцеридемії і вісцерального ожиріння [6,8,10]. Комплексного аналізу зв'язку між рівнем аланінамінотрансферази (АлАТ), вмістом тригліцеридів (ТГ), рівнем оксипроліну білковозв'язаного (ОПБ) та станом кінцевих продуктів системи перекисного окиснення ліпідів, а саме малоновим діальдегідом (МДА) в плазмі у пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ та їх ролі в розвитку та прогресуванні захворювання не проведено. Таким чином, моделювання прогресування НАСГ в поєднанні з ОЖ і патологією біліарного тракту, засноване на неінвазивних методах дослідження, є нагальною потребою.

Мета роботи – дослідити основні лабораторні фактори, які корелюють з прогресивним перебігом стеатогепатиту, та визначити оптимальні критерії оцінки ризику прогресування НАСГ у хворих з ОЖ і патологією біліарного тракту (БТ).

Матеріали і методи. Для створення математичних моделей прогнозування перебігу НАСГ у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією БТ були проаналізовані дані 100 хворих з коморбідним перебігом НАСГ. Основну групу склали дані 62 хворих з швидко прогресуючим перебігом стеатогепатиту, контрольну групу – 38 пацієнтів з повільним перебігом захворювання. Активність НАСГ оцінювалася по рівню аланінової амінотрансферази (АлАТ). Серед хворих було 40 чоловіків та 60 жінок. Середній вік пацієнтів – $(51,46 \pm 1,11)$ року.

Діагноз НАСГ та патології БТ встановлено на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників (ознаки цитолізу – гіпертрансаміназемія з переважним збільшенням вмісту

аланінамінотрансферази, підвищенням величини співвідношення аланінамінотрансфераза/ аспартатамінотрансфераза понад 1,0 і/або холестазу. Хворі, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем, в обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, автоімунних та спадкових захворювань печінки. Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле [9].

Активність аланінамінотрансферази (АлАТ) визначали за Райтманом і Френзелем, вміст тригліцеридів (ТГ) – з використанням наборів біотесту “Lachema”, рівень оксипроліну білковозв’язаного (ОПБ) досліджували за Осадчуком, малоновий діальдегід (МДА) в плазмі визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою [4].

Як математичний інструмент для моделювання використовували методи одно- і багатофакторного аналізу: кореляційний аналіз, ROC – аналіз, логістична регресія [1,5] за допомогою програм STATISTICA v.6.1® і MedCalc v.11.5.0 (free download).

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі моделювання за результатами кореляційного аналізу було відібрано 4 основних фактори, які прямо корелювали з прогресивним перебігом НАСГ – рівень АлАТ ($r_s=0,509$; $p<0,001$), ТГ ($r_s=0,555$; $p<0,001$), ОПБ ($r_s=0,477$; $p<0,001$), МДА плазми крові ($r_s=0,307$; $p<0,002$). Далі за допомогою ROC- і логіт-аналізу були визначені оптимальні критерії оцінки ризику швидкості прогресування НАСГ (табл. 1). Як свідчать дані табл. 1, критичним значенням, за яким істотно ($p<0,001$) збільшується відносний ризик прогресивного перебігу НАСГ визначено: рівень АлАТ у сироватці крові понад 1,03 ммоль/л (ВШ=12,9; 95% ДІ 4,33-38,4), ТГ понад 1,99 ммоль/л (ВШ=14,9; 95% ДІ 4,98-44,8), ОПБ понад 218,9 мкмоль/л (ВШ=14,6; 95% ДІ 5,35-39,7), МДА у плазмі крові понад 3,01

нмоль/мл (ВШ=4,9; 95% ДІ 2,04-11,9). При цьому, при досягненні визначених критичних рівнів лабораторних показників ризик швидкого прогресування стеатогепатиту перевищує 75%, досягаючи майже 90% імовірності при прогнозуванні за рівнем АлАТ (P=89,1%) або ТГ (P=89,6%). Водночас, при значеннях показників нижче граничного рівня, ризик перевищує 25% (Pмін. від 26,3 до 40%), що пояснюється дією інших факторів.

Таблиця 1 – Результати ROC- і логіт- аналізу оцінки ризику прогресивного перебігу стеатогепатиту у хворих з ожирінням і патологією біліарного тракту

Фактор ризику	ROC-аналіз				Логіт-аналіз	
	Точка розмежування	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ (95% ДІ), %	СП (95% ДІ), %	ВШ (95% ДІ)	Pмін./ Pмакс. (%)
АлАТ, ммоль/л	>1,03	0,803 * (0,711-0,875)	66,1 (53-77,7)	86,8 (71,9-95,6)	12,9 (4,33-38,4)	38,9/ 89,1
ТГ, ммоль/л	>1,99	0,83 * (0,742-0,898)	69,4 (56,3-80,4)	86,8 (71,9-95,6)	14,9 (4,98-44,8)	36,5/ 89,6
МДА, плазма, нмоль/мл	>3,01	0,682 * (0,582-0,772)	74,2 (61,5-84,5)	63,2 (46-78,2)	4,9 (2,04-11,9)	40,0/ 76,7
ОПБ, мкмоль/л	>218,9	0,784 * (0,690-0,860)	83,9 (72,3-92)	73,7 (56,9-86,6)	14,6 (5,35-39,7)	26,3/ 83,9

Примітки: 1. * – p<0,001;

2. ЧТ, СП – показники чутливості і специфічності з 95% довірчим інтервалом;

3. ВШ (95% ДІ) – відношення шансів з 95% довірчим інтервалом;

4. Pмін./ Pмакс. – імовірність ризику прогресивного перебігу стеатогепатиту при відсутності / наявності такого фактору ризику.

Розрахунок коефіцієнтів інформативності Кульбака (I) [1] для кожного фактору також підтвердив високу значущість для прогнозування рівнів ТГ у сироватці крові понад 1,99 ммоль/л (I=2,02) і АлАТ понад 1,03 ммоль/л (I=1,85). Підвищення вмісту ОПБ у крові понад 218,9 мкмоль/л, як прогностична ознака для оцінки ризику швидкого перебігу НАСГ, має

третє рангове місце ($I=1,44$), а інформативність збільшення рівня МДА у плазмі крові понад 3,01 нмоль/мл є найнижчою ($I=0,56$).

Розраховані за допомогою ROC-аналізу параметри ефективності (операційні характеристики) методу прогнозування ризику прогресивного перебігу стеатогепатиту за окремими лабораторними показниками показали високу специфічність оцінки за рівнями АлАТ і ТГ (86,8%), але помірну чутливість (66,1% і 69,4%). Прогнозування за рівнем ОПБ >218,9 мкмоль/л, навпаки, забезпечувало хорошу чутливість критерію (83,9%), але помірну специфічність (73,7%). Тобто оцінка ризику швидкості прогресування НАСГ за окремими факторами (предикторами) не забезпечує хороші показники ефективності (точності) прогнозу, що вимагає використовувати комбінації декількох факторів. Подібне об'єднання продуктивно ще й тому, що в цьому випадку загальна інформативність буде більше, ніж проста адитивна сума інформативних окремих предикторів, що обумовлено їхньою взаємопов'язаністю між собою. І в такому випадку спостерігається мультиплікативний ефект взаємодії, коли вплив одного предиктора посилюється іншим.

На рис. 1 представлено розраховані імовірності ризику і операційні характеристики прогнозу прогресивного перебігу стеатогепатиту при наявності того чи іншого фактору ризику або їх комбінацій, значення яких задовольняють критичним рівням, визначеним за допомогою ROC-аналізу (табл. 1).

Встановлено, що найбільший прогностичний потенціал для оцінки ризику прогресивного перебігу НАСГ мають 3-х або 4-х варіантні моделі, що обов'язково включають наявність підвищеного рівня АлАТ у сироватці крові понад 1,03 ммоль/л і ТГ понад 1,99 ммоль/л. Врахування разом з цими факторами рівня ОПБ, що перевищує 218,9 мкмоль/л, вказує на дуже високий ризик швидкого перебігу НАСГ ($R_{\text{макс.}}=100\%$, $R_{\text{мін.}}=1,1\%$) з точністю прогнозу 89% (95% ДІ 81,2-94,4%). При аналізі за

рівнем МДА у плазмі крові понад 3,01 нмоль/мл – $R_{\text{макс.}}=99,7\%$, $R_{\text{мін.}}=4,3\%$, а точність прогнозу – 85% (95% ДІ 76,5-91,4%). Прогнозування за критичними рівнями усіх 4 факторів ризик швидкого прогресування стеатогепатиту досягає 100%, чутливість – 93,5% (95% ДІ 84,3-98,2%), специфічність – 89,5% (95% ДІ 75,2-97,1%), точність прогнозу – 92% (95% ДІ 84,8-96,5%). При значеннях цих показників нижче граничного рівня, ризик не перевищує 0,4% (рис.1).

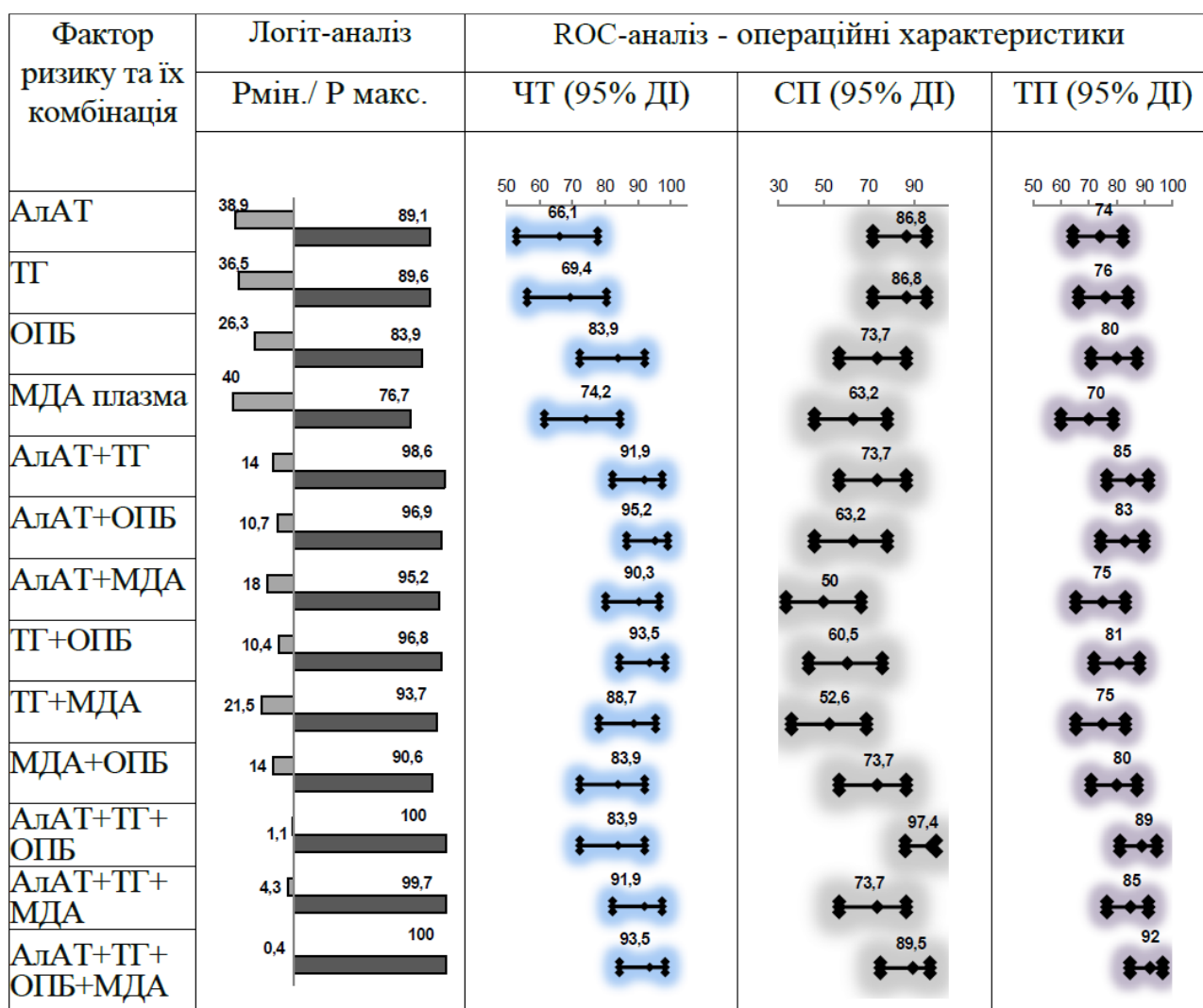


Рисунок 1 – Показники ефективності прогнозування ризику прогресивного перебігу стеатогепатиту за комбінацією факторів: $R_{\text{мін.}}$ / $R_{\text{макс.}}$ – імовірність ризику при відсутності / наявності фактору ризику;

ЧТ, СП, ТП – показники чутливості, специфічності і точності прогнозу з 95% довірчим інтервалом.

Слід відзначити, що вищенаведені моделі прогнозування швидкості перебігу НАСГ у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією біліарного тракту побудовані на критичних значеннях 4 лабораторних показників (табл. 1). Для можливості прогнозування ступеня перебігу НАСГ за фактичними значеннями рівнів АлАТ, ТГ, ОПБ і МДА плазми крові у конкретного пацієнта нами запропонований алгоритм, заснований на результатах дискримінантного аналізу.

Дискримінантні функції показників розраховували за формулами:

$$G1 = [\text{АлАТ} \times 1,66 + \text{ТГ} \times 2,081 + \text{ОПБ} \times 0,0056 + \text{МДА плазми} \times 1,488] - 6,427$$

$$G2 = [\text{АлАТ} \times 3,0 + \text{ТГ} \times 3,507 + \text{ОПБ} \times 0,0107 + \text{МДА плазми} \times 1,774] - 13,662$$

де: G1 - дискримінантна функція, характерна для повільного перебігу НАСГ; G2 - дискримінантна функція, характерна для швидкого перебігу НАСГ.

Результат захворювання визначали за співвідношенням значень G1 та G2.

$$K = \frac{G1}{G2}$$

При $K \geq 1$ прогнозували повільний перебіг, при $K < 1$ прогнозували прогресування НАСГ. Алгоритм прогнозування наступний: на діагностичному етапі обстеження хворого з НАСГ проводили дослідження рівнів АлАТ, МДА плазми крові, ОПБ, ТГ. Обчислювали дискримінантні функції шляхом множення значення кожного з отриманих показників на відповідний класифікаційний коефіцієнт, знаходили алгебраїчну суму отриманих добутків і констант, окремо для кожного результату. Знаходили співвідношення значень дискримінантних функцій (K). При $K \geq 1$ робили висновок про повільний перебіг, при $K < 1$ прогнозували прогресування НАСГ.

Оцінка показників точності методу прогнозування перебігу НАСГ за побудованою моделлю, під якою розуміють відносну частоту правильно класифікованих пацієнтів у вибірці, наведена у таблиці 2.

Таблиця 2 – Матриця класифікації випадків прогресування НАСГ за дискримінантними моделями

Вихідна класифікація	Кількість правильно класифікованих випадків, %	Класифікація по моделі	
		1 (G1)	2 (G2)
1 (G1)	86,8	33	5
2 (G2)	90,3	6	56
В цілому	89,0	39	61

Як видно із таблиці 2, частота правильного прогнозування перебігу НАСГ за запропонованим алгоритмом для усіх пацієнтів склала 89%. Тобто точність методу становила 89% (95% ДІ 81,2-94,4%), чутливість – 90,3% (95% ДІ 80,1-96,4%), специфічність – 86,8% (95% ДІ 71,9-95,6%), валідність – 83,6%.

Висновки.

1. Комплексне визначення та відбір за допомогою кореляційного аналізу показників АлАТ, ТГ, ОПБ, МДА у плазмі крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, представляє цінну нову інформацію для уточнення механізмів прогресування НАСГ за умов коморбідного перебігу.

2. Прогнозування ризику прогресивного перебігу НАСГ за критичними значеннями показників АлАТ, ТГ, ОПБ та МДА плазми крові забезпечує точність прогнозу на рівні 70-80% за однофакторними моделями і 92% (95% ДІ 84,8-96,5%) – при одночасному врахуванні даних усіх 4 показників.

3. Розроблена дискримінантна модель дозволяє прогнозувати перебіг НАСГ у хворих з ОЖ і патологією БТ за фактичними значеннями

показників АлАТ, ТГ, ОПБ та МДА плазми крові з точністю 89% (95% ДІ 81,2-94,4%), чутливістю – 90,3% (95% ДІ 80,1-96,4%), специфічністю – 86,8% (95% ДІ 71,9-95,6%), валідністю – 83,6%.

4. Прогнозування перебігу НАСГ у хворих з ОЖ і патологією БТ на початку захворювання або у динаміці спостереження за побудованими математичними моделями, заснованими на використанні критичних або фактичних значень визначених лабораторних показників, суттєво підвищує обґрунтованість висновків і дозволяє спрямувати лікувальні заходи на попередження несприятливого перебігу захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Визначення лабораторних показників для створення математичних моделей прогнозування трансформації неалкогольного стеатозу у неалкогольний стеатогепатит у хворих на НАЖХП у поєднанні з ОЖ і супутньою патологією біліарного тракту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hubler E.V. Informatyka v patolohyy, klynycheskoy medytsyne u pediatriy / E.V. Hubler. – L.: Medytsyna, 1990. – 175 s.
2. Diahnostycheskaya znachimost' syivorotochnykh markerov fibroza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni / E. V. Vinnitskaya V. N. Drozdov Yu. M. Yunusova [y dr.] // Terapevticheskiy arkhiv. – 2013. – No.2. – S.27-31.
3. Insulinorezistentnost', aterohennyi narusheniya i fibroz pecheni u bolnykh s metabolycheskim syndromom / L.V. Chesnokova, Y.M.Petrov, Y.A.Troshyna // Ozhyrenye i metabolizm. – 2014. – No.2. – S. 17-23.
4. Kamyishnikov V.S. Klynyko-laboratornaya dyahnostyka zabolevanyu pecheny / V.S. Kamyishnikov // Moskva: MEDpress-inform. – 2-e yzd. – 2014. – 96s.
5. Rebrova O. Yu. Statystycheskiy analiz meditsynskiykh dannykh. Primenenie paketa prykladnykh prohramm STATISTICA / O. Yu. Rebrova. – M. : Media Sfera, 2002. – 312 s.

6. Filippova O.Yu. Porushennya oksydatyvnoho metabolizmu ta aktyvnosti fermentatyvnykh antyoksydantiv u patsiyentiv z nealkohol'nym steatohepatytom v poyednanni z ozhyrinnyam i patolohiyeyu biliarnoho traktu / O.Yu. Filippova // Ukrayins'kyu terapevtychnyy zhurnal. – 2016. – No.3. – S.19-26.
7. Dietrich P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2014. – Vol.28(4). – P.637-653.
8. Novel Algorithm for Non-Invasive Assessment of Fibrosis in NAFLD / J.P. Sowa, D. Heider, L.P. Bechmann, G. Gerken // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(4). – e62439.
9. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – 30p.
10. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi [et. al.] // J. Hepatol. – 2009. – V. 51. – P.371–379.

Реферати

КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И ПАТОЛОГИЕЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

А.Ю. Филиппова, И.А. Губарь

Цель работы – исследовать основные лабораторные факторы, которые коррелируют с прогрессивным течением стеатогепатита и определить оптимальные критерии оценки риска прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у больных с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ).

Материалы и методы. Для создания математических моделей прогнозирования течения неалкогольной жировой болезни печени были проанализированы данные 100 больных с НАСГ в сочетании с ОЖ и

патологией БТ. Основную группу составили данные 62 больных с быстро прогрессирующим течением стеатогепатита, контрольную группу - 38 пациентов с медленным течением заболевания. Определяли активность аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), триглицеридов (ТГ), уровень оксипролина белковосвязанного (ОПБ), малоновый диальдегид (МДА) в плазме.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам корреляционного анализа было отобрано 4 основных фактора, которые прямо коррелировали с прогрессивным течением НАСГ - уровень АлАТ ($r_s = 0,509$; $p < 0,001$), ТГ ($r_s = 0,555$; $p < 0,001$), ОПБ ($r_s = 0,477$; $p < 0,001$), МДА плазмы ($r_s = 0,307$; $p < 0,002$). С помощью ROC- и логит-анализа определены оптимальные критерии оценки риска скорости прогрессирования НАСГ у больных с ОЖ и патологией БТ. Критическим значением, по которому существенно ($p < 0,001$) увеличивается относительный риск прогрессивного течения НАСГ определено: уровень АлАТ в сыворотке крови более 1,03 ммоль / л (ОШ = 12,9; 95% ДИ 4,33-38,4), ТГ более 1,99 ммоль/л (ОШ = 14,9; 95% ДИ 4,98-44,8), ОПБ более 218,9 мкмоль/л (ОШ = 14,6; 95% ДИ 5,35-39 7), МДА в плазме крови более 3,01 нмоль/мл (ОШ = 4,9; 95% ДИ 2,04-11,9).

Выводы. Прогнозирование течения НАСГ у больных с ОЖ и патологией БТ в начале заболевания или в динамике наблюдения с помощью построенных математических моделей, основанных на использовании критических или фактических значений выделенных лабораторных показателей, существенно повышает обоснованность выводов (точность прогноза от 89% до 92%) и позволяет направлять лечебные мероприятия на предупреждение неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, билиарный тракт, математическое моделирование

CRITERIA FOR THE PREDICTING THE DISEASE OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH OBESITY AND PATHOLOGY OF THE BILIARY TRACT

A.Yu. Filippova, Gubar I.A.

Objective – to investigate the main laboratory factors that correlate with the progredient course of steatohepatitis and determine the optimal criteria for assessing the risk of progression of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT).

Materials and methods. To create mathematical models for predicting the course of nonalcoholic fatty liver disease, the data of 100 patients with NASH in combination with OB and pathology of BT were analyzed. The main group consisted of 62 patients with rapidly progressive course of steatohepatitis, control group - 38 patients with a slow course of the disease. The activity of alanine aminotransferase (ALT), triglycerides (TG), oxypoline protein-bound (OPB), malonic dialdehyde (MDA) in plasma was determined.

Results and discussion. Based on the results of the correlation analysis, 4 main factors were selected that directly correlated with the progredient course of NASH-the ALT level ($r_s = 0.509$, $p < 0.001$), TG ($r_s = 0.555$, $p < 0.001$), OPB ($r_s = 0.477$, $p < 0.001$), MDA of the plasma ($r_s = 0.307$, $p < 0.002$). With the help of ROC- and logit-analysis, optimal criteria for assessing the risk of the progression rate of NASH in patients with OB and pathology of BT were determined. The critical value by which the progression`s relative risk of NASH is significantly increased ($p < 0.001$) was defined: the serum ALT level is more than 1.03 mmol /l (OR = 12.9, 95% CI 4.33-38.4), TG more than 1.99 mmol/l (OR = 14.9; 95% CI 4.98-44.8), OPB more than 218.9 μ mol/l (OR = 14.6; 95% CI 5,35-39 7), MDA of the blood plasma more than 3.01 nmol/ml (OR = 4.9; 95% CI 2.04-11.9).

Conclusions. Predicting the course of NASH in patients with OB and pathology of BT at the onset of the disease or while dynamic observation by

constructed mathematical models based on using the critical or actual values of the allocated laboratory indicators substantially raises the validity of the conclusions (prediction accuracy from 89% to 92%). It allows to direct therapeutic measures for preventing the unfavorable course of the disease.

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

