

## ПРОГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ФОРМУВАННЯ ГЕПАТОПАТІЇ У ПІДЛІТКІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Лариса А. Страшок<sup>1,2</sup>, Світлана І. Турчина<sup>1</sup>, Ганна В. Косовцова<sup>1</sup>, Марина Ю. Ісакова<sup>1,2</sup>, Алла В. Єщенко<sup>1,2</sup>, Маргарита А. Хоменко<sup>3</sup>

1 – ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна

2 – Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

3 – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

### Резюме

**Вступ.** Захворюваність на цукровий діабет у світі серед дитячої популяції невпинно збільшується. Основним вражаючим фактором при цукровому діабеті 1 типу (ЦД1) є гіперглікемія, яка впливає на формування таких ускладнень з боку печінки, як глікогенова гепатопатія та неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП).

**Метою дослідження** є визначення прогностичних ознак формування гепатопатії у підлітків з ЦД1.

**Матеріали та методи.** Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження: глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), аспаратамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), загальний білірубін і його фракції, ліпідограма. За результатами УЗД гепатобілярної системи дівчат і хлопців з ЦД1 поділено на групи з урахуванням розміру печінки. У дослідження включено 87 дівчат і 86 хлопців віком 8-18 років. Застосовано методи математичної статистики, системно-інформаційний аналіз, методика неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосуванням інформаційної міри Кульбака.

**Результати.** Під час комплексного обстеження підлітків із ЦД1 встановлено, що 70 % пацієнтів мали порушення травної системи у вигляді больового та диспепсичного синдромів. У 88 % хлопців і 68 % дівчат виявлено при пальпації та УЗД збільшення печінки ( $\chi^2 < 0,05$ ). У всіх підлітків з ЦД1 визначалась атерогенна спрямованість ліпідограми. У дівчат за рівнем  $\beta$ -ліпопротеїдів і коефіцієнту атерогенності різниця досягнула статистичної значущості у порівнянні з хлопцями. У більшості підлітків вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності був в межах нормальних показників, але частота його зниження у хлопців зі збільшенням печінки була більшою у порівнянні з дівчатами зі збільшенням печінки (відповідно – 32 % та 24 %,  $\chi^2 < 0,05$ ). Активність АЛТ достовірно перевищувала верхню межу норми лише у групі дівчат зі збільшенням печінки. Збільшення активності АЛТ у дівчат зі збільшеною печінкою виявлялася у 1,5 рази частіше, ніж у хлопців аналогічної групи (відповідно 68 % та 43 %,  $\chi^2 < 0,05$ ).

**Висновки.** У хлопців з ЦД1 значущими інформативними прогностичними чинниками щодо формування гепатопатії є тривалість захворювання, підвищення рівнів HbA<sub>1c</sub>, атерогенних фракцій ліпопротеїдів, активності АЛТ. У дівчат з ЦД1 найбільш значущим прогностичним чинником виявилось підвищення активності АЛТ; загальна інформативність показників ліпідограми у дівчат була втричі нижчою у порівнянні з хлопцями. Менш вагомими щодо формування гепатопатії у дівчат виявились тривалість захворювання і ступінь компенсації.

**Ключові слова:** підлітки, цукровий діабет 1 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, глікогенова гепатопатія, ліпідограма, аспаратамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза

### ВСТУП

Захворюваність на цукровий діабет у світі, в тому числі серед дитячої популяції, невпинно збільшується.

В останні роки звертає на себе увагу той факт, що вікова структура цукрового діабету 1 типу змінилася за рахунок його «помолодшання». Зокрема, в Україні налічується понад 10 тисяч дітей віком до 18 років,

у яких діагностовано цукровий діабет 1 типу (ЦД1) [8, 3]. Значний прогрес у сучасному лікуванні ЦД1, що відмічений на тлі використання нових технологій та засобів індивідуального моніторингу, дозволив дещо змінити перебіг захворювання, але хвороба залишається хронічною. Звісно, що основним вражаючим фактором є гіперглікемія, а також її варіабельність та час перебування в стані гіперглікемії, які впливають на зміни як в системі гормонального гомеостазу так і в формуванні ускладнень ЦД1 та соматостативний розвиток дитини.

У 1885 р. (Pepper W, Starr L) вперше були описані асоціації між жировою дегенерацією печінки і цукровим діабетом та ожирінням. Але якщо патологія печінки при цукровому діабеті 2-го типу, що представлена неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) добре вивчена, стан печінки при ЦД1 залишається у тіні інших органів-мішеней. При ЦД1 найчастіше патологію печінки розглядають як компонент синдрому Р. Маугіас (1930 р.), при якому виявляється ураження печінки – глікогеноз та відбувається затримка фізичного та статевого дозрівання. Але сьогодні на фоні застосування сучасних технологій інсулінотерапії всі компоненти синдрому проявляються досить рідко [5, 7, 10]. На відміну від НАЖХП, глікогенова гепатопатія – повністю зворотній стан за умови проведення адекватної інсулінотерапії. Редукція клінічної симптоматики та лабораторних показників, як правило, спостерігається протягом декількох днів після нормалізації глікемії [12, 13]. Диференціювати глікогенову гепатопатію доводиться насамперед з НАЖХП. Якщо для першої типові амінотрансферази «спалахи», друга характеризується персистуючим, як правило, незначним або помірним цитолізом. Крім того, навіть рецидиви глікогенової гепатопатії не призводять до фіброзу і тим більше до цирозу печінки, на відміну від НАЖХП. Обмежені відомості щодо гепатопатії при ЦД1 визначили напрямок нашого дослідження.

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити прогностичні ознаки формування гепатопатії у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 87 дівчат (50,3 %) і 86 хлопців (49,7 %) віком від 8 до 18 років, які хворіють на ЦД1 і перебували в ендокринологічному відділенні ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (ДУ «ІОЗДП НАМН»). Критерієм включення в дослідження була тривалість ЦД1 більше одного року (від 1 до 16 років). Батьки та пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клініко-анамнестичне та лабораторно-інструментальне обстеження хворих проводили відповідно до Стандартів медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей», затверджених Наказом МОЗ України № 413 від 28.02.2023 р. [2] та Протоколам надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. – К., 2006. – 88 с. із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 55 від 03.02.2009 р., № 864 від 07.10.2013 р. [1].

Стан вуглеводного обміну аналізувався згідно з рівнем глікемії протягом доби та показниками глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Оптимальний глікемічний контроль (ГК) визначали в разі показників HbA1c менше 7,0 %, субоптимальний – HbA1c 7,0-9,0 %, та з ГК з високим ризиком при HbA1c > 9,0 % [6].

Біохімічне дослідження крові проведено уніфікованими методами. Визначення рівня аспартамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), лужної фосфатази (ЛФ) проводили за допомогою стандартного набору фірми «СпайнЛаб» (Україна) на спектрофотометрі «SOLAR PV 1251С» (верхня межа норми АЛТ для хлопців за рекомендаціями NASPGHAN, 2017 дорівнює 26 О/л, а для дівчат 22 О/л [15]), загального білірубину і його фракцій, загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) в сироватці крові – на напівавтоматичному фотометрі «Cormay Multi», за допомогою стандартних наборів фірми «СпайнЛаб» (Україна). Рівень β-ліпопротеїдів в сироватці крові, що являє собою сумарну кількість холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) визначався турбідиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла. Рівні ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ, коефіцієнту атерогенності (КА, Од) розраховували за наступними формулами: ХСЛПНЩ = ЗХ-ХСЛПВЩ – (ТГ / 2,2); ХСЛПДНЩ = ТГ / 2,29; КА = (ЗХ-ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ.

Вивчення стану гепатобіліарної системи передбачало проведення ультразвукового дослідження (УЗД) за загальноприйнятою методикою на апараті «SLE – 101 РС» MEDELCOM. За результатами УЗД дівчата та хлопці із ЦД1 поділено на групи з урахуванням розміру печінки: нормальний розмір та збільшений.

У групах досліджень розраховували середню величину (М), середню помилку показників (m), референтний інтервал для значень досліджуваних показників контрольної групи (М ± m за p < 0,05). Для визначення достовірності відмінностей показників

використовували параметричні та непараметричні критерії: Стьюдента, Уїлкоксона–Манна–Уїгні. Для порівняння частотних показників незалежних груп застосовувався критерій Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Для визначення значущих прогностичних клініко-анамнестичних та гормонально-метаболічних ознак щодо формування порушень функціонального стану гепатобіліарної системи використовувались системно-інформаційний аналіз, методика неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосуванням інформаційної міри Кульбака. Якщо величина загальної інформативності ознаки –  $I_j < 0,3$ , результат вважався статистично недостовірним. Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилися з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0.

Комплекс досліджень був проведений відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статуту Української асоціації з біоетики та нормам GCP (1992 р.), GLP (2002 р.), принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, схвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під час комплексного обстеження підлітків із ЦД1 встановлено, що майже 70 % пацієнтів мали ознаки порушень травної системи у вигляді больового та диспепсичного синдромів. Характер больового та диспепсичного синдромів не мали статистично значущих розбіжностей залежно від статі, але частіше зустрічались у підлітків з ГК високого ризику. У більшості підлітків було виявлено болючість при пальпації у правому підребер'ї. У 88 % хлопців з ЦД1 при глибокій пальпації було виявлено збільшення печінки, що стосується дівчат, то пальпаторне збільшення печінки було виявлено у 68 % хворих,  $\chi^2 < 0,05$ . Ці дані співпадають з результатами УЗД обстеження. Підвищена ехогенність паренхіми печінки визначалась у 66 % хлопців та у 76 % дівчат ( $\chi^2 > 0,05$ ), а зниження звукопровідності у 52 % хлопців та у 62 % дівчат ( $\chi^2 > 0,05$ ).

Індивідуальний аналіз сомато-статевого розвитку визначив у більшості підлітків з ЦД1 відповідний віку та статі гармонійний фізичний розвиток (хлопці – 60 (70 %), дівчата – 62 (71 %)). Надлишкову масу тіла або ожиріння мали 11 (13 %) хлопчиків та 15 (17 %) дівчат. Низька маса тіла була у 15 (17 %) хлопчиків та 10 (11 %) дівчат. Затримка статевого розвитку визначалась у 2 (2 %) хлопчиків та у 4 (5 %) дівчат.

При співставленні характеру сомато-статевого розвитку із станом печінки було встановлено, що за умов гармонійного фізичного розвитку збільшен-

ня розмірів печінки як за фізикальними, так і за даними УЗД виявлялось у 83 % хлопчиків та у 60 % дівчат,  $\chi^2 < 0,05$ . Дисгармонійний фізичний розвиток, як з підвищенням маси тіла так і зі зниженням маси тіла, супроводжувався збільшенням печінки у 82-90 % підлітків із ЦД1, незалежно від статі. «Класичний» синдром Моріака було діагностовано у 2 хлопчиків та у 2 дівчат.

Ультразвукове дослідження у динаміці, що охопило 40 % пацієнтів, у половини з них не виявило позитивної динаміки стосовно розмірів та ехогенності паренхіми печінки, навіть у випадках, коли ГК був оптимальним. Ми схильні розцінювати це, як можливе формування стеатозу на тлі глікогенової гепатопатії у підлітків з ЦД1. У нашому дослідженні також встановлено, що ознаки гепатопатії у підлітків з ЦД1 виявляються значно частіше, ніж згідно літературних джерел [4, 11]. Припускаємо, що за останній рік спостереження склалась ціла низка несприятливих чинників, які заважали досягненню стану компенсації ЦД1. Це і тривалий психоемоційний стрес, обумовлений військовими діями в Україні, а також і такі соціальні фактори як перебування на окупованих територіях, переїзд в межах України, вимушена еміграція в інші країни, неможливість своєчасної та адекватної медичної допомоги, похибки в самоконтролі психологічного, технічного та економічного характеру. Ці обставини накладалися на фізіологічні чинники – підлітковий вік, якому притаманний нестабільний перебіг хвороби.

Аналіз результатів біохімічного дослідження виявив атерогенну спрямованість ліпідограми у всіх підлітків, хворих на ЦД1. Треба відмітити, що за всіма параметрами ліпідного профілю у дівчат показники були дещо вищими у порівнянні з хлопчиками, а за рівнем  $\beta$ -ліпопротеїдів і показника КА ця різниця досягнула статистичної значущості (відповідно  $\beta$ -ліпопротеїди –  $7,79 \pm 0,23$  г/л та  $9,03 \pm 0,31$  г/л,  $p < 0,03$ ; КА –  $1,71 \pm 0,07$  та  $1,94 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ). У більшості підлітків вміст ХСЛПВЩ був в межах нормальних показників, але частота його зниження у хлопців з збільшенням печінки була більшою у порівнянні з дівчатами зі збільшенням печінки (відповідно – 32 % та 24 %,  $\chi^2 < 0,05$ ).

Активність АЛТ достовірно перевищувала верхню границю норми лише в групі дівчат зі збільшенням печінки, на відміну від групи дівчат, що не мали збільшення печінки. Активність АЛТ у хлопців мала лише тенденцію до підвищення. Збільшення активності АЛТ у дівчат зі збільшеною печінкою виявлялася у 1,5 частіше, ніж у хлопців аналогічної групи (відповідно 68 % та 43 %,  $\chi^2 < 0,05$ ).

При динамічному спостереженні тільки у половини хворих на тлі компенсації ЦД1 відбулось зни-

ження активності АЛТ. У решти хворих зберігалась досить висока активність АЛТ на фоні стабільного збільшення розмірів печінки та підвищення ехогенності її паренхіми за даними УЗД.

Співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітиса) зберігався в межах норми у всіх групах обстежених, але у кожного п'ятого підлітка з ЦД1 незалежно від статі та розмірів печінки він дорівнював або був вище за 1,3. Це вважається маркером формування фібротичних змін у печінці [5, 14], тому всім хворим з ЦД1 при наявності підвищеного коефіцієнту де Рітиса, необхідно проводити ретельне вивчення морфофункціонального стану печінки.

На підставі проведеного дослідження було визначено найбільш інформативні ознаки щодо формування гепатопатії у підлітків з ЦД1 та розраховано їх ПК (табл. 1 і 2). Відповідно результатам медико-

статистичної процедури прогнозування щодо формування гепатопатії у хлопців з ЦД1 найбільш значущими інформативними прогностичними чинниками є тривалість захворювання, підвищення рівню HbA<sub>1c</sub>, підвищення рівню атерогенних фракцій ліпопротеїдів та активності АЛТ. За структурою та рівнем прогностичної інформативності щодо формування гепатопатії у дівчат з ЦД1 значущі несприятливі фактори були дещо іншими. Найбільш вагомим у дівчат виявився показник підвищення активності АЛТ, який за загальною інформативністю перевищував такий у порівнянні з хлопцями майже в три рази. Натомість загальна інформативність показників ліпідограми у дівчат, склала 1,24, що є в 5 разів нижчою, ніж у юнаків. Менш вагомими щодо формування гепатопатії у дівчат виявились такі ознаки як тривалість захворювання та ступінь компенсації.

Таблиця 1

### Прогностичні коефіцієнти та їх інформативність щодо формування гепатопатії у хлопців з ЦД1

Хлопці	ПК	I	Загальна I
Тривалість до 5 р.	-4,3	0,95	2,5
Тривалість 5-10 р.	0,21	0	
Тривалість > 10 р.	7,24	1,56	
↑ХС, ммоль/л	3,42	0,82	2,5
нема	-6,99	1,68	
HbA <sub>1c</sub> до 7,0 %	-4,44	0,71	1,53
HbA <sub>1c</sub> (7,0-9 %)	0,41	0,01	
HbA <sub>1c</sub> (>9 %)	5,8	0,81	
↑ХСЛПДНЩ, ммоль/л	2,79	0,5	1,22
нема	-3,98	0,72	
↑ХСЛПНЩ, ммоль/л	-0,51	0,03	1,14
нема	20,41	1,11	
↑КА	3,29	0,56	1,05
нема	-2,89	0,49	
↑ТГ, ммоль/л	-2,2	0,34	0,93
нема	3,82		
↑АЛТ, Од/л	3,32	0,38	0,56

Таблиця 2

### Прогностичні коефіцієнти та їх інформативність щодо формування гепатопатії у дівчат з ЦД1

Дівчата	ПК	I	Загальна I
↑АЛТ, Од/л	4,35	0,93	1,73
нема	-3,7	0,8	
↑ТГ, ммоль/л	3,08	0,51	0,98
нема	-2,88	0,48	
HbA <sub>1c</sub> до 7,0 %	-3,59	0,32	0,81
HbA <sub>1c</sub> (7,0-9 %)	-0,81	0,03	
HbA <sub>1c</sub> (>9 %)	3,5	0,45	
↑АСТ Од/л	19,03	0,75	0,76
нема	-0,36	0,01	
є спадковість з ЦД	-2,24	0,26	0,47
нема	1,86	0,21	
Тривалість до 5 р	-2,36	0,21	0,45
Тривалість 5-10 р	0,29	0	
Тривалість > 10 р	3,16	0,24	
↑β-ліпопротеїди, г/л	0,27	0,01	0,26

Таким чином, можна припустити, що механізм формування гепатопатії при ЦД1 в підлітковому віці залежить від статі. За нашими даними у хлопців патологія печінки формується за умов тривалого, погано компенсованого перебігу захворювання, що призводить до значних проатерогенних змін ліпідного профілю, які, в свою чергу, сприяють жировій інфільтрації печінки, яка є основою формування НАЖХП. Наші результати співпадають з даними досліджень, в яких доведено, що саме метаболічні порушення сприяють виникненню НАЖХП у чоловіків в молодому віці. Натомість, у дівчат, за нашими результатами, у генезі гепатопатії на перше місце виступають процеси цитолізу, які включаються вже при більш тривалому терміні захворювання (більше 10 років). Можливо це зумовлено тим, що у молодих жінок, на відміну від молодих чоловіків, жирні кислоти більшою мірою використовуються для виробництва кетонів тіл, а не для формування ХСЛПНЩ, що призводить до їхнього захисту від таких дизметаболічних станів, як НАЖХП.

### ВИСНОВКИ

1. За результатами пальпації та УЗД при ЦД1 збільшення розмірів печінки достовірно частіше визначалось у хлопців у порівнянні з дівчатами (відповідно 88 % та 68 %,  $\chi^2 < 0,05$ ).
2. При нормальному фізичному розвитку збільшення розмірів печінки достовірно частіше визначається у хлопців з ЦД1 у порівнянні з дівчатами (відповідно 83 % та 60 %,  $\chi^2 < 0,05$ ). У підлітків з дисгармонійним фізичним розвитком, незалежно від статі, майже у 90 % виявлялась гепатопатія.
3. У хлопців з ЦД1 значущими інформативними прогностичними чинниками щодо формування гепатопатії є тривалість захворювання, підвищення

рівнів  $\text{HbA}_{1c}$ , атерогенних фракцій ліпопротеїдів та активності АЛТ.

4. Найбільш вагомим прогностичним чинником щодо формування гепатопатії у дівчат з ЦД1 виявився показник підвищення активності АЛТ, загальна інформативність показників ліпідограми у дівчат склала лише 1,24. Менш вагомими щодо формування гепатопатії у дівчат виявились такі ознаки як тривалість захворювання та ступінь компенсації.

Таким чином, проведені дослідження виявили статеві особливості щодо формування гепатопатії при ЦД1 у підлітковому віці. Розбіжності у механізмах формування патології печінки при ЦД1 можуть бути підґрунтям для призначення пацієнторієнтованих терапевтичних, профілактичних та реабілітаційних заходів.

### ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Стаття є частиною науково-дослідної роботи, яка фінансується Національною академією медичних наук України за рахунок державного бюджету та має назву: «Визначити особливості функціонального стану гіпофізарно-гонадної, гіпофізарно-тиреоїдної систем та системи «СТГ-ІФР-1» у підлітків, хворих на ЦД1 типу, із фізіологічним та патологічним перебігом пубертату» (номер державної реєстрації 0120U104920).

### ВНЕСОК АВТОРІВ У ПІДГОТОВКУ СТАТТІ

Страшок Л. А., Турчіна С. І. – концепція та дизайн.

Косовцова Г. В., Єщенко А. В., Хоменко М. А. – збір та обробка матеріалів.

Страшок Л. А., Ісакова М. Ю – аналіз отриманих даних, написання тексту.

### ЛІТЕРАТУРА

1. МОЗ України. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 254 від 27.04.2006 р. із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я України № 55 від 03.02.2009 р., № 864 від 07.10.2013 р.
2. МОЗ України. Стандарт медичної допомоги «Цукровий діабет у дітей». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 413 від 28.02.2023 р.
3. Зелінська Н. Б., Руденко Н. Г., Глоба Є. В та ін. Хвороби ендокринної системи у дітей в Україні та надання спеціалізованої допомоги педіатричним пацієнтам у 2020 році. Український журнал дитячої ендокринології. 2021. № 2. С. 4-14. <https://doi.org/10.30978/ujpe2021-2-4>.
4. Al-Hussaini A. A., Sulaiman N. M., Alzahrani M. D., Alenizi et al. Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. BMC pediatrics. 2012. Vol. 12. P. 160. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-160>.
5. Cusi K., Sanyal A. J., Zhang S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. Diabetes, obesity & metabolism. 2017. Vol. 19(11). P. 1630-1634. <https://doi.org/10.1111/dom.12973>.

6. DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018. Vol. 19. Suppl 27. P. 105-114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>.
7. Elzubeir A., Alam S., Sington J. Image of the month: Mauriac variant: a rare complication of poorly controlled diabetes. *Clinical medicine (London, England)*. 2021. Vol. 21(1). P. 76-77. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0826>.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium, 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
9. Irani N. R., Venugopal K., Kontorinis N. et al. Glycogenic hepatopathy is an under-recognised cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Internal medicine journal*. 2015. Vol. 45(7). P. 777-779. <https://doi.org/10.1111/imj.12807>.
10. Julián M. T., Alonso N., Ojanguren I. et al. Hepatic glycogenosis: An underdiagnosed complication of diabetes mellitus? *World journal of diabetes*. 2015. Vol. 6(2). P. 321-325. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.321>.
11. Khoury J., Zohar Y., Shehadeh N. et al. Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2018. Vol. 17(2). P. 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.02.006>.
12. Regnell S. E., Lernmark Å. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. The review of diabetic studies: RDS. 2011. Vol. 8(4). P. 454-467. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.454>.
13. Stadler M., Bollow E., Fritsch M. et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017. Vol. 19(8). P. 1171-1178. <https://doi.org/10.1111/dom.12929>.
14. Tilg H., Moschen A. R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2017. Vol. 14(1). P. 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>.
15. Vós M. B., Abrams S. H., Barlow S. E. et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017. Vol. 64(2). P. 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>.

## REFERENCES

1. MOZ Ukrainy (2006). Protokol nadання медичної допомоги дітям за спеціалістичу «Дітиача ендокринологія». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 254 vid 27.04.2006 iz zminy, vneseny zghidno z Nakazamy Ministerstva okhorony zdorovia № 55 vid 03.02.2009, № 864 vid 07.10.2013. [Ministry of Health of Ukraine (2006). Protocol for the provision of medical care to children in the specialty of pediatric endocrinology. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 254 of 27.04.2006, as amended by the Orders of the Ministry of Health № 55 of 03.02.2009, № 864 of 07.10.2013].
2. MOZ Ukrainy (2023). Standart medичної допомоги «Tsukrovyy diabet u ditei». Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 413 vid 28.02.2023. [Ministry of Health of Ukraine (2023). Standard of medical care «Diabetes mellitus in children». Order of the Ministry of Health of Ukraine № 413 of 28.02.2023].
3. Zelinska, N. B., Rudenko, N. G., Globa, E. V., Rudenko, O. V., Grishchenko, K.V., & Kavetska, Y. S. (2021). Khvoroby endokrynnoi systemy u ditei v Ukraini ta nadання spetsializovanoi dopomohy pediatrichnym patsientam u 2020 rotsi [Diseases of the endocrine system in children in Ukraine and the provision of specialized care to pediatric patients in 2020]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*, 2, 4-14. <https://doi.org/10.30978/ujpe2021-2-4>.
4. Al-Hussaini, A. A., Sulaiman, N. M., Alzahrani, M. D., Alenizi, A. S., & Khan, M. (2012). Prevalence of hepatopathy in type 1 diabetic children. *BMC pediatrics*, 12, 160. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-160>.
5. Cusi, K., Sanyal, A. J., Zhang, S., Hartman, M. L., Bue-Valleskey, J. M., Hoogwerf, B. J., & Haupt, A. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(11), 1630-1634. <https://doi.org/10.1111/dom.12973>.
6. DiMeglio, L. A., Acerini, C. L., Codner, E., Craig, M. E., Hofer, S. E., Pillay, K., & Maahs, D. M. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric diabetes*, 19 Suppl 27, 105-114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>.
7. Elzubeir, A., Alam, S., & Sington, J. (2021). Image of the month: Mauriac variant: a rare complication of poorly controlled diabetes. *Clinical medicine (London, England)*, 21(1), 76-77. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0826>.

8. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
9. Irani, N. R., Venugopal, K., Kontorinis, N., Lee, M., Sinniah, R., & Bates, T. R. (2015). Glycogenic hepatopathy is an under-recognised cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Internal medicine journal*, 45(7), 777-779. <https://doi.org/10.1111/imj.12807>.
10. Julián, M. T., Alonso, N., Ojanguren, I., Pizarro, E., Ballestar, E., & Puig-Domingo, M. (2015). Hepatic glycogenosis: An underdiagnosed complication of diabetes mellitus? *World journal of diabetes*, 6(2), 321-325. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.321>.
11. Khoury, J., Zohar, Y., Shehadeh, N., & Saadi, T. (2018). Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*, 17(2), 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.02.006>.
12. Regnell, S. E., & Lernmark, Å. (2011). Hepatic steatosis in type 1 diabetes. *The review of diabetic studies: RDS*, 8(4), 454-467. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.454>.
13. Stadler, M., Bollow, E., Fritsch, M., Kerner, W., Schuetz-Fuhrmann, I., Krakow, D., Merger, S., Riedl, M., Jehle, P., Holl, R. W., & DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes mellitus (2017). Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: A multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(8), 1171-1178. <https://doi.org/10.1111/dom.12929>.
14. Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 32-42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>.
15. Vós, M. B., Abrams, S. H., Barlow, S. E., Caprio, S., Daniels, S. R., Kohli, R., Mouzaki, M., Sathya, P., Schwimmer, J. B., Sundaram, S. S., & Xanthakos, S. A. (2017). NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(2), 319-334. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>.

## Summary

### PROGNOSTIC SIGNS OF HEPATOPATHY FORMATION IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Larysa A. Strashok<sup>1,2</sup>, Svitlana I. Turchina<sup>1</sup>, Ganna V. Kosovtsova<sup>1</sup>, Maryna Yu. Isakova<sup>1,2</sup>, Alla V. Yeshchenko<sup>1,2</sup>, Margaryta A. Khomenko<sup>3</sup>

1 – SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

2 – Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

3 – V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

**Introduction.** The incidence of diabetes mellitus in the world among children is steadily increasing. The main striking factor in type 1 diabetes mellitus (T1DM) is hyperglycemia, which affects the formation of liver complications such as glycogenic hepatopathy and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**The aim** of the study is to determine the prognostic signs of hepatopathy formation in adolescents with type 1 diabetes mellitus.

**Materials and methods.** Clinical-anamnestic and laboratory-instrumental examination: glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin and its fractions, lipidogram. According to the results of ultrasound of the hepatobiliary system, girls and boys with T1DM were divided into groups taking into account the size of the liver. The study included 87 girls and 86 boys aged 8-18 years. Methods of mathematical statistics, system-information analysis, Wald's heterogeneous sequential statistical procedure with Kulbak's information measure were used.

**Results.** A comprehensive examination of adolescents with T1DM revealed that 70 % of patients had digestive system disorders in the form of pain and dyspeptic syndromes. In 88 % of boys and 68 % of girls, palpation and ultrasound revealed liver enlargement ( $\chi^2 < 0,05$ ). Atherogenic orientation of lipidogram was determined in all adolescents with T1DM. In girls, the difference in  $\beta$ -lipoprotein level and atherogenicity coefficient reached statistical significance compared with boys. In most adolescents, the content of high-density lipoprotein cholesterol was within normal limits, but the frequency of its decrease in boys with liver enlargement was greater compared with girls with liver enlargement (32 % and 24 %, respectively,  $\chi^2 < 0,05$ ). ALT activity significantly exceeded the upper limit of normal only in the group of girls with liver enlargement. Increased ALT activity in girls with enlarged liver appeared 1.5 times more often than in boys of the similar group (respectively 68 % and 43 %,  $\chi^2 < 0,05$ ).

**Conclusions.** In boys with T1DM, significant informative prognostic factors for the formation of hepatopathy are the duration of the disease, increased levels of HbA<sub>1c</sub>, atherogenic lipoprotein fractions, and ALT activity. In girls with T1DM, the most significant prognostic factor was an increase in ALT activity; the overall informativeness of lipid profile parameters in girls was three times lower compared with boys. The duration of the disease and the degree of compensation were less significant for the formation of hepatopathy in girls.

**Key words:** adolescents, type 1 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, glycogenic hepatopathy, lipidogram, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase