

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут гастроентерології
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАВГОРОДНЯ НАТАЛЯ ЮРІЇВНА

УДК: 616.36-003.826-008.847.9-053.2-036.3-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕКЗОГЕННІ ТА ЕНДОГЕННІ ФАКТОРИ РИЗИКУ
МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ
У ДІТЕЙ: КРИТЕРІЇ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА
ПРОГНОЗУВАННЯ

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Н.Ю. Завгородня

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Завгородня Н.Ю. Екзогенні та ендогенні фактори ризику метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей: критерії ранньої діагностики та прогнозування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10 «педіатрія» (22 Охорона здоров'я). – Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, 2024.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д.17.600.02 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Запоріжжя, 2024.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності ранньої діагностики та прогнозування ризику несприятливого перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЗХП) у дітей шляхом обґрунтування нових персоніфікованих неінвазивних підходів до діагностичного пошуку на підставі комплексного аналізу впливу чисельних екзогенних та ендогенних факторів та визначення провідних предикторів прогресування захворювання і розвитку МАСГ.

Дослідження складалось з 3 етапів. На 1 етапі проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження з визначенням особливостей метаболічного фенотипу, структурно-функціонального стану печінки, жовчного міхура, мікробіоти кишечника, активності запалення, інсулінорезистентності, апноє, харчової поведінки, якості життя, транскриптомних маркерів та генетичної варіабельності дітей з МАЗХП з урахуванням клінічної форми захворювання. В дослідження залучено 236 дітей віком від 7 до 17 років (середній вік $12,00 \pm 0,56$ років), які за тяжкістю ураження печінки, активністю печінкових трансаміназ та індексом маси тіла (ІМТ) були поділені на групи: 66 дітей з надмірною вагою та ожирінням з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ), 75 дітей з надмірною

вагою та ожирінням з простим стеатозом печінки, 70 дітей з надмірною вагою та ожирінням без стеатозу печінки. Дані лабораторних та інструментальних досліджень порівнювали з показниками групи 25 здорових дітей з нормальною масою тіла.

Встановлено, що ймовірність розвитку МАЖХП є генетично детермінованою: ТТ-генотип SNV rs11110390 гену *NR1H4* у дітей з ожирінням асоціюється з підвищенням ризику розвитку МАЖХП (17,5% проти 2,8%; $p<0,05$). Виявлено, що неребіг МАЖХП також обумовлюється впливом генетичних детермінант: у дітей з ТТ-генотипом SNV rs11110390 гену *NR1H4* спостерігається підвищення жорсткості паренхіми печінки ($p<0,05$), формування прозонального цитокінового профілю за рахунок редукції рівня IL-10 ($p<0,05$), збільшення вмісту ТХ та ТДОХ у міхуровій та печінковій жовчі ($p<0,05$), в той час як АГ-генотип SNV rs4986790 *TLR4* характеризується формуванням сприятливого метаболічного фенотипу, асоційованого з підвищенням вмісту IL-10 ($p<0,05$), значущим зростанням концентрації сироваткових ФЛ ($p<0,05$), ЛПВГ ($p<0,05$).

Встановлено, що програмування розвитку певного клінічного фенотипу МАЖХП розпочинається антенатально, що підтверджується вищою частотою виявлення надмірної ваги та ожиріння у матерів дітей з МАСГ порівняно з дітьми з простим стеатозом (69,7% проти 52,0%; $p<0,05$), вищим набором ваги матерями за вагітність ($18,5\pm1,2$ кг проти $14,9\pm0,7$ кг; $p<0,05$), вищою частотою виявлення маси тіла при народженні більше 4 кг (34,9% проти 17,3%; $p<0,05$).

Виявлено, що прогресування ступеня ушкодження гепатоцитів супроводжується формуванням нездорового метаболічного фенотипу, що підтверджується зростанням питомої ваги дітей з метаболічним синдромом (МАСГ – 34,8 %, простий стеатоз – 14,7 %; $p<0,05$). Виявлено, що типовою ознакою змін кишечного мікробіому дітей з МАЖХП незалежно від форми захворювання є СНБР (МАСГ – 31,8 %, простий стеатоз – 30,7 %; $p<0,05$), який слід вважати ймовірним промотором прогресування захворювання за

рахунок змін спектру фекальних КЖК – збільшення вмісту C2 (МАСГ – до $0,12 \pm 0,04$ мкг/мл, простий стеатоз - до $0,07 \pm 0,02$ мкг/мл; $p < 0,05$), зниження C3 (МАСГ до $0,05 \pm 0,01$ мкг/мл, простий стеатоз до $0,04 \pm 0,008$ мкг/мл; $p < 0,05$), що сприяє прогресуванню активності запалення та інсулінорезистентності. Продемонстровано, що предиктором розвитку СНБР у дітей з ожирінням є мальабсорбція лактози (OR 7,0; $p < 0,05$).

Встановлено, що характерними соно-еластографічними ознаками МАСГ у дітей порівняно з дітьми з простим стеатозом є зростання частоти виявлення фібротичних змін печінки різного ступеню (12,9% проти 6%; $p < 0,05$), частоти виявлення тяжкого ступеню стеатозу (S3) (29 % проти 12 %; $p < 0,05$). Доведено, що товщина КІМ, предикторами якої визнані рівень інсуліну ($\beta = 0,00$; $p = 0,01$) та показник обводу талії ($\beta = 0,00$; $p = 0,02$) є сонографічним маркером, придатним для оцінювання кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП.

Встановлено, що результатом експансії жирової тканини з розвитком її ектопічних осередків (МАЖХП) є формування «метазапального» паттерну цитокінового профілю, асоційованого зі зростанням активності продукції ІЛ-6 (з $1,01 (0,20; 1,11)$ пг/мл до $3,61 (0,11; 5,02)$ пг/мл, $p < 0,05$), TNF α (з $0,21 (0,12; 0,28)$ ш/мл до $1,51 (0,22; 1,92)$ ш/мл, $p < 0,05$) і зниженням продукції ІЛ-10 (з $8,72 (5,45; 11,44)$ ш/мл до $2,42 (0,61; 7,52)$ ш/мл; $p < 0,05$), поєднаного з інсулінорезистентністю та апнотозом гепатоцитів.

Показано, що провідними ознаками МАЖХП-транскриптому є елевация сироваткового вмісту транскриптів miR-122, lncRNA MEG3 та miR-421 ($p < 0,05$), які демонструють позитивний кореляційний зв'язок з ступенем жирової інфільтрації ($r = +0,43$, $r = +0,39$, $r = +0,42$, відповідно; $p < 0,05$) та жорсткості тканини печінки ($r = +0,58$, $r = +0,53$, $r = +0,44$, відповідно; $p < 0,05$).

Встановлено, що наслідками впливу МАЖХП на всі сфери життя дітей є погіршення якості життя у фізичному і психічному субдоменах, обумовлене зниженням показника загального стану здоров'я (МАСГ - 69 балів, простий стеатоз – 58 балів, проти 78; $p < 0,05$), обмеженням життєвої активності

(МАСГ – 60 балів, простий стеатоз – 63 бали, проти 88; $p < 0,05$), зниженням загального показника психічного здоров'я (МАСГ - 64 бали, простий стеатоз – 63 бали, проти 88; $p < 0,05$). Доведено, що домінуючим типом нездорової ХП серед дітей з МАЖХП є емоційний тип (МАСГ - 87,5 %, простий стеатоз – 75 %; $p < 0,05$).

На 2 етапі нашого дослідження було проведено визначення діагностичної цінності неінвазивних антропометричних, соно-еластографічних, імунологічних, транскриптомних маркерів для діагностики МАЖХП, диференційної діагностики різних клінічних форм МАЖХП та неінвазивної діагностики фіброзу печінки при МАЖХП. На підставі отриманих даних інформативності розроблені діагностичні алгоритми, які поєднали маркери інсулінорезистентності та заналення з транз'єнтною еластографією, а також СК18, МАСК-3 з транз'єнтною еластографією і дозволили удосконалити диференційну діагностику різних форм МАЖХП та селекцію хворих з несприятливим перебігом захворювання.

На 3 етапі дослідження за допомогою ретроспективного аналізу, аналітичного дослідження, виявлення вірогідних міжгрупових відмінностей, розрахунку відношення шансів для низки чинників, встановлені значущі фактори ризику розвитку різних форм МАЖХП у дітей, на підставі яких створена система прогнозування ризику розвитку МАСГ, як варіанту несприятливого перебігу захворювання.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі представлено нову концепцію розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки як складної комплексної взаємодії чисельних екзогенних та ендогенних факторів, на підставі чого створено систему ранньої діагностики та прогнозування ризику розвитку різних клінічних форм метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей на підґрунті принципів персоніфікованої медицини.

Вперше продемонстрована асоціація однонуклеотидних варіантів rs4986790 гену *TLR4* та rs11110390 гену *NR1H4* з ймовірністю розвитку та

перебігом МАЖХП у дітей. Показано, що ТТ-генотип SNV rs11110390 гену *NR1H4* асоціюється з підвищенням ймовірності розвитку МАЖХП та прогресуванням структурних змін печінки, в той час як АG-генотип SNV rs4986790 гену *TLR4* пов'язаний зі сприятливим метаболічним фенотипом.

Внерше представлені дані щодо вкладу механізмів епігенетичної регуляції у процеси розвитку та прогресування МАЖХП у дітей. Встановлено високу значущість транскриптомних біомаркерів, таких як lncRNA MEG3, miR-421 та miR-122, для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП та МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей.

Розкриті нові аспекти впливу запалення, апоптозу та інсулінорезистентності у формуванні різних клінічних форм МАЖХП у дітей, на підставі яких розроблено ефективні діагностичні та диференційно-діагностичні панелі. Панель, яка поєднує визначення HOMA-IR та $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ з транзгентною еластографією, дає можливість диференційної діагностики різних форм МАЖХП. Комбінована панель, яка поєднує визначення СК-18 з розрахунком МАСК-3 та транзгентною еластографією, дозволяє проводити селекцію хворих з ризиком швидкого прогресування захворювання.

Представлені характерні соно-еластографічні ознаки різних клінічних форм МАЖХП у дітей, на підставі яких розроблений діагностичні алгоритми, які поєднують В-режим з 2D-SWE та стеатометрією, для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики МАЖХП та МАСГ.

Внерше встановлені предиктори підвищення кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП, до яких відносяться ступінь вісцерального ожиріння та рівень інсулінемії, та розроблено систему оцінювання ризику розвитку кардіоваскулярних порушень у дітей з МАЖХП.

Розширено уявлення щодо наслідків впливу захворювання на всі сфери життя дитини, у тому числі на показники якості життя: встановлено, що погіршення якості життя відбувається у фізичному та психічному субдоменах, а прогресування захворювання супроводжується погіршенням загального показника психічного здоров'я внаслідок посилення розладів

емоційної сфери. Вперше представлені особливості харчової поведінки при різних клінічних формах МАЖХП у дітей.

Практичне значення одержаних результатів. Представлені нові можливості неінвазивної ультрасонографічної діагностики при МАЖХП у дітей: встановлено діагностичну цінність соно-еластографічних параметрів для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики різних форм МАЖХП у дітей. Розроблено й запропоновано до впровадження в клінічну практику новий спосіб ранньої діагностики МАЖХП у дітей, який полягає у визначенні КЗУ шляхом стеатометрії печінки (патент України № 141188). Розроблено і впроваджено клінічну практику новий спосіб диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ у дітей, який ґрунтується на визначенні жорсткості паренхіми печінки шляхом 2D-SWE (патент України № 142313). Розроблено й запропоновано для впровадження порівняння ехогенності паренхіми печінки та нирок з визначенням ГРІ для ранньої діагностики МАЖХП.

Встановлено діагностичну цінність розрахункових індексів, що включають антропометричні та біохімічні показники, для скринінгу на МАЖХП у дітей. Розроблено і впроваджено в клінічну практику новий спосіб ранньої діагностики МАЖХП у дітей, який базується на математичному обчислюванні антропометричних параметрів (патент України № 131852) та комбінації антропометричних та біохімічних показників (патент України № 131505). Розроблено і впроваджено в клінічну практику новий спосіб ранньої діагностики МАЖХП у дітей, який ґрунтується на УЗ-оцінюванні розподілу жирової тканини з визначенням жирового індексу черевної стінки (патент України № 118954).

Вперше представлено можливість використання транскриптомних маркерів для неінвазивної діагностики МАЖХП та МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей. Рекомендовано визначення концентрації miR-122 у сироватці крові з метою ранньої діагностики МАЖХП у дітей з ожирінням. Рекомендовано визначення транскриптомних маркерів (miR-122, miR-421,

lncRNA MEG3) для ранньої неінвазивної діагностики фіброзу печінки при МАЖХП у дітей.

Визначено діагностичну цінність сироваткових маркерів апоптозу, запалення та інсулінорезистентності для діагностики МАЖХП у дітей. Запропоновано визначення СК18 в сироватці крові для ранньої діагностики МАСГ, розрахунок МАСК-3 з метою селекції пацієнтів з активним перебігом МАСГ. Розроблено діагностичний алгоритм, який ґрунтується на комбінації СК18, МАСК-3 і транзієнтної еластографії, для диференційної діагностики МАСГ, а також селекції хворих з активним перебігом МАСГ. Створено діагностичний алгоритм, що ґрунтується на комбінації HOMA-IR, $TNF\alpha/IL-10$ і транзієнтної еластографії для ранньої діагностики різних форм МАЖХП у дітей та селекції пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу захворювання.

Запропоновано проводити оцінку кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП шляхом УЗ-оцінювання товщини комплексу інтіма-медіа (KIM). Значення KIM > 0,5 мм слід вважати маркером високого кардіоваскулярного ризику у дітей з ожирінням.

Рекомендовано виявлення нездорової харчової поведінки та проведення оцінки якості життя шляхом медико-біологічного опитування для персоніфікації стратегії та удосконалення ефективності лікування МАЖХП у дітей.

Вперше встановлено можливість використання гепотипування за SNV rs4986790 *TLR4* та SNV rs11110390 *NR1H4* для прогнозування розвитку МАСГ у дітей. На підставі математичного моделювання створено прогностичну систему стратифікації ризику розвитку МАСГ.

Ключові слова: метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, фіброз печінки, генетична варіабельність, транскриптомні маркери, неінвазивна діагностика, прогнозування.

ANNOTATION

Zavhorodnia N.Yu. Exogenous and endogenous risk factors for metabolic-associated fatty liver disease in children: criteria for early diagnosis and prognosis. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.10 "Pediatrics" (22 Health care). - Scientific institution "Institute Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, 2024.

The defense will occur in the specialized academic council D.17.600.02 of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, 2024.

The dissertation is devoted to improving the efficacy of early diagnosis and predicting the risk of an adverse course of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in children by justifying new personalized non-invasive approaches based on a comprehensive analysis of the influence of numerous exogenous and endogenous factors and determining the main predictors of disease progression and metabolic-associated steatohepatitis (MASH) development.

The study consisted of 3 stages. At the 1st stage, a complex clinical-laboratory and instrumental examination was carried out to determine the features of the metabolic phenotype, structural and functional state of the liver, gallbladder, intestinal microbiota, activity of inflammation, insulin resistance, apoptosis, eating behavior, quality of life, transcriptomic markers and genetic variability in children with MAFLD taking into account the clinical form of the disease. 236 children aged 7 to 17 years (average age 12.00 ± 0.56 years) were included in the study and divided into groups based on the severity of liver damage, the activity of liver transaminases, and body mass index (BMI): 66 overweight and obese children with metabolic-associated steatohepatitis (MASH), 75 overweight and obese children with simple hepatic steatosis, 70 overweight and obese children without hepatic

steatosis. The data were compared with the group of 25 healthy children with normal body weight.

It was established that the probability of MAFLD development is genetically determined: the TT genotype of SNV rs11110390 of the *NR1H4* gene in obese children is associated with an increased risk of MAFLD formation (17.5% vs. 2.8%; $p<0.05$). It was found that the influence of genetic determinants also determines the course of MAFLD: in children with the TT-genotype of SNV rs11110390 of the *NR1H4* gene, there is an increase in the liver stiffness ($p<0.05$), the pro-inflammatory cytokine profile due to a reduction in the level of IL-10 ($p<0.05$), an increase in the content of TC and TDOC in gallbladder's and hepatic bile ($p<0.05$), which is the basis of disease progression, while the AG-genotype of SNV rs4986790 *TLR4* gene is characterized by the formation of a favorable metabolic phenotype associated with an increase in the content of IL-10 ($p<0.05$), a significant increase in the concentration of serum PL ($p<0.05$), HDL ($p<0.05$).

It was established that the programming of the development of a certain clinical phenotype of MAFLD begins antenatally, which is confirmed by a higher frequency of overweight and obesity in mothers of children with MASH compared to children with simple steatosis (69.7% vs. 52.0%; $p<0.05$), a higher weight rise during pregnancy (18.5 ± 1.2 kg vs. 14.9 ± 0.7 kg; $p<0.05$), a higher frequency of detection of body weight at birth more than 4 kg (34.9% vs. 17.3% ; $p<0.05$).

It was found that the progression of the degree of hepatic damage is accompanied by the unhealthy metabolic phenotype, which is confirmed by the increase of the proportion of children with metabolic syndrome (MASH - 34.8%, simple steatosis – 14.7%; $p<0.05$). It was found that a typical change in the intestinal microbiome in children with MAFLD, regardless of the clinical form, is SIBO (MASH - 31.8%, simple steatosis - 30.7%; $p<0.05$), which should be considered as a promotor of disease progression due to changes in short-chain fatty acids (SCFAs) spectrum – increased content of C2 (MASH - up to 0.12 ± 0.04 µg/ml, simple steatosis - up to 0.07 ± 0.02 µg/ml; $p<0.05$), decrease in C3 (MASH up to 0.05 ± 0.01 µg/ml, simple steatosis up to 0.04 ± 0.008 µg/ml; $p<0.05$), which

contributes to the progression of inflammatory activity and insulin resistance. It has been demonstrated that lactose malabsorption is a predictor of the SIBO development in obese children (OR 7.0; $p<0.05$).

It was established that the sono-elastographic signs of MASH in children compared to children with simple steatosis are an increase in the frequency of various degrees of liver fibrosis (12.9% vs. 6%; $p<0.05$), the frequency of severe steatosis degree (S3) (29% vs. 12%; $p<0.05$). It has been proven that the carotid intima-media thickness (CIMT), which predictors are the insulin level ($\beta=0.00$; $p=0.01$) and the waist circumference ($\beta=0.00$; $p=0.02$), is a sonographic marker suitable for assessing cardiovascular risk in children with MAFLD.

It was established that the result of the adipose tissue expansion and its ectopic foci development (MAFLD) is the formation of a "meta-inflammatory" cytokine profile associated with an increase in the activity of IL-6 production (from 1.01 (0.20; 1.11) pg/ml to 3.61 (0.11; 5.02) pg/ml, $p<0.05$), TNF α (from 0.21 (0.12; 0.28) pg/ml to 1.51 (0.22; 1.92) pg/ml, $p<0.05$) and a decrease in IL-10 production (from 8.72 (5.45; 11.44) pg/ml to 2.42 (0.61; 7.52) pg/ml; $p<0.05$), combined with insulin resistance and apoptosis of hepatocytes.

It was found that the signs of MALFD transcriptome are the elevation of the serum miR-122, lncRNA MEG3 and miR-421 transcripts ($p<0.05$), which demonstrate a positive correlation with the liver steatosis degree ($r=+0.43$, $r=+0.39$, $r=+0.42$, respectively; $p<0.05$) and liver stiffness ($r=+0.58$, $r=+0.53$, $r=+0.44$, respectively; $p<0.05$).

It was established that the consequences of MAFLD influence are the deterioration of the quality of life in the physical and mental subdomains due to a decrease in the general health (MASH - 69 points, simple steatosis - 58 points, against 78; $p<0.05$), limitation of vitality (MASH – 60 points, simple steatosis – 63 points, against 88; $p<0.05$), a decrease in the mental health (MASH – 64 points, simple steatosis – 63 points, against 88; $p<0.05$). It has been proven that the emotional type of unhealthy eating behavior among children with MAFLD is the main type (MASH - 87.5%, simple steatosis - 75%; $p<0.05$).

At the 2nd stage of our study, we calculated the diagnostic value of non-invasive anthropometric, sono-elastographic, immunological, and transcriptomic markers for the diagnosis of MAFLD, differential diagnosis of different clinical forms of MAFLD, and non-invasive diagnosis of MAFLD-associated liver fibrosis. Based on the obtained data diagnostic algorithms were developed that combined markers of insulin resistance and inflammation with transient elastography as well as CK18, and MACK-3 with transient elastography, which allowed improvement in the differential diagnosis of different forms of MAFLD and the selection of patients with an adverse course of the disease.

At the 3rd stage of the study retrospective analysis, analytical research, identification of probable intergroup differences, and calculation of the odds ratio for numerous factors were conducted. Significant risk factors for the development of different forms of MAFLD in children were established based on which a prognosis system for predicting the risk of MASH development as a variant of the adverse course of the disease was created.

The scientific novelty of the results. The paper presents a new concept of the development of metabolic-associated fatty liver disease as a complicated interaction of numerous exogenous and endogenous factors, which formed the system of early diagnosis and prognosis of different clinical forms of metabolic-associated fatty liver disease in children were created based on the principles of personalized medicine.

For the first time, the association of single-nucleotide variants rs4986790 of the *TLR4* gene and rs11110390 of the *NR1H4* gene with the probability of development and the course of MAFLD in children was demonstrated. It has been shown that the TT-genotype of SNV rs11110390 of the *NR1H4* gene is associated with an increased probability of the development of MAFLD and the structural liver changes progression, while the AG-genotype of SNV rs4986790 of the *TLR4* gene is associated with a favorable metabolic phenotype.

For the first time, the contribution of epigenetic mechanisms to the MAFLD development and progression in children was presented. The high accuracy of

transcriptomic markers, such as lncRNA MEG3, miR-421, and miR-122, for the early non-invasive diagnosis of MAFLD and MALFD-associated liver fibrosis in children has been established.

New aspects of the influence of inflammation, apoptosis, and insulin resistance in the development of different clinical forms of MAFLD in children were revealed, based on which effective diagnostic and differential diagnostic panels were developed. The panel, which combines HOMA-IR and $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ with transient elastography, enables the differentiation of clinical forms of MAFLD. The panel, which combines CK18 measurement with MACK-3 calculation and transient elastography, allows the selection of patients at risk of rapid disease progression.

Sono-elastographic features of different clinical forms of MAFLD in children are presented, based on which diagnostic algorithms that combine B-mode with 2D-SWE and steatometry for early diagnosis of MAFLD and differential diagnosis of MASH have been developed.

For the first time, predictors of cardiovascular risk in children with MAFLD which include the degree of visceral obesity and the level of insulinemia were established, and a system for assessing the risk of developing cardiovascular disorders in children with MAFLD was created.

The understanding of the influence of the disease on all areas of a child's life, including quality of life, has been expanded. It has been established that the quality of life deterioration occurs in both physical and mental subdomains, and the progression of the disease is accompanied by the emotional well-being deterioration. For the first time, the features of eating behavior in different clinical forms of MAFLD in children are presented.

Practical significance of the results. New possibilities of non-invasive ultrasound diagnosis of MAFLD in children are presented: the threshold values of sono-elastographic parameters for early diagnosis of MAFLD and differential diagnosis of different forms of MAFLD in children are established. A new method of early diagnosis of MAFLD in children which consists of ultrasound attenuation

coefficient measurement by steatometry was developed and proposed for implementation in clinical practice (Ukraine patent No. 141188). A new method of simple steatosis and MASH differential diagnosis in children based on liver stiffness assessment by 2D-SWE was developed and implemented in clinical practice (Ukraine patent No. 142313). A comparative assessment of the liver and kidney echogenicity with the determination of hepatorenal index was developed and proposed for implementation for the early diagnosis of MAFLD.

The diagnostic values of indices, which include anthropometric and biochemical parameters, for screening for MAFLD in children have been established. A new method for the early diagnosis of MAFLD in children based on the calculation of anthropometric parameters (Ukraine patent No. 131852) and combination of anthropometric and biochemical parameters (Ukraine patent No. 131505) was developed and implemented into clinical practice. A new method of early diagnosis of MAFLD in children based on ultrasound assessment of the fat distribution with determination of the abdominal fat index was developed and implemented into clinical practice (Ukraine patent No. 118954).

For the first time, the accuracy of transcriptomic markers for the non-invasive diagnosis of MAFLD and MAFLD-associated liver fibrosis in children is presented. It is recommended to determine the serum miR-122 levels for the early diagnosis of MAFLD in children with obesity. The evaluation of transcriptomic markers (miR-122, miR-421, lncRNA MEG3) is recommended for early non-invasive diagnosis of liver fibrosis in children with MAFLD.

The diagnostic accuracy of serum markers of apoptosis, inflammation, and insulin resistance for the diagnosis of MAFLD in children was determined. Serum CK18 measurement is proposed for MASH diagnosis while MACK-3 calculation for the selection of patients with an active course of MASH is developed. A diagnostic algorithm based on CK18 measurement, MACK-3 calculation, and transient elastography was developed for differential diagnosis of MASH, as well as the selection of patients with an active course of MASH. A diagnostic algorithm based on HOMA-IR, TNF α /IL-10 calculation, and transient elastography has been

created for early diagnosis of different forms of MAFLD in children and the selection of patients with an adverse course of the disease.

Ultrasound-based assessment of the carotid intima-media thickness (CIMT) is recommended to assess cardiovascular risk in children with MAFLD. The CIMT value of more than 0.5 mm is used as a marker of high cardiovascular risk in obese children.

Unhealthy eating behavior identification and quality of life assessment by survey is recommended to personalize the strategy and improve the efficacy of MAFLD treatment in children.

For the first time, the possibility of genotyping for SNV rs4986790 *TLR4* and SNV rs11110390 *NR1H4* for the prediction of MAFLD development in children was established. A prognostic system of MASH risk stratification based on mathematical modeling was created.

Key words: metabolic-associated fatty liver disease, liver fibrosis, genetic variability, transcriptomic markers, non-invasive diagnosis, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Інсулінорезистентність та мікробні метаболіти кишечника при дитячому ожирінні / Завгородня Н. Ю., Кленіна І. А., Татарчук О. М., Грабовська О. І., Петішко О. П. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56, № 3. С. 51–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.506>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*
2. Intestinal microbiota in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function / Stepanov Yu. M., Zavhorodnia N. Yu., Tatarchuk O. M., Klenina I. A., Hrabovska O. I., Zyhala E. V., Petishko O. P., Vishnarevska N. S., Dolhopolova V. V. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 2. С. 181–186. DOI: [10.14739/2310-1210.2022.2.240879](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.240879). *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*
3. Патогенетичне значення заналення та інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей з ожирінням / Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, І. А. Кленіна, І. С. Коненко, О. П. Петішко. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5. С. 538–546. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.252754>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*
4. Завгородня Н. Ю. Клініко-патогенетична роль lncRNAMEG3 і miRNA-421 при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей з ожирінням.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 3. С. 293–300. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.252754>.

5. The role of FXR-signaling variability in the development and course of non-alcoholic fatty liver disease in children / Y. Stepanov, N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Grabovska, V. Yagmur. *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2022. Vol. 65 (3). P. 105–111. DOI: <https://doi.org/10.14712/18059694.2022.26>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки)*

6. Діагностична цінність маркерів запалення та інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Татарчук О. М., Кленіна І. А., Петішко О. П. *Здоров'я дитини.* 2022. Т. 17, № 7. С. 23–30. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1536>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

7. Stepanov Yu. M., Zavhorodnia N. Yu., Zavhorodnia O. Yu. Features of eating behavior in children with different forms of non-alcoholic fatty liver disease. *Медичні перспективи.* 2021. Т. 26, № 3. С. 26–32. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241923>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

8. Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей / Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. Ю. Завгородня, В. Б. Ягмур, О. М. Татарчук, О. П. Петішко. *Патологія.* 2020. Т. 17, № 3. С. 369–377. DOI: [10.14739/2310-1237.2020.3.221867](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221867). *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

9. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Завгородня О. Ю. Якість життя дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2020. № 54 (3). С. 146–154. DOI: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211735. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

10. Assessment of the intestinal microbiota and fecal short chain fatty acids content in children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Yu. Zavhorodnia, O. Yu. Lukianenko, I. A. Klenina, O. I. Hrabovska, O. M. Tatarchuk, N. S. Vishnarevska. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 1. С. 56–62. DOI: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199143. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

11. Неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей: роль зсувнохвильової еластографії та стеатометрії / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Завгородня О. Ю., Коненко І. С., Ягмур В. Б., Дементій Н. Н., Нетішко О. П. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15, № 6. С. 409–419. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215526>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

12. Роль одонуклеотидного поліморфізму *TLR4* у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Грабовська О. І., Кленіна І. А., Татарчук О. М. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15, № 4. С. 205–212. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208470>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

13. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children / Stepanov Y., Zavhorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. *Georgian medical news*. 2019. Vol. 295. P. 51–56. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

14. Association of nonalcoholic fatty liver disease with small intestine bacterial overgrowth in obese children / Stepanov Y. M., Zavhorodnia N. Y., Yarmur V. B., Lukianenko O. Y., Zygalo E. V. *Wiadomosci lekarskie*. 2019. Vol. 72 (3). P. 350–356. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

15. Association of small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease in children / Stepanov Yu. M., Zavhorodnia N. Y., Lukianenko O. Yu., Zygalo E. V., Yagmur V. B. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53, № 4. С. 266–272. DOI: 10.22141/2308-2097.53.3.2019.182406. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

16. Sonological methods for the diagnosis of liver steatosis and fibrosis in children / Stepanov Yu. M., Zavhorodnia N. Yu., Lukianenko O. Yu., Yahmur V. B., Konenko I. S., Petishko O. P. *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52, № 3. С. 135–142. DOI: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141842. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

17. Роль системного запалення в патогенезі та прогресуванні неалкогольно жирової хвороби нечінки в дітей / Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю., Бабій С. О., Кудрявцева В. Є., Петішко О. П. *Здоров'я ребенка*. 2017. Т. 12, № 2.1. С. 232–238. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224->

0551.12.2.1.2017.100986. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

18. Жировий індекс - неінвазивний маркер стеатозу печінки та інсулінорезистентності в дітей / Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю., Коненко І. С., Петішко О. П., Кудрявцева В. Є. *Здоров'я ребенка*. 2017. 12, № 3. С. 352–359. DOI: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104226. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

19. Фактори ризику розвитку стеатозу печінки в дітей / Ю. М. Стенанов, Н. Ю. Завгородня, О. Ю. Лук'яненко, В. Б. Ягмур, І. Ю. Скирда, О. П. Петішко *Гастроентерологія*. 2016. № 2. С. 44–47. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.2.60.2016.74733>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

20. Завгородня П. Ю., Лук'яненко О. Ю., Коненко І. С. Стан панкреатобіліарної системи та інтестинальної мікрофлори у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2016. № 4 (62). С. 37–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.4.62.2016.81092>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

21. Роль кишкової мікробіоти у розвитку порушень ліпідного та вуглеводного обміну при стеатозі печінки у дітей / Завгородня Н. Ю., Зигало Е. В., Лук'яненко О. Ю., Бабій С. О. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 8 (76). С. 41–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.8.76.2016.90822>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

Опубліковані праці апробативного характеру:

22. Insulin resistance in obese children with non-alcoholic fatty liver fibrosis / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Petishko. *EASL NAFLD Summit. The pivotal meeting on fatty liver diseases: Abstract book*. Dublin, 15-17 Sept 2022. Dublin, 2022. P. 225. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

23. Insulin resistance in the liver fibrosis formation in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Petishko. *United European Gastroenterology Journal*. 2022. Vol. 10, issue 8 (An international forum for clinical practice and research in gastroenterology). P. 905. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

24. Serum miR-122, miR-421, and lncRNA MEG3 as liver fibrosis markers in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Hrabovska, R. Kislova. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022. Vol. 74, suppl. 2 (Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, 22-25 June 2022). P. 853. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003446. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

25. Shear wave elastography of the liver, muscles, and subcutaneous fat in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, N. Zhigir, I. Konenko, N. Dementiy. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022. Vol. 74, suppl. 2 (Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, 22-25 June 2022). P. 857. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003446. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

26. Short-chain fatty acids and insulin resistance progression in obese children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Hrabovska. *United European Gastroenterology Journal*. 2022. Vol. 10, issue 8 (An international forum for clinical practice and research in gastroenterology). P. 904–905. DOI: 10.1002/ueg2.12290onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

27. The gut microbiome in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Hrabovska. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022. Vol. 74, suppl. 2 (Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copengagen, 22-25 June 2022). P. 856. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003446. (Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).

28. Zavhorodnia N., Tatarchuk O., Klenina I. Apoptosis and insulin resistance markers in children with non-alcoholic fatty liver fibrosis. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2022. Vol. 74, suppl. 2 (Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copengagen, 22-25 June 2022). P. 854. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003446. (Здобувачем сформульовано мету дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

29. Apoptosis markers in non-alcoholic fatty liver disease in children / N. Zavhorodnia, Y. Stepanov, O. Zavhorodnia (Lukianenko), V. Yagmur, O. Tatarchuk. *United European Gastroenterology Journal*. 2021. Vol. 9, issue 8 (An international forum for clinical practice and research in gastroenterology). P. 668–669. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

30. Hepatorenal index as a non-invasive marker of non-alcoholic fatty liver disease in children / N. Zavhorodnia, O. Zavhorodnia (Lukianenko), I. Konenko, V. Yagmur, N. Dementiy, N. Zhigir, R. Kislova. *United European Gastroenterology Journal*. 2021. Vol. 9, issue 8 (An international forum for clinical practice and research in gastroenterology). P. 670. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

31. Intestinal microbiota in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Hrabovskaya, E. Zyrlo, O. Petishko. *Digital NAFLD Summit 2021 : Abstract book*. Geneva, 16-17 Sept. 2021. Geneva, 2021. PO-240. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

32. Intestinal microbiota features in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the grade of steatosis / N. Zavhorodnia, N. Zhigir, O. Hrabovskaya, E. Zyrlo, O. Petishko. *Digital NAFLD Summit 2021 : Abstract book*. Geneva, 16-17 Sept. 2021. Geneva, 2021. PO-244. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

33. MACK-3 as a diagnostic tool for diagnosing fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / Y. Stepanov, N. Zavhorodnia, O. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, V. Yagmur. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021. Vol. 72, suppl. 1 (Abstracts of 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Vienna, 02-05 June 2021). P. 879. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

34. Sex-specific differences of liver fibrosis and steatosis degree in adolescents with overweight and obesity / N. Zavhorodnia, O. Zavhorodnia, V. Yagmur, I. Konenko. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021. Vol. 72, suppl. 1 (Abstracts of 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology,

Hepatology and Nutrition, Viena, 02-05 June 2021). P. 1012. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

35. The role of *NR1H4* gene variability in the development and course of non-alcoholic fatty liver disease in children / N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Hrabovska, O. Tatarchuk, V. Yagmur. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021. Vol. 72, suppl. 1 (Abstracts of 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Viena, 02-05 June 2021). P. 765. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

36. The spectrum of free fatty acids and HOMA-IR level in children with biliary dysfunction on the overweight and obesity background / N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Hrabovska, O. Tatarchuk *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021. Vol. 72, suppl. 1 (Abstracts of 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Viena, 02-05 June 2021). P. 1013. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

37. Zavhorodnia N., Klenina I., Hrabovska O. Features of the serum long-chain free fatty acids content in children with non-alcoholic fatty liver disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2021. Vol. 9, issue 8 (An international forum for clinical practice and research in gastroenterology). P. 669. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

38. Stepanov Y., Zavhorodnia N., Lukianenko O. Quality of life and features of eating behavior in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019. Vol. 68, suppl. 1 (Abstracts of 52 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (05–08 June 2019). P. 832. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

39. Non-invasive assesment of arterial stiffness and carotid intimamedia thickness in children with non-alcoholic fatty liver disease / Y. Stepanov, N. Zavhorodnia, O. Lukianenko, V. Yagmur, I. Konenko, O. Petishko. *Journal of Hepatology*. 2019. Vol. 70. P. e778–e779. (Здобувачем проведено огляд літературних даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

40. Lukianenko O., Zavhorodnia N., Yagmur V. Anthropometric index as a screening marker for nonalcoholic fatty liver disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. Vol. 66, suppl. 2 (51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Geneva, 09-12 may 2018). P. 770. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

41. Relationship of small bowel bacterial overgrowth with metabolic and liver structural changes in children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, O. Lukianenko, E. Zygalo, O. Petishko. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. Vol. 66, suppl. 2 (51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Geneva, 09-12 may 2018). P. 834. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

42. The influence of single nucleotide polymorphism of *TLR4* gene on cytokine profile in children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, O. Lukianenko, S. Babi, O. Tatarchuk. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. Vol. 66, suppl. 2 (51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Geneva, 09-12 may 2018). P. 693. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

43. Фактори ризику розвитку стеатозу печінки у дітей з функціональними біліарними та інтестинальними розладами / Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Скирда І. Ю., Петішко О. П. *Хронічні*

неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 5 листоп. 2015 р. Харків, 2015. С. 86. *(Здобувачем проведено літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

44. Зигало Е. В., Завгородня Н. Ю., Коненко І. С. Синдром надлишкового бактеріального росту як можливий фактор розвитку стеатоза печінки у дітей. *Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України: матеріали IV Міжнар. мед. конгресу, м. Київ, 15-17 квіт. 2015 р. Київ, 2015. С. 38–39. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

45. Абатуров А. Е., Стенанов Ю. М., Завгородня Н. Ю. МикроРНК при неалкогольной жировой болезни печени у детей. Днепр: ТОВ «Домінанта Прінт», 2019. 250 с. ISBN: 978-617-7371-47-1. *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація наукової літератури, написання розділів монографії, редагування тексту).*

46. Абатуров А. Е., Завгородня Н. Ю., Бабич В. Л. МикроРНК при заболеваниях гепатобилиарной системы. Днепр: ТОВ «Домінанта Прінт», 2018. 335 с. ISBN: 978-617-7371-41-9. *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація наукової літератури, написання розділів монографії, редагування тексту).*

47. Пат. на корисну модель 141188 Україна, МПК (2020.01) G01N 29/00 A61B 5/00. Спосіб неінвазивної діагностики стеатозу печінки у дітей з ожирінням / Стенанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Коненко І. С., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Петішко О. П. № u201909435 ; заявл. 20.08.2019 ; опубл. 25.03.2020. Бюл. № 6. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної*

літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).

48. Пат. на корисну модель 142313 Україна, МПК (2006) G01N 29/00, A61B 5/00. Спосіб неінвазивної діагностики стеатогепатиту у дітей з ожирінням / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Коненко І. С., Ягмур В. Б., Лук'яненко О. Ю. № u2019 12199 ; заявл. 23.12.2019 ; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10. *(Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних).*

49. Пат. на корисну модель 131852 Україна, МПК A61B 5/107 (2006.01). Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з використанням антропометричних параметрів / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Петішко О. П. № u2018 01259 ; заявл. 09.02.2018 ; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

50. Пат. на корисну модель 131505 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) A61B 5/107 (2006.01). Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки дітей з використанням розрахункового індексу стеатозу / Степанов Ю. М., Завгородня П. Ю., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Бабій С. О., Петішко О. П. № u201801275 ; заявл. 09.02.2018 ; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

51. Пат. на корисну модель 118954 Україна, МПК (2006) A61B 8/00, A61B 5/107 (2006.01). Спосіб неінвазивної діагностики стеатогепатозу у дітей / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Коненко І. С., Ягмур В. Б., Лук'яненко О. Ю., Петішко О. П., Челкан В. В. № u201607478 ; заявл. 08.07.2016 ; опубл. 11.09.17, Бюл. № 17. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

52. Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Бабій С. О. Функціональний стан жовчного міхура у дітей з порушеннями ліпідного обміну та неалкогольною жировою хворобою печінки : методичні рекомендації, Дніпро, 2022. 45 с. *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація наукових даних, написання та редагування тексту).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	34
Вступ	39
Розділ 1 Сучасні уявлення про механізми розвитку, діагностику та прогнозування перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей	52
1.1 Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки у дітей як медико-соціальна проблема	52
1.2 Механізми розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей	57
1.2.1 Провідні концепції патогенезу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	57
1.2.2 Роль генетичної варіабельності в механізмах розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	62
1.2.3 Роль епігенетичної регуляції в патогенезі метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	66
1.2.4 Роль кишечного мікробіому та його метаболітів у розвитку та прогресуванні метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	69
1.2.5 Роль запалення, інсулінорезистентності та апоптозу в патогенезі метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	73
1.3 Діагностика метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки: сучасний стан проблеми та невирішені питання	75
1.4 Прогнозування ризику розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки: шляхи удосконалення	88
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	93
2.1 Об'єкт дослідження	93

2.2 Методи дослідження	97
2.2.1 Методи верифікації клінічного діагнозу	97
2.2.1.1 Клініко-лабораторні методи дослідження	97
2.2.1.2 Біохімічні методи дослідження	101
2.2.1.3 Сонографічні методи дослідження	102
2.2.1.4 Імуноферментні методи дослідження	105
2.2.2 Дослідження генетичної варіабельності FXR-,TLR-сигналіngu та транскриптомних маркерів	105
2.2.3 Оцінка активності запалення та апоптозу	107
2.2.4 Оцінка функціонального стану жовчного міхура та складу жовчі	108
2.2.5 Оцінка стану кишкової мікробіоти	109
2.2.6 Оцінка якості життя та харчової поведінки	110
2.2.7 Оцінка судинного ризику	111
2.2.8 Методи статистичної обробки результатів дослідження	112
Розділ 3 Клініко-метаболичні особливості перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей з урахуванням клінічної форми захворювання	115
3.1 Клініко-лабораторні особливості перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання	115
3.2 Якість життя дітей з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки та її зв'язок з клінічними параметрами в залежності від клінічної форми захворювання	124
3.2.1 Оцінка якості життя	124
3.2.2 Характеристика клінічних даних та їх зв'язку з параметрами якості життя	126
3.3. Особливості харчової поведінки дітей з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в залежності від клінічної форми захворювання	133

3.4 Компоненти метаболічного синдрому при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у дітей з урахуванням клінічної форми захворювання	136
3.5 Стан кишкової мікрофлори при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання	144
3.6 Стан засвоєння лактози при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання	151
Розділ 4. Соно-еластографічні особливості перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей з урахуванням клінічної форми захворювання	156
4.1 Соно-еластографічні характеристики органів черевної порожнини в залежності від клінічної форми захворювання	156
4.2 Функціональний стан жовчного міхура при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання	170
4.3 Стан васкулярного ризику у дітей з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в залежності від клінічної форми захворювання	179
Розділ 5 Активність запалення, інсулінорезистентності та апоптозу в залежності від клінічної форми метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей	184
Розділ 6 Вплив генетичних та епігенетичних факторів на розвиток та перебіг метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей	190
6.1 Роль генетичної варіабельності FXR- та TLR-сигналіну у формуванні та прогресуванні метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	190
6.1.1 Вивчення впливу SNV Asp299Gly (rs4986790) гену TLR4 на ймовірність розвитку та перебіг метаболічно-	

асоційованої жирової хвороби печінки у дітей	190
6.1.2 Вивчення взаємозв'язку наявності поліморфізму rs11110390(C/T) гену <i>NR1H4</i> з ймовірністю розвитку та перебігом метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей	198
6.2 Роль епігенетичних факторів в механізмах розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки	203
Розділ 7 Діагностична цінність неінвазивних маркерів і алгоритми ранньої діагностики метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей з урахуванням клінічної форми захворювання	209
7.1 Діагностична цінність неінвазивних маркерів метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, які не залежать від клінічної форми захворювання	209
7.1.1 Діагностична цінність маркерів, що характеризують тип розподілу жирової тканини	210
7.1.2 Діагностична цінність комбінованого розрахункового маркеру індексу стеатозу печінки	214
7.1.3 Діагностична цінність гепаторенального індексу	216
7.1.4 Діагностична цінність miR-122	217
7.2 Діагностична цінність неінвазивних маркерів, що дозволяють диференціювати клінічну форму захворювання	219
7.2.1 Діагностична цінність стеатометрії та 2D-SWE печінки при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки	219
7.2.2 Діагностична цінність CK18 та MACK-3	221
7.2.3 Діагностична цінність HOMA-IR та TNF- α /IL-10	225
7.3 Діагностична цінність транскриптомних маркерів в діагностиці фіброза печінки	228
Розділ 8 Фактори ризику розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей і обґрунтування системи стратифікації ризику несприятливого перебігу захворювання	234

Розділ 9 Аналіз і узагальнення результатів дослідження	247
Висновки	274
Практичні рекомендації	279
Список використаних джерел	281
Додаток А Акти впровадження за результатами дисертації	331
Додаток Б Список опублікованих автором праць за темою дисертації	347
Додаток В Відомості про апробацію результатів дослідження	360
Додаток Г Кошії патентів України на корисну модель	364

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AI	– антропометричний індекс
АЛТ	– алапінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
АФК	– активні форми кисню
АХП	– алкогольна хвороба печінки
ВГН	– вища гранична норма
ВДТ	– водневий дихальний тест
ВЖК	– вільні жирні кислоти
ВЧЖ	– внутрішньочеревний жир
ГАГ	– глікозоаміноглікапи
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ГДОХ	– глікодезоксихолева кислота
ГГТП	– γ-глутамілтрансфераза
ГПб/з	– гідроксипролін білковозв'язаний
ГРІ	– генаторенальний індекс
ГХ	– глікохолева кислота
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДГР	– дуоденогастральний рефлюкс
ДЗУ	– дистальне затухання ультразвуку
ДІ	– довірчий інтервал
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЖІ	– жировий індекс
ЖК	– жовчні кислоти
ЖКХ	– жовчно-кам'яна хвороба
ЖМ	– жовчний міхур
ЖПП	– жорсткість парепхіми печінки
ЗХЕ	– зсувно-хвильова еластографія
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність

ІС	– індекс стеатозу
КА	– коефіцієнт атерогенності
КЖК	– коротколанцюгові жирні кислоти
КЗУ	– коефіцієнт затухання ультразвуку
КІМ	– комплекс інтіма-медіа
ЛЧ	– ліва частка печінки
МАЗХП	– метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки
МАСГ	– метаболічно-асоційований стеатогепатит
мРНК	– матрична РНК
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
НЧЖ	– надчеревний жир
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
ОТТГ	– оральний тест толерантності до глюкози
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПЖ	– підшкірний жир
ПЗ	– підшлункова залоза
ПК	– прогностичний коефіцієнт
ПЧ	– права частка печінки
РНК	– рибонуклеїнова кислота
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СД	– довжина селезінки
СНБР	– синдром надмірного бактеріального росту
СПК	– синдром подразненого кишечника
СФО	– сфінктер Одді
СШ	– ширина селезінки
ТГ	– триацилгліцериди
ТДОХ	– тауродезоксихолева кислота
ТХ	– таурохолева кислота
УЗ	– ультразвук

УЗД	– ультразвукове дослідження
ФЛ	– фосфоліпіди
ХК	– холева кислота
ХП	– харчова поведінка
ХС	– загальний холестерин
ХС ЛПВГ	– холестерин ліпопротеїдів високої густини
ХС	– холестерол ліпопротеїдів дуже низької густини
ЛПДНГ	
ХС ЛПНГ	– холестерол ліпопротеїдів низької густини
ХЧ	– хвостата частка печінки
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
AI	– augmentation index – індекс аугментації
APRI	– AST to Platelet Ratio Index - індекс співвідношення АСТ до тромбоцитів
AUROC	– Area Under Receiver Operating Characteristic - площа під ROC-кривою
CAP	– controlled attenuation parameter - контрольований параметр атенуації ультразвуку
CAS	– індекс артеріального натягу
CI	– confidence interval – довірчий інтервал
СК	– cytokeratin – цитокератин
BP	– body pain - інтенсивність болю
ECM	– extracellular matrix - екстрацелюлярний матрикс
EM	– elasticity modulus - модуль еластичності
FGF	– fibroblast growth factor - фактор росту фібробластів
FIB-4	– fibrosis index - індекс фіброзу печінки
FXR	– farnesoid X receptor - фарнезоїдний X рецептор
GH	– general health – загальний стан здоров'я
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності
IDF	– International Diabetic Federation - Міжнародна діабетична федерація
IL	– Інтерлейкін

IQR	– interquartile rate - інтерквартильний розмах
lncRNA	– long non-coding ribonucleic acid - довга некодуюча рибонуклеїнова кислота
LPS	– lyopolysaccharide - ліпонолісахарид
LSM	– liver stiffness measurement – вимірювання жорсткості печінки
MAK-3	– (hoMa, Ast, CK18) – розрахунковий індекс, який базується на визначенні індексу інсулінорезистентності, АСТ, цитокератину-18
miR	– мікроРНК
M	– середня арифметична
MCS	– mental component summary – сумарний психічний компонент здоров'я
Me	– медіана
MEG3	– maternally expressed 3 - експресований по материнській лінії імпринтований ген довгої некодуючої РНК
MH	– mental health – психічне здоров'я
MHO	– metabolically healthy obesity – метаболічно здорове ожиріння
MRI-PDFF	– magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction - протонна щільність жирової фракції, вимірювана за допомогою магнітно-резонансної томографії
MS	– metabolic syndrome – метаболічний синдром
MUO	– metabolically unhealthy obesity – метаболічно нездорове ожиріння
NAFLD	– non-alcoholic fatty liver disease - неалкогольна жирова хвороба печінки
NASH	– non-alcoholic steatohepatitis - неалкогольний стеатогепатит
ncRNA	– ncRNA -non-coding RNA - некодуючі РНК
OR	– odds ratio – відношення шансів

PAMPs	– pathogen-associated molecular patterns – патоген-асоційовані молекулярні структури
PCS	– physical component summary – сумарний фізичний компонент здоров'я
PF	– physical functioning – фізичне функціонування
PNFS	– педіатрична шкала фіброзу при НАЖХП
PNFI	– педіатричний індекс фіброзу при НАЖХП
PWV	– pulse wave velocity - швидкість пульсової хвилі
RE	– role emotionale - рольове функціонування, обумовлене емоційним станом
RP	– role physical – рольове функціонування, обумовлене фізичним станом
SCFAs	– short chain fatty acids - коротколанцюгові жирні кислоти
SD	– standard deviation - стандартне відхилення середньої величини
SE	– standard error - стандартна похибка середньої величини
SF	– social functioning – соціальне функціонування
SI	– індекс артеріальної жорсткості
SNV	– single nucleotide variant –однонуклеотидний варіант
SWE	– shear wave elastography – зсувно-хвильова еластографія
TLR	– Toll like receptors – Толл-подібні рецептори
TNF- α	– фактор некрозу пухлин- α
<i>NR1H4</i>	– nuclear receptor subfamily 1 group H member 4 –член 4 групи H субсімейства ядерних рецепторів 1
VT	– vitality- життєва активність
WT	– W-Track – режим дослідження еластичності стінки судини

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП), за попередньою термінологією – неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) (МКХ-10 K76, МКХ-11 DE35), на сьогодні визнана однією з найпоширеніших нозологічних форм в структурі хронічних дифузних захворювань печінки у дітей в усьому світі [1]. Стрімке глобальне зростання поширеності педіатричної МАЖХП відбувається паралельно з епідемією ожиріння, і Україна в цьому контексті не є виключенням, демонструючи наявність надмірної ваги та ожиріння у кожній сьомій дитині шкільного віку, МАЖХП – у кожній четвертій дитині з ожирінням [2]. Зазначена тенденція викликає виправдане занепокоєння фахівців, оскільки при відсутності специфічних клінічних ознак захворювання демонструє потужний потенціал до прогресування й розвитку термінальних його стадій та ускладнень – цирозу печінки, печінкової недостатності, гепатоцелюлярної карциноми – вже в дитячому віці [3, 4]. Крім того, МАЖХП у дітей вважається печінковим проявом метаболічного синдрому і визнана незалежним фактором ризику розвитку метаболічних ускладнень – серцево-судинних захворювань, порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету 2 типу, а також асоціюється зі зростанням смертності у дорослому віці [5, 6, 7]. 20-річне спостереження за природним перебігом МАЖХП у дітей демонструє значне скорочення тривалості життя порівняно з очікуваним у дітей того ж віку та статі в загальній популяції, 13,8-кратне зростання ризику смертності та потреби в трансплантації печінки у зв'язку з прогресуванням фіброзу та декомпенсацією цирозу печінки [4, 8]. Результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень дітей з МАЖХП свідчать, що у третини пацієнтів спостерігається прогресування гістологічних ознак ушкодження печінки через 2 роки спостереження [9, 10]. В той же час, фіброз печінки 1 та 2 ступеню при МАЖХП здатний до повної регресії протягом 2

років при своєчасному терапевтичному втручанні [11, 12]. За прогнозами дослідників медичні та соціальні витрати, пов'язані з МАЖХП, збільшаться на 18% до 2035 року, а якість життя хворих з МАЖХП буде прогресивно знижуватися [13].

Серед спектру нозологічних форм, що поєднує термін МАЖХП, метаболічно-асоційований стеатогепатит (МАСГ), який характеризується високою активністю запалення, балонної дегенерації гепатоцитів, фіброгенезу, вважається найбільш агресивною формою захворювання [14]. Малосимптомність перебігу МАЖХП стає на заваді своєчасному виявленню захворювання й обумовлює високу питому вагу (~16-31%) дітей з розвинутими стадіями фіброзу печінки серед тих, що звертаються вперше [15, 16, 17]. Елевация активності печінкових трансаміназ, яка використовується нині для скринінгу МАЖХП у дітей з ожирінням, на жаль, не є надійним маркером гістологічної активності запалення, що може призводити до неадекватного оцінювання ступеня пошкодження печінки [18]. Крім того, дослідження Sahota та співавт. (2020) доводить, що лише 12,3% дітей з позитивними скринінговими тестами (елевациєю аланінамінотрансферази) отримують додаткові діагностичні процедури для верифікації діагнозу МАЖХП, отже значна кількість випадків, ймовірно, залишаються не діагностованими як через недосконалість скринінгових програм та недостатність їх втілення в клінічну практику, так і через складність процедури клінічної діагностики [19]. Отже значна поширеність МАЖХП в педіатричній популяції, малосимптомність маніфестації, здатність до швидкого прогресування захворювання, відсутність надійних скринінгових маркерів обумовлюють необхідність пошуку неінвазивних маркерів для ранньої діагностики та селекції пацієнтів з ризиком швидкого прогресування з метою своєчасного терапевтичного втручання.

МАЖХП є мультифакторним захворюванням, розвиток і прогресування якого обумовлені впливом сукупності різноманітних спадкових чинників та факторів середовища [20]. Генетичні модифікатори,

об'єднані у МАЖХП-реактом, відіграють вирішальну роль у розвитку та прогресуванні МАЖХП [21]. Варіабельність генів, продукти яких беруть участь в ліпідному обміні, асоціюється з ризиком виникнення МАЖХП, в той час як генів, залучених у механізми оксидативного стресу, запалення, інсулінорезистентності, фіброгенезу – з прогресуванням захворювання [22]. Вважається, що поєднання генотипування з клінічними параметрами, може бути доцільним у виявленні пацієнтів групи ризику розвитку МАСТ і дозволить уникнути проведення біопсії печінки [23].

Дані генетичних досліджень останніх років підтвердили транскенераційний характер успадкування характерного для МАЖХП метаболічного фенотипу, пов'язаний з епігенетичними модифікаціями, які відбуваються під впливом факторів зовнішнього середовища (харчування, фізична активність) [24]. Серед епігенетичних факторів некодуючі РНК, завдяки стійкості молекул до деградації, доступності визначення їх в циркуляції, вважаються ймовірними кандидатами для ранньої діагностики МАЖХП, але придатність їх до застосування в клінічній практиці залишається не визначеною й потребує вивчення [25]. Крім того, розуміння механізмів впливу некодуючих РНК на розвиток захворювання відкриває можливості створення нових прогностичних біомаркерів, які дозволять персоніфікувати ризик розвитку МАЖХП і стратифікувати ймовірність несприятливого перебігу захворювання.

Згідно з теорією «багатьох паралельних ударів» прогресування МАЖХП від простого стеатозу до стеатогепатиту відбувається внаслідок порушення імунного гомеостазу й розвитку системної запальної відповіді, що супроводжується ушкодженням та загибеллю гепатоцитів [26]. Промоторами запалення можуть виступати різноманітні екзогенні та ендогенні фактори, серед яких провідну роль грають сигнали інтестинального походження [20]. Вивчення порушень мікрофлори кишечника у дітей з МАЖХП та обґрунтування підходів до їх корекції,

ймовірно, може суттєво поліпшити прогноз перебігу захворювання, що обумовлює необхідність клінічних досліджень в цьому напрямку.

Таким чином, педіатрична МАЖХП є важливою медико-соціальною проблемою, тягар якої для системи охорони здоров'я неухильно зростає. Мультифакторність природи МАЖХП обумовлює необхідність комплексного аналізу взаємозв'язків численних ендо- та екзогенних факторів, що впливають на розвиток та перебіг МАЖХП, актуалізуючи дійсне дослідження. Значна поширеність захворювання в педіатричній популяції й малосимптомність перебігу диктують необхідність пошуку чутливих неінвазивних маркерів для ранньої діагностики та створення програм ефективного скринінгу в групах ризику. Високий потенціал педіатричної МАЖХП до прогресування вимагає персоналізованого підходу до визначення ймовірності несприятливого перебігу й розробки надійної системи прогнозування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» згідно з планом комплексних наукових робіт. Вона є фрагментом науково-дослідних робіт «Вивчити метаболічні та структурні порушення печінки при формуванні стеатозу печінки у дітей з біліарними розладами та патологією кишечника» (№ держреєстрації 0114U005583), «Вивчити провідні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів» (№ держреєстрації 0117U005589), «Вивчити фактори впливу й предиктори формування фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики» (№ держреєстрації №0120U103044, 2021-2022р.р.). Автор є відповідальним виконавцем вищевказаних тем. В межах даних досліджень автором проведено відбір та комплексне обстеження дітей з надмірною вагою та ожирінням, хворих на МАЖХП.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та прогнозування ризику несприятливого перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей шляхом вивчення метаболічного профілю, харчової поведінки, якості життя, стану кишкової мікрофлори, активності запалення й апонтозу, генетичної варіабельності (SNV *NR1H4* та *TLR4*), механізмів епігенетичної регуляції та на підставі отриманих результатів запропонувати алгоритм діагностичного пошуку з урахуванням стадії захворювання та інформативну систему прогнозування розвитку МАЖХП.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу МАЖХП у дітей в залежності від клінічної форми захворювання.
2. Оцінити якість життя та харчову поведінку дітей з МАЖХП з урахуванням клінічної форми захворювання.
3. Дослідити зв'язок з метаболічним синдромом, станом кишкової мікрофлори та засвоєнням лактози при МАЖХП з урахуванням клінічної форми захворювання.
4. Дослідити соно-еластографічні особливості, функціональний стан ЖМ та кардіоваскулярний ризик при МАЖХП в залежності від клінічної форми захворювання.
5. Дослідити особливості механізмів запалення, інсулінорезистентності та апонтозу з урахуванням клінічної форми МАЖХП у дітей.
6. Дослідити роль генетичної варіабельності FXR- та TLR-сигналіngu у формуванні та прогресуванні МАЖХП у дітей шляхом вивчення одонуклеотидних варіантів *NR1H4* та *TLR4*.
7. Вивчити роль епігенетичних факторів (miRNA-122, miRNA-421, lncRNA MEG3) в механізмах розвитку та прогресування МАЖХП шляхом дослідження активності їх експресії.
8. З'ясувати діагностичну цінність неінвазивних соно-еластографічних (жировий індекс, гепаторенальний індекс, 2D-SWE),

лабораторних (цитокератин-18, HOMA-IR, TNF α /IL-10), розрахункових індексів (МАСК-3, антропометричний індекс, індекс стеатозу), транскриптомних маркерів (miRNA-122, miRNA-421, lncRNA MEG3) та розробити алгоритм ранньої діагностики МАЖХП у дітей з урахуванням клінічної форми захворювання.

9. Провести аналіз взаємозв'язків між показниками метаболічного профілю, активності запалення та апоптозу, генетичної варіабельності, активності експресії транскриптомних маркерів, виявити предиктори розвитку МАСГ, розробити інформативну систему прогнозування розвитку МАСГ.

Об'єкт дослідження: метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки у дітей.

Предмет дослідження: генетична варіабельність, циркулюючі транскриптомні маркери, жорстко-еластичні властивості печінки, функціональний стан печінки та жовчного міхура, метаболічний профіль, васкулярний ризик, маркери запалення, інсулінорезистентності та апоптозу, стан кишкової мікрофлори та засвоєння лактози, харчова поведінка та якість життя у дітей з різними клінічними формами МАЖХП.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, фізикальне обстеження, антропометрія, оральний глюкозо-толерантний тест, заповнення індивідуальних карт спостереження пацієнтів), інструментальні (транзієнтна еластографія, зсувно-хвильова еластографія, ультрасонографія – для оцінки структурно-функціонального стану печінки), лабораторні (біохімічний – для визначення активності печінкових ферментів, ліпідного спектру, якісного складу жовчі; імунотурбідиметричний – для визначення глікованого гемоглобіну; імуноферментний – для визначення інсуліну, TNF α , IL-6, IL-10; хроматографічний – для визначення фекальних КЖК; молекулярно-генетичний – для визначення SNV *NR1H4*, *TLR4*, рівня циркулюючих miRNA-122, miRNA-421, lncRNA MEG3), метод медико-біологічного опитування (оцінка харчової поведінки та якості життя), статистичні методи

(параметричні, непараметричні, кореляційний, бінарний логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз, факторний аналіз, послідовний аналіз Вальда).

Наукова новизна одержаних результатів

В роботі представлено нову концепцію розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки як складної комплексної взаємодії чисельних екзогенних та ендогенних факторів, на підставі чого створено систему ранньої діагностики та прогнозування ризику розвитку різних клінічних форм метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей на підґрунті принципів персоніфікованої медицини.

Вперше продемонстрована асоціація одонуклеотидних варіантів rs4986790 гену *TLR4* та rs11110390 гену *NR1H4* з ймовірністю розвитку та перебігом МАЖХП у дітей. Показано, що ТТ-генотип SNV rs11110390 гену *NR1H4* пов'язаний з підвищенням ймовірності розвитку МАЖХП та прогресуванням структурних змін печінки, в той час як АС-генотип SNV rs4986790 гену *TLR4* пов'язаний зі сприятливим метаболічним фенотипом.

Вперше представлені дані щодо вкладу механізмів епігенетичної регуляції у процеси розвитку та прогресування МАЖХП у дітей. Встановлено високу значущість транскриптомних біомаркерів, таких як lncRNA MEG3, miR-421 та miR-122, для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП та МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей.

Розкриті нові аспекти впливу запалення, апоптозу та інсулінорезистентності у формуванні різних клінічних форм МАЖХП у дітей, на підставі яких розроблено ефективні діагностичні та диференційно-діагностичні панелі. Панель, яка поєднує визначення НОМА-ІР та $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ з транзієнтною еластографією, дає можливість диференційної діагностики різних форм МАЖХП. Комбінована панель, яка поєднує визначення СК-18 з розрахунком МАСК-3 та транзієнтною еластографією, дозволяє проводити селекцію хворих з ризиком швидкого прогресування захворювання.

Представлені характерні соно-еластографічні ознаки різних клінічних форм МАЖХП у дітей, на підставі яких розроблений діагностичні алгоритми, які поєднують В-режим з 2D-SWE та стеатометрією, для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики МАЖХП та МАСГ.

Вперше встановлені предиктори підвищення кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП, до яких відносяться ступінь вісцерального ожиріння та рівень інсулінемії, та розроблено систему оцінювання ризику розвитку кардіоваскулярних порушень у дітей з МАЖХП.

Розширено уявлення щодо наслідків впливу захворювання на всі сфери життя дитини, у тому числі на показники якості життя: встановлено, що погіршення якості життя відбувається у фізичному та психічному субдоменах, а прогресування захворювання супроводжується погіршенням загального показника психічного здоров'я внаслідок посилення розладів емоційної сфери. Вперше представлені особливості харчової поведінки при різних клінічних формах МАЖХП у дітей.

Практична значущість одержаних результатів

Представлені нові можливості неінвазивної ультразвукової діагностики при МАЖХП у дітей: встановлено діагностичну цінність соно-еластографічних параметрів для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики різних форм МАЖХП у дітей. Розроблено й запропоновано до впровадження в клінічну практику новий спосіб ранньої діагностики МАЖХП у дітей, який полягає у визначенні КЗУ шляхом стеатометрії печінки (патент України на корисну модель № 141188 від 25.03.2020). Розроблено і впроваджено в клінічну практику новий спосіб диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ у дітей, який ґрунтується на визначенні жорсткості паренхіми печінки шляхом 2D-SWE. При значенні жорсткості $> 5,28$ кПа діагностують МАСГ (патент України на корисну модель № 142313 від 25.05.2020). Розроблено й запропоновано для впровадження порівняння ехогенності паренхіми печінки та нирок з

визначенням ГРІ для ранньої діагностики МАЖХП. Показник ГРІ $>1,27$ є діагностичним для МАЖХП.

Встановлено діагностичну цінність розрахункових індексів, що включають антропометричні та біохімічні показники, для скринінгу на МАЖХП у дітей. Розроблено і впроваджено в клінічну практику новий спосіб ранньої діагностики МАЖХП у дітей, який базується на математичному обчислюванні антропометричних параметрів, а саме обводу талії та стегон з урахуванням віку та 90 перцентилю окружності талії для відповідного віку та статі (патент України на корисну модель № 131852 від 11.02.2019). Запропоновано і впроваджено у практику новий спосіб діагностики МАЖХП у дітей, який полягає в математичному обчислюванні антропометричних та біохімічних показників, а саме визначення рівня ГГТП, ЛПВГ, окружності талії з урахуванням віку та 90 перцентилю окружності талії для відповідного віку та статі (патент України на корисну модель № 131505 від 25.01.2019). Розроблено і впроваджено в клінічну практику новий спосіб ранньої діагностики МАЖХП у дітей, який ґрунтується на УЗ-оцінюванні розподілу жирової тканини з визначенням жирового індексу черевної стінки (патент України на корисну модель № 118954 від 11.09.17).

Вперше представлено можливість використання транскриптомних маркерів для неінвазивної діагностики МАЖХП та МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей. Рекомендовано визначення концентрації miR-122 у сироватці крові з метою ранньої діагностики МАЖХП у дітей з ожирінням. При значенні miR-122 $>0,413$ ум. од. визначають наявність МАЖХП. Рекомендовано визначення транскриптомних маркерів (miR-122, miR-421, lncRNA MEG3) для ранньої неінвазивної діагностики фіброзу печінки при МАЖХП у дітей. Значення miR-122 $>0,56$, miR-421 $>82,71$, lncRNA MEG3 $>31,4$ слід вважати ознакою фіброзу печінки при МАЖХП у дітей.

Визначено діагностичну цінність сироваткових маркерів апонтозу, запалення та інсулінорезистентності для діагностики МАЖХП у дітей. Запропоновано визначення СК18 в сироватці крові для ранньої діагностики

МАСГ, розрахунок МАСК-3 з метою селекції пацієнтів з активним перебігом МАСГ. При значенні СК18 $>87,4$ U/l діагностують МАСГ, при значенні МАСК-3 $>0,053$ – «фібротичний» варіант перебігу МАСГ. Розроблено діагностичний алгоритм, який ґрунтується на комбінації СК18, МАСК-3 і транзйентної еластографії, для ранньої діагностики МАЖХП, диференційної діагностики МАСГ, а також селекції хворих з активним перебігом МАСГ. Рекомендовано визначення НОМА-IR з метою ранньої діагностики МАЖХП у дітей з ожирінням, а також для селекції хворих на МАСГ. Значення НОМА-IR $> 3,6$ слід вважати ознакою МАЖХП, НОМА-IR $> 4,9$ – ознакою МАСГ. Запропоновано визначення співвідношення $TNF\alpha/IL-10$ у дітей з ожирінням для ранньої діагностики МАСГ. При значення $TNF\alpha/IL-10 \geq 0,58$ діагностують МАСГ. Створено діагностичний алгоритм, що ґрунтується на комбінації НОМА-IR, $TNF\alpha/IL-10$ і транзйентної еластографії для ранньої діагностики різних форм МАЖХП у дітей та селекції пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу захворювання.

Запропоновано проводити оцінку кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП шляхом УЗ-оцінювання товщини комплексу інтіма-медіа (KIM). Значення KIM $>0,5$ мм слід вважати маркером високого кардіоваскулярного ризику у дітей з ожирінням.

Рекомендовано виявлення нездорової харчової поведінки та проведення оцінки якості життя шляхом медико-біологічного опитування для персоніфікації стратегії та удосконалення ефективності лікування.

Вперше встановлено можливість використання генотипування за SNV rs4986790 *TLR4* та SNV rs11110390 *NR1H4* для прогнозування розвитку МАСГ у дітей. Створено прогностичну систему стратифікації ризику розвитку МАСГ на підставі математичного моделювання. Результат алгебраїчного підсумовування ПК >13 слід вважати ознакою 95% ймовірності розвитку МАСГ.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджено в практику та використовуються в роботі відділення дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», педіатричних відділень комунального некомерційного підприємства «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня Ужгородської міської ради», дитячого відділення комунального закладу «Ужгородська районна лікарня», педіатричних відділень комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», Центра нервової медико-санітарної допомоги №2 комунального некомерційного підприємства Кам'янської міської ради, консультативної поліклініки комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», поліклінічних відділень комунального некомерційного підприємства «Одеська обласна клінічна лікарня Одеської обласної ради», діагностичного відділення КНП «Лікарня св. Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області, консультативної поліклініки, відділення функціональної діагностики КНН «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака».

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Особистий внесок здобувача

Дисертанткою самостійно проведено інформаційний пошук, проаналізована сучасна наукова література з теми роботи, сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання. Здобувачкою самостійно проведено клінічне обстеження хворих та динамічне спостереження за ними. Авторка брала участь у проведенні молекулярно-генетичних досліджень вмісту сироваткових циркулюючих некодуючих РНК. Здобувачка особисто систематизувала отримані результати, написала всі розділи дисертаційної роботи, підготувала до друку

наукові праці, впровадила наукові розробки в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Авторка не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали кандидатської дисертації здобувачки не використовувалися в даній роботі.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних та всеукраїнських наукових форумах: Конгресах Європейської спілки дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN) (м. Прага, 2017; м. Женева, 2018; м. Глазго, 2019, м. Вена, 2021, м. Копенгаген, 2022); 6 Світовому конгресі дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (м. Вена, 2021), Самміті з неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD Summit) (м. Севілья, 2019, Digital NAFLD Summit, 2021, м. Дублін, 2022), Об'єднаному гастроентерологічному тижні (UEG Week) (UEG Week Virtual, 2020, 2021, м. Вена, 2022); науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології» (м. Київ, 2018, 2019, 2020), науково-практичній конференції «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» (м. Харків, 2018, 2019, 2020, 2021), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (м. Львів, 2016, м. Полтава, 2017, м. Харків, 2018, м. Львів, 2019, онлайн, 2020, онлайн, 2021, м. Київ, 2022), III Науковому конгресі з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (м. Київ, 2018), наукових сесіях ІГ НАМН України «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології» (м. Дніпро, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022), Міжнародному медичному форумі (м. Київ, 2018, 2021), науково-практичній конференції «Ноліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря» (м. Дніпро, 2019), Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатричні здобутки сьогодення» (м. Харків, 2022).

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 52 наукові праці, з яких 21 стаття (18 – у фахових виданнях України, у тому числі 8 – у журналах, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Web of Science/Scopus, 3- у виданнях іноземних держав, що індексуються у Scopus), 23 роботи в наукових збірниках і матеріалах міжнародних та всеукраїнських конгресів, з'їздів, конференцій, 5 патентів України на корисну модель, 1 методичні рекомендації, 2 монографії.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація побудована за класичним типом та викладена на 373 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних результатів дослідження, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел (містить 409 найменувань, з них 379 латиницею та 30 кирилицею), 4 додатків. Робота містить 53 рисунки та 105 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ НЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ

1.1 Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки у дітей як медико-соціальна проблема

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) на сьогодні вважається однією з найбільш поширених нозологічних форм в структурі хронічних дифузних захворювань печінки [1]. Глобальне зростання поширеності педіатричної МАЖХП є наслідком світової пандемії ожиріння [27]. Так, питома вага дітей та підлітків з ожирінням в світовій популяції зросла у 8 разів за період з 1975 по 2016 роки, а відсоток дітей з надмірною вагою збільшився з 4% до 18% за цей же період [28]. Згідно з даними статистики охорони здоров'я ВООЗ (WHO Global Health Observatory Data) 2017 року в світі на ожиріння страждають понад 340 мільйонів дітей і підлітків 5–19 років [29]. До того ж, приблизно 38,2 мільйонів дітей до 5 років мають надмірну вагу або ожиріння (ВООЗ, 2019 рік) [30]. Рівень дитячого ожиріння в країнах з високим рівнем доходу за останні 30 років практично подвоївся, а в деяких регіонах - збільшився втричі [31]. Поширеність МАЖХП також зросла більше, ніж вдвічі за останні 20 років за даними американських дослідників [32]. За даними систематичного огляду досліджень щодо поширеності МАЖХП встановлено, що у дітей та підлітків з надмірною вагою поширеність МАЖХП збільшується в 6 разів, тоді як у дітей та підлітків з ожирінням – у 26 разів [33]. Надмірні темпи набору ваги в перші 5 років пов'язані з більшим вмістом жиру у печінці в ранньому дитинстві [34]. Надмірний розвиток жирової тканини у віці між 1 і 10 роками асоціюється зі зростанням ризику розвитку МАЖХП в підлітковому віці [35]. У дослідженні з залученням понад 3000 дітей продемонстровано, що рівень

печінкових трансаміназ (АСТ і АЛТ) корелює з вмістом жирової тканини у печінці [36]. Особливо швидке зростаєння рівня поширеності МАЖХП спостерігається в країнах з високим рівнем урбанізації, що супроводжується зміною способу життя [37]. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України темп приросту поширеності ожиріння серед дітей склав 38,4% за 7 років, практично третина регіонів України характеризується високим рівнем його поширеності [38]. Чергова хвиля збільшення ваги серед дітей та підлітків була зафіксована у 2020 році й була обумовлена пандемією COVID-19, причому українські діти не стали виключенням з цієї тенденції [39]. Зростання ваги стало результатом соціальної ізоляції, яка сприяє збільшенню кількості прийомів їжі, особливо смаженої та солодощів, а також зменшенню кількості фізичних вправ і доступу до здорової їжі [40]. Введення воєнного стану в Україні на початку 2022 року ще більше погіршило ситуацію відносно якості харчування, психічного та фізичного здоров'я дітей та підлітків [41].

МАЖХП, ожиріння, інсулінорезистентність та серцево-судинні захворювання пов'язані між собою в рамках метаболічного синдрому. МАЖХП у дітей визнана незалежним фактором ризику розвитку метаболічних ускладнень і вважається печінковим проявом метаболічного синдрому [5]. Основною причиною смертності при МАЖХП в дорослому віці є саме серцево-судинні захворювання, тоді як фіброз печінки при МАЖХП вважається предиктором печінково-асоційованої смертності [42, 43]. Педіатрична МАЖХП асоціюється зі зростанням смертності у дорослому віці [5, 6, 7]. За даними лонгитюдного дослідження Abeysekera K. та співавт. (2020) (Avon Longitudinal Study of Parents and Children - ALSPAC) поширеність МАЖХП при переході в дорослий вік збільшується з 2,5% у віці 17 років до 20,7% у віці 24 роки, причому у віці 24 роки 2,4% когорти хворих вже мають МАЖХП-асоційований фіброз печінки [44]. Моделювання статистичних даних багатьох країн продемонструвало швидке зростання частоти МАЖХП-асоційованого цирозу печінки в загальній популяції. При

збереженні дійсних тенденцій та природнього перебігу, до 2040 року 73% усіх нових діагнозів цирозу печінки, ймовірно, будуть пов'язані з МАЖХП [45]. Математичне моделювання, що має підґрунтям показники поширеності ожиріння та цукрового діабету 2 типу, передбачає, що до 2030 року кількість пацієнтів із розвинутим МАЖХП-асоційованим фіброзом і цирозом печінки подвоїться [46].

Крім того, МАЖХП демонструє здатність до прогресування й розвитку ускладнень і термінальних стадій захворювання вже в дитячому віці [3]. Спостереження за природним перебігом МАЖХП у дітей демонструє 13,8-кратне зростання ризику смертності та потреби в трансплантації печінки у зв'язку з прогресуванням фіброзу та декомпенсацією цирозу печінки [4, 8]. Прогресування фіброзу може спостерігатися не тільки у пацієнтів з МАСГ, але й у випадках простого стеатозу, що не супроводжується запальною реакцією [25]. Швидкість прогресування фіброзу при МАЖХП становить, у середньому, 1 ступінь за 14,3 років (95% ДІ, 9,1-50,0 років) для простого стеатозу та 7,1 років (95% ДІ, 4,8-14, 3 роки) для МАСГ [47]. Обидва морфологічні варіанти МАЖХП (як із наявним фіброзом, так і без нього) супроводжуються підвищенням ймовірності розвитку гепатоцелюлярної карциноми з передбачуваною щорічною інцидентністю 0,3% [48]. Висока ймовірність прогресування МАЖХП та МАЖХП-асоційованого канцерогенезу обумовлює необхідність своєчасної діагностики та стратифікації ризику несприятливого перебігу захворювання.

Поточні щорічні медичні та соціальні витрати, пов'язані з МАЖХП в США оцінюються в 292 мільярдів доларів і демонструють тенденцію до збільшення в найближчі роки [13]. Стадія фіброзу при МАЖХП визнана незалежним предиктором порушення фізичної складової здоров'я, отже захворювання значно погіршує якість життя педіатричних пацієнтів [49, 50]. На сьогодні якість життя педіатричних пацієнтів з МАЖХП вивчена недостатньо, хоча її значення є суттєвим і значно розширює розуміння загального впливу захворювання. Результати чисельних досліджень свідчать

про те, що МАЖХП пов'язана зі зниженням загального рівня якості життя, переважно, за рахунок його фізичного компоненту [51]. Крім того, за даними окремих досліджень, погіршення якості життя пацієнтів з МАЖХП може бути значно більшим, ніж при інших за етіологією хронічних захворюваннях печінки, зокрема, пацієнти з МАЖХП мають більший ступінь обмеження активності та загальної симптоматики порівняно з пацієнтами з хронічним ВГВ або ВГС [52, 53]. Дослідження якості життя 771 дорослих пацієнтів з підтвердженою гістологічно МАЖХП, включених до NASH CRN, продемонструвало гірші показники фізичного і психічного здоров'я пацієнтів з МАЖХП порівняно з середніми показниками загальної популяції США з або без хронічних захворювань [50]. Більше того, пацієнти з МАСТ показали нижчі рівні фізичного стану здоров'я порівняно з суб'єктами з простим стеатозом (44,5 проти 47,1, $p=0,02$). МАЖХП-асоційований цироз печінки був пов'язаний із найгіршими показниками фізичного компоненту здоров'я, в той же час тяжкість ураження печінки у пацієнтів з МАЖХП суттєво не впливала на стан психічного здоров'я. Негативний вплив МАЖХП на суб'єктивне сприйняття фізичного здоров'я призводить не лише до особистісних змін, але й супроводжується іншими важливими наслідками. Припускається, що погіршення сприйняття фізичного здоров'я може вплинути на обсяги використання медичних послуг особами з МАЖХП. Так, дослідження Baumeister S.E. та співавт. (2008) продемонструвало, що МАЖХП пов'язана зі значним збільшенням витрат на медичне обслуговування та використання медичних послуг з часом [54]. Крім того, погіршення суб'єктивного сприйняття фізичного стану також може вплинути на продуктивність. Показники фізичного здоров'я за шкалою SF-36 суттєво відрізнялись у людей, які повернулися до роботи після трансплантації печінки, від тих, хто цього не зробив [55]. Парешті, зниження якості життя також впливає на показники смертності, що продемонстровано у численних дослідженнях [56]. Таким чином, МАЖХП завдає значного, часто невизнаного впливу на якість життя пацієнтів, що зростає з прогресуванням хвороби, супроводжується погіршенням особистого життя та сімейних

стосунків пацієнтів, обмеженням повсякденної активності та продуктивності, збільшенням витрат на медичні послуги та їх обсягів, підвищенням показників смертності. Ці висновки підкреслюють потребу в додаткових дослідженнях, присвячених виявленню факторів, пов'язаних зі зниженням якості життя, оскільки інтервенційні втручання, спрямовані на модифікацію впливу цих факторів дозволять значно зменшити тягар захворювання.

Відомо, що МАЖХП пов'язана зі змінами психічного здоров'я. Підлітки з МАЖХП мають високу частоту клінічно підтверджених депресії та тривоги [57]. Ризик високого рівня тривожності є у 10 разів вищим у пацієнтів з МАЖХП, ніж у тих, хто не має цього розладу [58]. Діти з МАЖХП та ожирінням характеризуються високою частотою психосоціальних розладів, таких як низька самооцінка, складнощі комунікації та низька академічна успішність [59]. Поведінкові реакції на обесогнене середовище дітей з МАЖХП відрізняються значною різноманітністю. Фактично, харчова поведінка і, зокрема, відчуття насиченості, енергетична компенсація, швидкість прийому їжі, частота прийомів їжі, відносини з їжею та реакція на її рекламу, практика винагороди їжею та, що важливо, смакові та дієтичні уподобання дитини з МАЖХП є надзвичайно індивідуальними. Отже, звернення до поведінкових аспектів медіатричної МАЖХП слід розглядати як актуальну область активних досліджень та інтервенційних втручань [60].

Взаємозв'язок між МАЖХП та соціальними детермінантами здоров'я, які визначаються ВООЗ як «умови, в яких люди народжуються, ростуть, працюють, живуть і старіють, а також сили і системи, що формують умови повсякденного життя», також активно вивчається в останні роки [61]. Нещодавні дослідження показали, що кумулятивний вплив несприятливих соціально-економічних умов в дитинстві підвищує ризик розвитку МАЖХП у дорослому віці на 73% [62]. Продемонстрований зв'язок між соціально-економічною депривацією та більш раннім початком МАЖХП у дітей [63]. Однією з найпоширеніших соціальних потреб, пов'язаних зі здоров'ям дітей з МАЖХП, що була виявлена у 13% пацієнтів, є незахищеність стосовно

харчування [64]. Продовольча незахищеність, визначена некомерційною організацією Feeding America як «відсутність постійного доступу до достатньої кількості їжі для кожної особи в сім'ї, щоб вести активний, здоровий спосіб життя», корелює з наявністю багатьох інших соціальних потреб, пов'язаних зі здоров'ям. Крім того, за відсутності продовольчої безпеки дієта може включати більше прозапальних макроелементів, таких як фруктоза та насичені жири. Однак поширеність і тип специфічних соціальних потреб, пов'язаних зі здоров'ям, з якими стикаються діти з МАЖХП, залишаються невизначеними. З'ясування цих соціальних потреб, пов'язаних зі здоров'ям, на рівні пацієнта є критично важливим, оскільки неврахування їх може створювати перешкоди для впровадження рекомендованих втручань щодо способу життя, критичних для регресії МАЖХП.

Таким чином, педіатрична МАЖХП є важливою медико-соціальною проблемою, тягар якої для системи охорони здоров'я зростає з кожним роком. Значна поширеність захворювання в педіатричній популяції й високий потенціал до прогресування диктують необхідність удосконалення ранньої діагностики та створення програм ефективного скринінгу в групах ризику.

1.2 Механізми розвитку метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей

1.2.1 Провідні концепції натогенезу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Акумуляція жиру в печінці є характерною ознакою захворювання, яке охоплює спектр різних форм - від простого стеатозу печінки без ознак запалення до МАСГ, що супроводжується запаленням та ушкодженням гепатоцитів з поступовою їх фібротичною трансформацією. Ліноліз у

жировій тканині та печінковий ліпогенез *de novo* є основними біологічними процесами, що сприяють розвитку жирової дистрофії печінки, які у поєднанні призводять до збільшення надходження вільних жирних кислот до печінки та скелетних м'язів, активації механізмів ліпотоксичності та запалення, відповідальних за ушкодження гепатоцитів [65]. Гепатоцелюлярна акумуляція ліпідів є основою МАЖХП, яка формується, коли здатність печінки переробляти ліпіди та вуглеводи вичерпується.

Головною метою чисельних патофізіологічних концепцій розвитку МАЖХП стало пояснення механізмів, що є підґрунтям прогресування захворювання та розвитку важких його форм. Запропонована однією з перших теорія «двох ударів» (Day та співавт., 1998) сформулювала припущення про певну послідовність розвитку патологічного процесу [66]. Перший «удар» характеризується впливом факторів, які призводять до посиленого ліпогенезу *de novo* в печінці, порушення експорту ВЖК і, як наслідок, акумуляції ліпідів в гепатоцитах зі зростанням загальної кількості перевантажених жиром гепатоцитів більше 5% і розвитку стеатозу печінки [20]. «Перший удар» безпосередньо пов'язаний із гіперкалорійним харчуванням, малорухливим способом життя, варіабельністю багатьох гепів, які беруть участь у метаболізмі глюкози та жиру, що спричиняє метаболічну дисрегуляцію та, як наслідок, накопичення жиру. Ожиріння, обумовлюючи збільшення надходження ВЖК в гепатоцити, призводить до розвитку стеатозу печінки, як першого етапу МАЖХП. Надмірність ліпогенезу *de novo* вносить свій вклад в розвиток МАСГ, оскільки певні насичені жирні кислоти, зокрема пальмітат, мають здатність індукувати як запалення, так і апоптоз [67]. «Другий удар», який виникає згодом, провокується впливом ендотоксинів інтестинального походження і полягає у підвищеній генерації активних кисневмісних метаболітів, під впливом яких збільшується кількість токсичних окислених ліпідних продуктів, що призводить до запальної реакції, обумовлюючи розвиток стеатогепатиту і фіброзу тканини печінки. Внаслідок дії окислених ліпідних продуктів, прозапальних метаболітів

відбувається індукція загибелі гепатоцитів, пригнічення дозрівання гепатоцитів, проліферація клітин-попередників, що призводить до розвитку цирозу печінки і ГЦК [20, 26]. Однак дослідження останніх років та розвиток нових технологій зробили очевидною невідповідність концепції сучасному розумінню мультифакторності природи МАЖХП. Загальновизнаною на сьогодні моделлю розвитку МАЖХП вважається теорія «множинних ударів», яка пояснює розвиток метаболічної дисфункції складною синергетичною взаємодією генетичних, епігенетичних, екологічних чинників, підкреслює необхідність врахування перехресного взаємного впливу між різними органами та тканинами, включаючи жирову тканину, підшлункову залозу, кишечник і печінку, пов'язує прогресування захворювання з впливом численних стресорних факторів [68]. Згідно з цією моделлю, мпожипні взаємопов'язані і взаємообумовлені фактори завдають власного впливу паралельно і призводять до розвитку гепатоцелюлярного запалення, але першим кроком лишається акумуляція ліпідів в гепатоцитах, спричинена надмірним споживанням вуглеводів та ліпідів з їжею.

Численні внутрішньо- та позапечінкові механізми, у тому числі дисфункція жирової тканини, зміни складу мікробіоти кишечника, особливості харчування, маючи підґрунтям різноманітність генетичної схильності, завдають впливу на шляху розвитку МАСГ [69]. Інсулінорезистентність вважається важливим чинником регуляції активності метаболічних шляхів. Порушення опосередкованого інсуліном інгібування ліполізу призводить до збільшення надходження жирних кислот до печінки. Крім того, гіперінсуліпемія у сполученні з локально синтезованими прозапальними цитокінами через регуляцію експресії SREBP-1c має здатність до активації експресії ліпогенних генів. В той же час, гіперглікемія активує ChREBP, сприяючи експресії більшої кількості ліпогенних генів. Акумулювані в надмірній кількості ВЖК служать субстратами для виробництва ліпотоксичних ліпідів (таких як окислені фосфоліпідн), які викликають метаболічний стрес гепатоцитів, їх пошкодження або загибель.

Отже розвиток «ліпотоксичності» є одним із основних тригерів запалення та загибелі гепатоцитів або аутофагії, що сприяє розвитку МАСГ [69]. Вплив токсичних ліпідних фракцій призводить до мітохондріальної дисфункції, стресу ендоплазматичного ретикулуму, окислювального стресу, вивільнення молекулярних структур, пов'язаних з ушкодженням (DAMPs) і активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, асоційованих з запаленням. Хронічна активація адаптивних захисних клітинних реакцій на стрес, зокрема, відповіді на незгорнуті білки (unfolded protein response - UPR) сприяє посиленню накопичення ліпідів і розвитку інсулінорезистентності, отже формує середовище для прогресування МАСГ шляхом індукції запалення, окислювального стресу та загибелі гепатоцитів [70]. МАСГ також пов'язаний з мітохондріальною дисфункцією та зменшенням здатності гепатоцитів окислювати надлишок ліпідів, що посилює ліпотоксичність, призводить до підвищеної продукції активних форм кисню, сприяє окисному стресу, активації запалення та розвитку фіброзу [69]. Розвиток МАСГ супроводжується активацією резидентних макрофагів печінки, також званих клітин Купфера, та виділенням цитокінів та хемокінів [71]. Зміни в імунному ландшафті печінки, зокрема інфільтрація імунними клітинами, такими як моноцити та нейтрофіли, сприяють хронічному запальному стану печінки [72]. Нерезидентні макрофаги печінки також здатні сприяти інсулінорезистентності незалежно від запального статусу через продукцію прозапальних факторів, які безпосередньо регулюють інсуліновий сигналінг в гепатоцитах і, отже, метаболізм печінки [73].

Внаслідок повторюваного ушкодження печінки дисрегульовані гепатоцити або запальні клітини індують паракринну або опосередковану циркулюючими факторами (зокрема, адипокінами і жирними кислотами), що вивільняються вісцеральною жировою тканиною або мікробіомом кишечника, передачу сигналів, що сприяють активації зірчастих клітин печінки (HSC) [74, 75]. Активні радикали кисню ендоплазматичного ретикулуму апоптотичних гепатоцитів також беруть участь в активації

зірчастих клітин [76]. Крім того, патоген-асоційовані молекулярні структури (PAMPs), DAMPs, а також ендотоксини інтестинального походження можуть безпосередньо сприяти розвитку фіброзу шляхом передачі сигналів через рецептори вродженого імунітету, такі як TLR4, експресовані на HSC, що свідчить про те, що активація вродженого імунітету є ключовою подією при розвитку фіброзу печінки [77]. Під впливом чисельних профіброгенних факторів HSC стають основними ефекторними клітинами в процесі нечінкового фіброгенезу, стимулюючи продукцію фібробластів, міофібробластів, які виробляють компоненти позаклітинного матриксу та прозапальні медіатори і сприяють створенню профіброгенного середовища [78].

Заміна терміну НАЖХП на МАЖХП, яка відбулась в останні роки, свідчить про визнання метаболічної дисфункції основним рушійним фактором розвитку та прогресування хвороби [29]. В той же час, запропоновані зміни номенклатури не дозволяють відобразити шпирокій фенотипічний спектр МАЖХП, асоційований з його патофізіологічною гетерогенністю [79]. В цьому контексті, Singh та співавт. (2021) запропонували «MEGA-D» акронім, який узагальнює патогенетичну різноманітність МАЖХП, представляючи п'ять підтипів захворювання: М (Metabolic syndrome) – метаболічний синдром, Е (Environmental stressor) – фактори навколишнього середовища, G (Genetic Factor) – генетичні фактори, А (Bile Acid dysregulation) – дисрегуляція жовчних кислот, D (gut Dysbiosis) – дисбіоз кишечника [80]. Іншим патогенетичним компонентом, на якому зосереджується науковий інтерес в останні роки, є ліпідний профіль [81]. Ідея полягає в ідентифікації специфічних ліпідних сигнатур та визначенні певних фенотипів МАЖХП, які відповідають різним патогенетичним шляхам (так звані, «М-підтип» і «не-М-підтип»), і відрізняються лікуванням [82].

Таким чином, МАЖХП є мультифакторним захворюванням, розвиток якого обумовлюється впливом різноманітних генетичних, епігенетичних чинників та факторів середовища, зокрема способу життя та особливостей

харчування. Своєчасне виявлення груп ризику формування МАЖХП, прогнозування несприятливого перебігу, а також розробка ефективних методів лікування залежать від глибокого розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі прогресування МАЖХП.

1.2.2 Роль генетичної варіабельності в механізмах розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Підтвердження значущості генетичної варіабельності в розвитку МАЖХП знайдені в численних сучасних повногеномних асоціативних дослідженнях (Genome Wide Association Studies - GWAS) [83]. Дослідження генів-кандидатів демонструють здатність певних генетичних варіантів, відповідальних за регуляцію метаболізму ліпідів, запалення, інсулінового сигналіngu, оксидативного стресу, активності фіброгенезу, передбачити прогресування МАЖХП [84-86].

Значна частина генетичних варіацій, асоційованих з виникненням МАЖХП, міститься в генах, що беруть участь в обслуговуванні ліпідних краплин, зокрема *PNPLA3*, *TM6SF2*, *HSD17B13*, *MBOAT7*, *GCKR*, *IRGM*, в генах, які беруть участь в ліпідному обміні, таких як *ELOVL2*, *MTTP*, *LIPIN1* [20]. SNV генів *PNPLA3*, *TM6SF2* і *HSD17B13* притаманний найвищий ступінь асоціації з МАЖХП ($OR > 1,6$) порівняно з іншими генами. Найбільш досліджені на сьогодні SNV гену *PNPLA3* та інших МАЖХП-асоційованих генів пояснюють не більше 5% випадків МАЖХП, отже генетичні варіанти, які впливають на виникнення і розвиток захворювання, залишаються достеменно не ідентифікованими.

Розвиток МАСГ і фіброзу печінки найчастіше асоціюється з варіабельністю генів, продукти яких беруть участь у розвитку оксидативного стресу, запалення, інсулінорезистентності. Доведено, що гени молекулярних компонентів про- і антиоксидантної систем, зокрема *SOD2*, *PPARGC1A*, *UGT1A1*, *HMOX1* мають тісний зв'язок з розвитком МАСГ [87]. Крім того,

гени, продукти яких беруть участь в запальному процесі, також пов'язані з розвитком МАСГ. SNV, які супроводжуються гіперактивацією прозапальних механізмів, пов'язані з прогресуванням захворювання, тоді як пов'язані зі зниженням активності запалення перешкоджають розвитку МАЖХП.

Варіабельність рецепції промоторів запалення, є вирішальним фактором, який обумовлює здатність до прогресування МАЖХП від простого стеатозу до МАСГ [88]. Тригерами та промоторами запалення можуть виступати різноманітні екзогенні та ендогенні фактори, зокрема, PAMPs бактеріальних агентів інтестинального походження [89]. TLR4, який експресується гепатоцитами, клітинами Купфера, синусоїдальними ендотеліальними клітинами, зірчастими клітинами печінки, холапгіоцитами, епітероцитами, а також клітинами імунної системи, є основним рецептором розпізнавання ліпополісахариду (lipopolysaccharide - LPS) клітинної стінки грамнегативних бактерій. Активація TLR4 LPS індукує певний каскад молекулярних подій, результатом якого стає індукція транскрипції прозапальних генів та запальної відповіді. SNV rs4986790 гену *TLR4* людини локалізується в 3 екзоні кодуючого регіону і призводить до заміни амінокислоти у положенні 299 (Asp299Gly), змінюючи просторову структуру протеїну і, ймовірно, чутливість рецептора до різних лігандів, що обумовлює певні функціональні аберації, пов'язані з активністю продукції цитокінів імунними клітинами, які можуть впливати на характер й активність запальної відповіді. Показано, що присутність SNV rs4986790 гену *TLR4* у кавказських індивідуумів змінює структуру позаклітинного домену TLR4 і поєднується зі змінами аффінітету рецептора до лігандів та дисбалансом прозапальних та протизапальних цитокінів [90]. Свідчення пригнічення активності запальної відповіді людей-носіїв SNV rs4986790 гену *TLR4* вперше були представлені Nancy C. Arbour та співавторами (2000) [91]. Ефекти впливу SNV rs4986790 гену *TLR4* на чутливість до бактеріальних ендотоксинів демонструють суперечливі результати *in vitro* та *in vivo*. Продемонстрована асоціація SNV rs4986790 гену *TLR4* з зростанням інцидентності бактеріальних та вірусних

інфекцій та ризику септичного шоку, викликаного грамнегативними мікроорганізмами, ризику розвитку передракових уражень слизової шлунку, колоректального раку, але, в той же час, виявлені протективні властивості цього поліморфізму щодо розвитку хронічного періодонтиту [92-96]. SNV rs4986790 гену *TLR4* пов'язують з редукцією ризику неінфекційних захворювань, таких як атеросклероз, ревматоїдний артрит [97, 98]. В той же час мета-аналіз та систематичний огляд клінічних досліджень не виявив асоціативного зв'язку SNV rs4986790 гену *TLR4* у хворих з ревматоїдним артритом з ризиком атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань [90, 99]. Молекулярні механізми, що лежать в основі впливу SNV rs4986790 гену *TLR4* на рецепторну функцію, залишаються недостатньо вивченими. Adeline M Najjar та співавтори (2017) продемонстрували, що саме рівень експресії *TLR4* людини, а не його послідовність, є ключовим фактором чутливості до LPS [100].

Враховуючи важливість ролі TLR4 в організації ефективного імунного захисту, механізмах прогресування захворювання, вивчення ролі SNV rs4986790 гену *TLR4* при МАЖХП у дітей вважається надзвичайно актуальним, оскільки відкриває нові можливості прогнозування перебігу і удосконалення менеджменту захворювання у цих хворих.

Проект «МАЖХП-реактом» підтвердив роль ядерних рецепторів, здатних самостійно, подібно факторам транскрипції, регулювати експресію суміжних генів, в патогенезі МАЖХП [101].

Ген *NR1H4*, розташований на короткому плечі 12 хромосоми (12q23.1), кодує ядерний рецептор жовчаних кислот - фарпезоїдний X-рецептор (FXR), є членом суперсімейства ядерних рецепторів, так званих ліганд-активованих факторів транскрипції, і регулює експресію значної кількості генів-мішеней, що беруть участь окрім підтримки гомеостазу жовчних кислот, у широкому діапазоні обмінних процесів, зокрема у ліпідному, вуглеводному та енергетичному гомеостазі, запаленні, проліферації, диференціації та загибелі клітин, а також регулюванні складу та активності мікробіоти кишечника

[102, 103]. Найбільш широко FXR представлений в тканинах, що беруть участь у циркуляції жовчних кислот, включаючи печінку, кишечник та епітелій жовчних протоків, але експресія FXR також виявлена в ниркових тубулярних клітинах, наднирниках, тканині підшлункової залози, адипоцитах, кардіоміоцитах, судинних ендотеліальних та гладком'язових клітинах, імуніцитах [104]. Ефекти активації FXR є тканеспецифічними: так, печінковий (hFXR) та інтестинальний (iFXR) рецептори є важливими медіаторами зворотного гальмування синтезу жовчних кислот та індукції експресії транспортерів жовчних кислот, що забезпечують захист гепатоцитів та ентероцитів від надмірної акумуляції жовчних кислот та пов'язаної з ними токсичності, але на відміну від hFXR, активація iFXR призводить, переважно, до пригнічення синтезу жовчних кислот, тоді як hFXR - до змін складу пулу жовчних кислот [105].

Загалом нечисленність несинонімічних SNV в *NR1H4* порівняно з іншими гепатами свідчить про еволюційну консервативність *NR1H4* та його вирішальне значення для підтримання гомеостазу та функціонального стану клітини [106]. Враховуючи, що FXR є головним регулятором метаболічних процесів, цілком ймовірно є припущення, що гепатичні варіації в межах гену *NR1H4* впливають на розвиток або прогресування асоційованих з його ефектами захворювань [107]. Нами не було знайдено публікацій стосовно внеску поліморфізмів *NR1H4* в формування ризику та клінічних наслідків для МАЖХП.

Таким чином, за результатами генетичних досліджень ідентифіковано чисельні SNV, які впливають на ймовірність виникнення, тяжкість перебігу та здатність до прогресування МАЖХП. Загалом, динамічна взаємодія між генетичними факторами та факторами навколишнього середовища модулює сприйнятливість до захворювання, обумовлює формування певного фенотипу, розвиток і перебіг захворювання. Поєднання генотипування з клінічними параметрами може допомогти підвищити ефективність виявлення та прогнозування ризику розвитку МАЖХП у дітей з ожирінням в клінічній

педіатричній практиці, що дозволить уникнути проведення біопсії печінки. Крім того, комплексний аналіз питомої ваги гепатичних факторів та інших факторів у розвитку захворювання дозволить створити стратегію персоніфікованого лікування та спостереження.

1.2.3 Роль епігенетичної регуляції в патогенезі метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Оцінка лише генетичної схильності не враховує усього різноманіття ризиків виникнення та прогресування МАЖХП, отже, гіпотеза про багатофакторність природи захворювання, існування взаємодії між різними чинниками, що впливають на ймовірність його розвитку та модифікують перебіг, знаходить все більше доказів [108]. Важливу роль в цьому контексті грають механізми епігенетичної регуляції; завдяки яким під впливом факторів зовнішнього середовища відбуваються зміни експресії певних генів без порушення первинної лінійної послідовності ДНК. Отже, епігенетичні механізми забезпечують молекулярний зв'язок між генетичною схильністю і впливом середовища при МАЖХП, і є ще одним рівнем, який керує експресією генів [108]. На відміну від генетичних альтерацій, епігенетичні зміни, які супроводжують розвитку МАЖХП, є динамічними та оборотними. Таким чином, дослідження, що проводяться в цій галузі, уможливають розробку епігенетичних інструментів, які можна використовувати не лише для доповнення поточних стратегій ранньої діагностики захворювання та оптимальної індивідуальної стратифікації ризику пацієнта, але й для оптимізації терапії [109]. Нині відомі епігенетичні механізми, що мають вплив на виникнення і перебіг МАЖХП, представляють собою: метилювання ДНК та РНК, посттрансляційні модифікації гістонів, некодуючі РНК (ncRNA) [110].

Розвиток технологій секвенування і картування експресованих транскриптів підтвердили високу тканинну специфічність транскриптомних

маркерів, а також довели їх участь у механізмах регуляції життєдіяльності клітини [111]. Чисельні дослідження останніх десятиліть демонструють, що ncRNA, до яких належать довгі некодуючі РНК (long non-coding RNA – lncRNA, більше 200 нуклеотидів) і мікроРНК (miR, довжиною 21-23 нуклеотиди), є багатогранними, універсальними регуляторами більшості клітинних процесів [112]. Ключовою властивістю цих молекул, що надає перевагу їх використанню як біомаркерів, є висока стабільність, що забезпечується ефективними механізмам захисту від деградації, такими як здатність до циркуляції у вигляді мембранних везикул або зв'язаних з білками/ліпопротеїнами комплексів. Іншим аспектом, що робить молекули ncRNA оптимальними кандидатами у біомаркери, є надзвичайна чутливість методик виявлення нуклеїнових кислот на основі полімеразної ланцюгової реакції порівняно з методиками виявлення протеїнів. Нарешті, профіль експресії циркулюючих ncRNA корелює з певними фізіологічними та патологічними станами і може бути проаналізований за допомогою високопродуктивних методів, включаючи секвенування нового покоління [113].

MiR регулюють експресію генів на пост-транскрипційному рівні, зв'язуються зі специфічними мішенями мРНК і сприяють їх деградації і/або пригніченню трансляції. MiR роблять значний внесок в патогенез МАЖХП, оскільки беруть участь в регуляції ліпідного обміну, запального процесу, фіброзування тканини печінки і канцерогенезу [114]. Представництво miR-122, найвагомішої у пулі miR печінки, становить близько 70%, її функціонування пов'язане з регуляцією метаболізму ліпідів. Підвищення рівня miR-122 в сироватці крові асоціюється з розвитком і стеатозу, і МАСГ при МАЖХП. В той же час, miR-122 здатна пригнічувати активність запалення і фіброгенезу в печінці за рахунок зменшення інфільтрації прозапальними клітинами і пригнічення експресії гепатоцитами CCL2 і KLF6. Клінічне дослідження, до якого були залучені 441 дорослих з гістологічно підтвердженою МАЖХП, показало, що рівень miR-122 у

сироватці крові є значущим прогностичним фактором, здатним передбачити смертність суб'єкта з МАЖХП [115]. Можливість використання сироваткових miR для діагностики та прогнозу перебігу МАЖХП активно вивчається в останні роки. Глобальне miR-профілювання у пацієнтів з МАЖХП ідентифікувало шість сироваткових miR (miR-122, miR-192, miR-19a, miR-19b, miR-125b, miR-375), експресія яких підвищувалася більш ніж 2-кратно у осіб із простим стеатозом та МАСГ [116]. Доведено, що транскриптомний профіль пацієнтів з МАСГ має значущі відмінності порівняно з пацієнтами з простим стеатозом нечінки. Аналіз діагностичної інформативності підтвердив, що miR-122, miR-192 і miR-375 можуть використовуватися для диференціальної діагностики МАСГ та простого стеатозу, тоді як лише miR-122 має значення в діагностиці фіброзу печінки. Комбінація чотирьох сироваткових miR (miR-21-5p, miR-151a-3p, miR-192-5p і miR-4449) продемонструвала задовільну діагностичну точність для діагностики МАСГ у дорослих пацієнтів (AUC 0,885; 95% ДІ 0,68–0,97) [117]. В той же час, транскриптомні сигнатури МАЖХП залишаються не валідованими в великих педіатричних когортах [118].

На сьогодні повногеномний аналіз профілів експресії lncRNA у пацієнтів з МАЖХП продемонстрував індукцію експресії 535 і пригнічення експресії 1200 lncRNA [119], але функціональна роль lncRNA в молекулярних механізмах, що беруть участь у розвитку і прогресуванні захворювання, залишається не з'ясованою [120, 121]. В експериментах *in vivo* та *in vitro* виявлено, що під час формування фіброзу печінки спостерігається зниження експресії lncRNA гену 3, експресованого материнським алелем (maternally expressed gene 3 - MEG3), а відновлення експресії lncRNA MEG3 призводить до пригнічення активації печінкових зірчастих клітин та прискорення зворотного розвитку фіброзу печінки [122, 123]. Окремі дослідження демонструють асоціацію lncRNA MEG3 із запальними та ліпогенними процесами, що можуть призвести до розвитку інсулінорезистентності через взаємодію з певними miR, факторами

транскрипції та білками, однак прямий зв'язок між lncRNA MEG3 і сигнальним шляхом інсуліну або метаболізмом глюкози та основні печінкові ефекти lncRNA MEG3 лишаються остаточно не визначеними [124]. Якщо сигнатура транскриптому miR для діагностики, моніторингу, прогнозування перебігу та ефективності терапії МАЖХП та фіброзу печінки у дорослих та дітей достатньо активно вивчається, але поки що не валідована у великих когортах хворих [118, 125, 126], то роль lncRNA MEG3 та її зв'язок з miR при МАЖХП у дітей практично не досліджена.

Таким чином, розуміння фундаментальної ролі, яку епігенетичні фактори відіграють у розвитку та перебігу МАЖХП, дозволяє полішити прогнозування розвитку та ранню діагностику захворювання, а також передбачити тяжкість ушкодження печінки завдяки високій тканинній специфічності епігенетичних маркерів.

1.2.4 Роль кишечного мікробіому та його метаболітів у розвитку та прогресуванні метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Роль кишечного мікробіому та його метаболічної активності у розвитку багатьох дисметаболічних захворювань, зокрема МАЖХП, ожиріння, цукрового діабету та інсулінорезистентності в останні роки отримала численні докази [127-129]. Спостереження за розвитком стеатозу печінки в експериментальній моделі стерильних мишей продемонструвало маніфестацію захворювання після фекальної трансплантації кишкової мікробіоти від хворого з МАЖХП, що є беззаперечним доказом причинної значущості кишкового мікробіому для виникнення цієї патології [130]. Крім того, індукція сприятливих змін мікробіому кишечника за допомогою пробіотика *Bifidobacterium pseudocatenulatum* демонструє зниження ймовірності розвитку МАЖХП у мишей [131]. В клінічних дослідженнях продемонстровано, що низька популяційна різноманітність мікробіоти у дітей віком 6 місяців пов'язана з підвищеним ризиком ожиріння у віці 7 років

[132]. В той же час, немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні, мають нижчий ризик розвитку асоційованої з ожирінням МАЖХП у подальшому житті, ймовірно, тому що грудне вигодовування впливає на склад мікробіоти через надходження достатньої кількості пребіотиків - олігосахаридів [133].

Загальна характеристика складу мікробіому кишечника дітей з МАЖХП відрізняється від мікрофлори здорових осіб зниженням α -різноманітності (число видів на одиницю площі та їх співвідношення), значними змінами β -різноманіття (різниця в різноманітті видів між екосистемами, оборот видів) та характеризується значущими відмінностями кількості бактерій на рівні тину, класу, сім'ї чи роду [134]. Так, у дітей з МАЖХП спостерігається збільшення кількості *Proteobacteria* і *Firmicutes* і зменшення чисельності *Bacteroidetes* [135, 136]. Однак, в зв'язку з суперечливістю результатів досліджень, можливість використання співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* як маркеру розвитку МАЖХП лишається дискусійною. У дітей саме зменшення α -різноманітності, оцінене за допомогою індексів різноманітності Shannon та Chao [137], вважається характерною для МАЖХП ознакою стану інтестинальної мікрофлори. В цілому, зменшення мікробного різноманіття та порушення якісного та кількісного складу нормальної кишкової мікробіоти, яке відповідає географічному регіону, віку, способу життя, статі та етнічної приналежності, вважаються чинниками розвитку МАЖХП у дітей [134].

Доведено також, що зміни мікрофлори кишечника відповідальні не лише за розвиток МАЖХП, але й за прогресування до МАСГ і, зрештою, цирозу печінки, а також за генатоканцерогенез. Boursier та співавт. продемонстрували присутність незалежного зв'язку бактерій *Ruminococcus* з фіброзом печінки [138]. Отже, певна сигнатура кишкової мікробіоти нині стає не тільки неінвазивним біомаркером для діагностики захворювання, але й може використовуватися для оцінки його тяжкості [139]. В той же час, незважаючи на різноманітність доказової бази, загальноприйнятої

мікробіотичної сигнатури, що характеризує педіатричних пацієнтів на різних стадіях захворювання, не існує.

Експериментальні тваринні та метагеномні дослідження довели причетність кишкової мікрофлори, а саме її здатності взаємодіяти з харчовими компонентами, до збільшення ваги тіла, прогресування ожиріння та активності запалення, сформувавши гіпотезу «надмірного поглинання енергії», яка пояснює вплив інтестинальної мікрофлори на масу тіла господаря [140, 141]. За припущенням дослідників, певні групи бактерій через високу швидкість метаболізму здатні більш ефективно екстрагувати енергію з поживних речовин, отже сприяти розвитку ожиріння [142].

За новою моделлю взаємодії «кишечник–печінка» інтестинальна мікрофлора, кишечник, та печінка, поєднані портальним кровообігом, спільними системними медіаторами, існують у взаємопов'язаній системі, й завдають впливу один на одного. Будь-які зміни складу мікробіоти, яка є основним джерелом лігандів TLR, можуть діяти як потенційні тригери для активації TLR-сигналіngu у печінці, що за певних умов може викликати запалення [143]. В той же час, зміни кишкового мікробіому, за гіпотезою так званого «дірявого кишечника» призводять до порушення бар'єрної функції кишкового епітелію, що дає змогу мікроорганізмам та/або мікробним продуктам (ендотоксинам, ліпополісахаридам і пептидогліканам) проникати у портальний кровообіг. Транслоковані бактерії або їх продукти сприяють активації запального каскаду та продукції прозапальних цитокінів, викликаючи запалення та фіброз печінки. Залишається дискусійним питання, чи є підвищення кишкової проникності причиною чи наслідком МАЖХП [139, 143]. Функціональний стан печінки, в свою чергу, впливає на гомеостаз мікрофлори кишечника через транспортування жовчних солей і антимікробних молекул до просвіту кишечника [144].

Кишкова мікробіота може сприяти розвитку МАЖХП не тільки за рахунок збільшення екстракції енергії з їжі, активації TLR-сигналіngu, але і за допомогою багатьох інших механізмів, зокрема регуляції метаболізму

холіну, модуляції сигналіngu жовчних кислот, продукції ендogenous етанолу і коротколанцюгових жирних кислот (short chain fatty acids -SCFAs) [145].

Основні метаболіти кишкової мікробіоти - SCFAs, що утворюються шляхом ферментації неперетравлюваних вуглеводів, у тому числі харчових волокон, відіграють важливу роль в модуляції не тільки енергетичного, но і метаболічного та імунологічного гомеостазу за допомогою механізмів, пов'язаних із підтримкою цілісності та регуляції проникності кишечного бар'єра, локального імунного захисту, активності медіаторів запалення та продукції АТФ [145]. Шляхом епігенетичної регуляції та взаємодії зі специфічними рецепторами у різних компартментах SCFAs збільшують поглинання глюкози та окислення ліпідів у скелетних м'язах, зменшують ліпогенез та глюконеогенез у печінці, стимулюють адиногенез і термогенез, пригнічують ліполіз і зменшують активність запалення у жировій тканині [146, 147]. Зв'язок SCFAs з гомеостазом глюкози та інсулінорезистентністю доведений у багатьох клінічних дослідженнях метаболізму кишечника у дорослих. Трансмисія штамів-продуцентів бутирату від худих донорів суб'єктам чоловічої статі з метаболічним синдромом призводить до підвищення чутливості до інсуліну [148]. Крім того, індуковане збагаченням раціону харчовими волокнами та резистентним крохмалем збільшення продукції SCFAs також асоціюється з поліпшенням чутливості до інсуліну [149, 150]. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу суплементация раціону харчовими волокнами супроводжується зниженням рівню глікованого гемоглобіну [151]. В той же час дослідження ролі SCFAs при ожирінні та інсулінорезистентності в недіатричній популяції демонструють суперечливі результати [152, 153].

Таким чином, зміни інтестинальної мікрофлори пов'язані не лише з розвитком МАЖХП, але й відповідальні за прогресування захворювання, отже, з одного боку, певні характеристики мікробіому кишечника представляють собою потенційні неінвазивні діагностичні маркери, які можуть допомогти визначити наявність та тяжкість захворювання, з іншого, -

потенційні прогностичні маркери, які здатні визначити ризик прогресування захворювання в бік МАСГ і фіброзу печінки. Механізми впливу кишечного мікробіому, їх зв'язок з метаболічними змінами у дітей залишаються недостатньо вивченими, отже потребують активного дослідження, оскільки можуть стати перспективною терапевтичною мішенню для МАЖХП у дітей з ожирінням, можливості лікування якої досі залишаються обмеженими [139].

1.2.5 Роль запалення, інсулінорезистентності та апоптозу в патогенезі метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

За сучасними уявленнями, МАЖХП, метаболічно нездоровий фенотип ожиріння та порушення толерантності до глюкози перебувають у складних відносинах взаємного потенціювання, посередником та промотором яких вважаються інсулінорезистентність (ІР) та системне запалення, індуковане накопиченням надмірної кількості жиру [154, 155]. На сьогодні гіпотеза первинності у причинно-наслідковому зв'язку ІР та МАЖХП залишається дискусійною, а отримані в нечисленних дослідженнях дані обмеженими та суперечливими [156-158], що вимагає проведення додаткових досліджень. ІР та активність запалення також вважаються есенціальними факторами, що обумовлюють ступінь акумуляції ліпідів в печінці та швидкість прогресування її структурних змін [159, 160]. Отже, показники, що характеризують запалення та інсулінорезистентність є перспективними і доцільними для дослідження прогностичними та діагностичними неінвазивними маркерами.

Апоптоз визнаний одним з основних молекулярних механізмів загибелі гепатоцитів при МАСГ. Індукція апоптозу при МАСГ призводить до раннього каспаза-асоційованого розщеплення протеїнів цитоскелетної системи гепатоцитів – цитокератину-8 (СК8) та цитокератину-18 (СК18) [161]. Фрагменти цитокератинів здатні до вивільнення в кровообіг після порушення цілісності плазматичної мембрани гепатоцитів на пізніх стадіях

апоптотичного процесу й характеризуються стійкістю до протеолізу, що свідчить про можливість їх визначення в сироватці крові. Emer Fitzpatrick з колегами (2010) продемонстрували значне підвищення рівнів фрагментів СК18 у дітей з морфологічно підтвердженою МАЖХП порівняно зі здоровими особами [162]. Крім того, Zobair M. Younossi та співавт. (2008) виявили присутність кореляції рівнів фрагментів СК18 у плазмі крові з важкістю захворювання, продемонструвавши суттєве зростання СК18 у дітей з МАСГ на відміну від пацієнтів з простим стеатозом [163]. Проте у великому когортному дослідженні Kenneth Cusi та співавт. (2014) поставили під сумнів діагностичну цінність СК18, а кількість досліджень, присвячених можливості його застосування для діагностики МАСГ у дітей, взагалі є обмеженою [164]. Використання комбінованих розрахункових індексів зазвичай забезпечує підвищення діагностичної цінності окремих біомаркерів. Нещодавно Jerome Boursier та співавт. (2018) запропонували новий розрахунковий індекс, який ґрунтується на комбінації трьох незалежних предикторів розвинутого фіброзу (hoMa1-ir, Аст і СК18) – МАСК-3 для діагностики фібротичного МАСГ у дорослих [165]. У багатоцентровому дослідженні за участю 846 дорослих пацієнтів з морфологічно підтвердженою МАЖХП індекс МАСК-3 продемонстрував відмінні показники діагностичної цінності (чутливість – 90,0%, специфічність – 94,2%). Отже, СК18 та МАСК-3 є нерсективними для впровадження в недіатричну практику діагностичними маркерами.

Таким чином, на сьогодні МАЖХП вважається мультифакторним захворюванням, розвиток та перебіг якого піддається впливу різноманітних генетичних, епігенетичних чинників та факторів середовища. Динамічна взаємодія між зазначеними факторами модулює сприйнятливість до захворювання, обумовлює формування певного клінічного фенотипу, визначає тяжкість перебігу захворювання. Комплексне дослідження значущості чисельних екзогенних та ендогенних факторів у розвитку

захворювання дозволить створити стратегію персоніфікованого лікування та прогнозування перебігу захворювання.

1.3 Діагностика метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки: сучасний стан проблеми та невирішені питання

Згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2012) та NASPGHAN (2017) жпрова хвороба печінки у дітей є діагнозом виключення, який, окрім підтвердження наявності стеатозу печінки, потребує доведення відсутності інших захворювань, що супроводжуються стеатозом печінки, зокрема генетично обумовлених метаболічних розладів, інфекцій, аутоімунних, токсичних, медикаментозно-індукованих станів та ін. [18, 166]. Цільовою аудиторією цих рекомендацій є, переважно, дитячі гастроентерологи. Лікарі ж первинної ланки залишаються недостатньо обізнаними щодо факторів ризику, діагностики та віддалених наслідків хвороби. Отже, в цьому контексті, відсутність чітких «позитивних» критеріїв діагностики захворювання, ясності щодо альтернативних захворювань печінки призводить або до недостатньої настороженості лікарів первинної ланки та несвоечасної діагностики, або, навпаки, до нерационального використання ресурсів та недоцільного тестування.

У 2021 році міжнародна педіатрична гастроентерологічна експертна група, наслідуючи дорослих колег, затвердивши зміни дефініцій у 2020 році, виступила з ініціативою внесення змін у номенклатуру жирової хвороби печінки у дітей. Запропоноване нове визначення -«метаболічно-асоційована жпрова хвороба печінки» - передбачає, з одного боку, відмову від негативного терміну «неалкогольна», який, певною мірою, призводить до стигматизації педіатричних пацієнтів через зв'язок з алкоголем, з іншого боку, є чітким відображенням дисметаболічної природи захворювання [29, 167]. Накопичення великої доказової бази стосовно домінування метаболічної дисфункції в патогенезі та прогресуванні жирової хвороби

печінки стало рушієм змін номенклатури й спричинило певну трансформацію діагностичних критеріїв в останні роки, а саме введення спрощеного, зручного у використанні діагностичного алгоритму на підставі позитивних критеріїв діагностики [168]. Важливо, що нові критерії нозбавлені обмежень попереднього визначення та підкреслюють, що МАЖХП є автономним захворюванням, яке можна визначити та лікувати як будь-яке інше захворювання. Запропоновані діагностичні критерії МАЖХП у дітей, як і у дорослих, ґрунтуються на виявленні накопичення жиру в печінці (стеатозу печінки) шляхом візуалізації, неінвазивної оцінки (біомаркери або шкали) або гістологічного дослідження біоптату печінки, які поєднуються з одним з трьох критеріїв: наявність надмірної ваги або ожиріння, переддіабету або діабету 2 типу або ознак метаболічної дисфункції. Наявність метаболічної дисфункції підтверджується присутністю щонайменше двох факторів метаболічного ризику, а саме, збільшення окружності талії, артеріальної гіпертензії, гіпертригліцеридемії, зниження холестерину ЛПВГ у сироватці крові, порушення рівня глюкози натщесерце та зростання співвідношення тригліцеридів до холестерину ЛПВГ більше ніж 2,25 [168]. Запропонований підхід, демонструє декілька переваг. По-перше, нові діагностичні критерії надають лікарям первинної ланки (педіатрам, лікарям сімейної медицини) концептуальну основу, яка може допомогти підвищити обізнаність про захворювання та дозволити постачальникам медичних послуг спрямувати обмежені ресурси системи охорони здоров'я особам із підвищеним печінковим та кардіометаболічним ризиком. По-друге, новий підхід уособлює МАЖХП як окрему нозологічну форму, при цьому акцентуючи увагу на можливості співіснування з іншими виліковними хворобами печінки, такими як хвороба Вільсона, аутоімунний гепатит, вірусний гепатит [168]. По-третє, впровадження позитивних критеріїв допомагає прийняти клінічне рішення про наявність МАЖХП у дітей, молодших за 10 років, оскільки діагностика в цьому віці вважається обтяженою необхідністю виключення великої кількості альтернативних

діагнозів. В-четверте, нове визначення підкреслює важливість мультидисциплінарного та цілісного ведення дітей з МАЖХП, згідно з яким лікарі загальної практики та педіатри повинні приділити увагу не лише МАЖХП, а й асоційованим з нею метаболічним порушенням, оскільки ризики довгострокових несприятливих наслідків є континуумом, який завдає впливу не тільки на дитину, а й на родину в цілому. Нарешті, нові дані, отримані в дослідженнях у дорослих, свідчать про те, що ризик ураження печінки зростає з кількістю метаболічних аномалій, і навпаки [74]. Запропонована основа для ідентифікації дітей із кількома компонентами ризику дає змогу педіатрам спрямувати найінтенсивніші зусилля на дітей і підлітків, які найбільше потребують зниження ризику, а також підвищити обізнаність про супутні захворювання, які часто супроводжують МАЖХП [168].

Таким чином, на сьогодні першим кроком на шляху верифікації діагнозу МАЖХП у дітей з надмірною вагою та ожирінням є виявлення стеатозу печінки. Для детекції стеатозу печінки рекомендовано застосовувати методики візуалізації притаманних стеатозу структурних змін печінки (ультразвукове дослідження, транзієнтна еластографія з вимірюванням CAP та ін.) чи визначення активності печінкових трансаміназ [169].

Малосимптомність перебігу МАЖХП стає на заваді своєчасному виявленню захворювання й обумовлює високу частоту (~16-31%) дітей з розвинутими стадіями фіброзу печінки серед тих, що звертаються вперше [15-17]. Елевация активності печінкових трансаміназ, яка використовується нині для скринінгу МАЖХП у дітей з ожирінням, на жаль, не є надійним маркером гістологічної активності запалення [18]. Дослідження Molleston та співавт. (2014) продемонструвало, що помірне підвищення АЛТ корелює з вираженим стеатозом і фіброзом печінки, але не з балонуванням, запаленням або шкалою активності НАЖХП (NAS) ≥ 4 [170]. Ці результати підкреслюють, що визначення активності АЛТ може призводити до неадекватного оцінювання ступеня пошкодження печінки. Оптимальні

порогові значення АЛТ для діагностики МАЖХП у дітей залишаються предметом дискусій. За рекомендаціями NASPGHAN 2-кратне зростання активності АЛТ вище верхнього ліміту норми повинно спонукати до подальшого обстеження. Верхнім рівнем норми АЛТ для хлопчиків рекомендовано вважати 26 МО/л, для дівчат – 22 МО/л. Але визначення активності АЛТ має помірну діагностичну точність (AUROC 0,70 [95% ДІ 0,60–0,79] для виявлення стеатозу печінки у дітей з ожирінням [171]. Більше того, на думку Koot та співавт. (2017) АЛТ не може служити потужним діагностичним скринінговим інструментом для виявлення МАЖХП через достатньо велику кількість хибнопозитивних та хибнонегативних результатів [172]. Стратегія поетапного скринінгу, яка поєднує АЛТ з УЗД в В-режимі, на жаль, не супроводжується підвищенням діагностичної точності [171].

Крім того, дослідження Sahota та співавт. (2020) доводить, що лише 12,3% дітей з позитивними скринінговими тестами отримують додаткові діагностичні процедури для верифікації діагнозу МАЖХП, отже значна кількість випадків, ймовірно, залишаються не діагностованими як через недосконалість скринінгових програм та недостатність їх втілення в клінічну практику, так і через складність процедури клінічної діагностики [19]. Таким чином, відсутність надійних скринінгових маркерів обумовлюють необхідність пошуку неінвазивних маркерів для ранньої діагностики та селекції пацієнтів з ризиком швидкого прогресування з метою своєчасного тераневтичного втручання.

Біопсія печінки. Біопсія печінки залишається «золотим стандартом» для діагностики пов'язаного з МАЖХП ураження печінки, оскільки дозволяє виявити МАСГ і оцінити стадію фіброзу з більшою точністю порівняно з усіма іншими методами [173]. Основними завданнями біопсії печінки у дітей з МАЖХП є верифікація або виключення діагнозу, оцінка наявності інших супутніх захворювань печінки та кількісне визначення ступеню ураження печінки [174]. Враховуючи, що біопсія печінки є інвазивною процедурою, визначення показань для її проведення в педіатричній популяції повинно

бути виваженим. Згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2012) і NASPGHAN (2017) показаннями для викопання біопсії печінки при МАЖХП є: 1) підозра на інші захворювання печінки, що піддаються лікуванню; 2) підозра на розвинуте ураження печінки; 3) перед медикаментозним/хірургічним лікуванням; та 4) як частина протоколу або клінічного випробування [18, 166]. Широке впровадження біопсії печінки в рутинну клінічну практику залишається предметом дискусій серед науковців і фахівців-педіатрів, оскільки більшість педіатричних пацієнтів з МАЖХП має сприятливий прогноз, а ризики, пов'язані з біопсією печінки, можуть переважити клінічні здобутки.

Однією з потужних переваг біопсії печінки є можливість виключення інших захворювань печінки, таких як аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона або спадкові метаболічні захворювання, які можуть мати ознаки стеатозу печінки. Skelly M.M. та співавт. (2001) показали, що з 354 пацієнтів, яким була проведена біопсія печінки у зв'язку з порушенням функції печінки, приблизно 19% мали інші, ніж МАЖХП, виліковні захворювання печінки, включаючи аутоімунний гепатит (1,9%), первинний склерозуючий холангіт (1,1%), хворобу Вільсона (0,6%), гемохроматоз (0,9%) [175]. Крім того, біопсія печінки є єдиним тестом, який може відокремити МАСГ від простого стеатозу печінки. Гістологічне дослідження є надзвичайно чутливим інструментом, що може виявити ознаки присутності макровезикулярного або мікровезикулярного стеатозу принаймні в 5% гепатоцитів, притаманного простому стеатозу, в той час як поєднання стеатозу з запальною клітинною інфільтрацією і гепатоцелюлярним балонуванням дозволяє діагностувати МАСГ. Більше того, біопсія печінки є єдиним прямим інструментом для оцінки фіброзу печінки, який вважається основним прогностичним фактором МАСГ. Нарешті, біопсія печінки посідає провідні позиції в оцінці тяжкості та прогресування хронічного ураження печінки [18].

Недіатрична МАЖХП демонструє певні гістологічні особливості, які дозволяють відокремити кілька фенотипів МАЖХП: 1 тип, виявлений у 17%

дітей, є подібним МАСГ у дорослих, і характеризується наявністю стеатозу з балонною дегенерацією та/або перисинусоїдальним фіброзом (зона 3) з збереженням портальних трактів; 2 тип, виявлений у 51% дітей, характеризується наявністю стеатозу з портальним запаленням та/або фіброзом за відсутності балонної дегенерації та перисинусоїдального фіброзу; 3 тип, так званий overlap-фенотип, виявлений в 32% випадків, характеризується варіабельною комбінацією ознак 1 та 2 типів [176, 177]. Слід зазначити, що портальне запалення, притаманне МАЖХП 2 типу, асоціюється з більш тяжкою стадією фіброзу [178]. Більше того, діти з МАЖХП 2 типу мають більш важкий метаболічний фенотип, з вищим центральним ожирінням і дисліпідемією. Отже, припускають, що саме 2 тип ураження печінки асоціюється з швидким прогресуванням захворювання [16].

Найбільшим обмеженням біопсії печінки є інвазивність процедури, навіть якщо вона виконується під УЗ-керівництвом. Ускладненнями біопсії є біль (84%), кровотеча (2,8%), інфікування, перфорація, артеріовенозна фістула, пневмоторакс, гемоторакс і, навіть, летальний наслідок (0,6%) [179]. Крім того, існує ймовірність помилок при відборі зразка, що може призвести до неправильного діагнозу та неточності визначення клінічної форми захворювання, оскільки гістологічні ознаки можуть бути нерівномірно розподілені в паренхімі печінки [180]. Отже, важливою умовою ефективної біопсії є достатність об'єму зразка, який повинен містити принаймні 10 портальних трактів. Тому іноді, для отримання більшого за розміром зразка тканини виникає необхідність виконання повторних маніпуляцій голкою, що підвищує ризик ускладнень, особливо кровотечі. Обов'язковою вимогою для успішного проведення біопсії слід вважати також досвідченість оператора у проведенні маніпуляції. Отже, біопсію печінки рекомендовано виконувати в спеціалізованому центрі, фахівці якого мають досвід як у безпосередньому виконанні хірургічної процедури, так і в гістопатологічній оцінці ураження печінки [166]. Усі перераховані вище обмеження, а також висока вартість

біопсії сформували нагальну потребу пошуку неінвазивних методів діагностики МАЖХП.

Методи візуалізації. В педіатричній практиці, зважаючи на широкий спектр обмежень у застосуванні «золотого стандарту» діагностики МАЖХП – морфологічного дослідження, пов'язаних з інвазивністю, високим ризиком ускладнень, варіабельністю інтерпретації, стрімкого розвитку набувають неінвазивні візуалізаційні методи [181, 182]. Найпоширеніший в клінічній практиці через легку доступність, безпечність, зручність у застосуванні спосіб отримання зображення печінки - рутинне ультразвукове дослідження у В-режимі або у «сірій шкалі», на сьогодні вважається непридатним для скринінгового тестування дітей на МАЖХП у зв'язку з низьким рівнем чутливості й специфічності у виявленні початкових стадій стеатозу та значною суб'єктивністю візуальної оцінки ехогенності, тому інноваційні методи візуалізації з можливістю кількісного оцінювання стеатозу та фіброзу печінки в останні роки виходять на перший план [183]. Методи, які добре зарекомендували себе в діагностиці МАЖХП, представлені ультразвуковою стеатометрією та еластографією, комп'ютерною (КТ) та магнітно-резонансною томографією (МРТ) [184]. Попри достатньо високі рівні чутливості та специфічності у виявленні стеатозу печінки впровадження КТ в педіатричну практику обмежується асоційованими з процедурою радіаційними ризиками. МРТ і магнітно-резонансна спектроскопія є найчутливішими для оцінки стеатозу, але вважаються актуальними в контексті наукових досліджень.

Коефіцієнт атенуації ультразвуку (КЗУ), що є кількісною мірою втрати енергії ультразвукової хвилі внаслідок трансмісії через печінку, залежить від частоти хвилі та біохімічних особливостей тканини (вмісту жиру, глікогену, сполучної тканини). Доведена присутність кореляційного зв'язку КЗУ з ступенем жирової інфільтрації печінки [185]. Діагностична точність КЗУ погіршується на пізніх стадіях МАЖХП, ускладнених високою активністю запалення або розвинутим фіброзом, що пояснює подібність змін у вимірах

КЗУ пацієнтів з МАЖХП та цирозом печінки, а також у пацієнтів з надмірним розвитком підшкірного жирового шару [186]. Дослідження, присвячені можливості використання стеатометрії при МАЖХП в педіатричній популяції, практично відсутні.

Транзйєтна еластографія (TE, Fibroscan[®]) є найбільш вивченою сонографічною технікою квантифікації стеатозу та фйброзу печінки. Контрольований показник атенуації ультразвуку (CAP) демонструє значний кореляційний зв'язок зі стадією стеатозу, визначеною гістологічно, у дорослих [187]. Метод характеризується високою діагностичною точністю у виявленні стеатозу (чутливість 98,7%, специфічність 80%, AUROC 0,941) порівняно з визначенням протонної щільності жирової фракції шляхом магніторезонансної томографії (MRI-PDFF), а також у виявленні фйброзу печінки (AUROC 0,977) порівняно з морфологічним дослідженням у дітей [188, 189]. Але достатньо висока вартість апаратного забезпечення, технічні складнощі, що виникають при дослідженні пацієнтів з морбідним ожирінням, відсутність можливості візуалізації зображення зони інтересу, а також оптимальних порогових значень для градації стеатозу печінки обмежують використання методу в загальній клінічній практиці.

Багатовимірна зсувнохвильова еластографія (2D-SWE) поряд з транзйєтною еластографією є різновидом динамічної еластографії, своєрідної дистанційної інструментальної пальпації, що дозволяє відображати біомеханічні властивості тканини, пов'язані з пружним опором деформації, ґрунтується на вимірюванні швидкості зсувних хвиль, що генеруються внаслідок взаємодії акустичної хвилі ультразвукового променя з перешкодами, розміщеними уздовж його шляху, й поширюються у напрямку, перпендикулярному вектору поляризації [190]. Присутність позитивної кореляції між швидкістю поширення зсувної хвилі та жорсткістю тканини-мішені демонструє здатність цього показника відображати еластичність печінкової тканини прямо пропорційно. Суттєвими перевагами 2D-SWE порівняно з транзйєтною еластографією (Fibroscan[®]) є збільшення

зони інтересу шляхом детекції зсувних хвиль у численних латеральних напрямках, реконструкція 2D-зображення в режимі кольорової мани, можливість вибору оптимальної позиції та кількості вимірювань, тому цей метод вважається більш чутливим у кількісній оцінці жорстко-еластичних властивостей тканини печінки [183, 191]. Нездатність дітей затримувати подих не впливає на діагностичну точність 2D-SWE, дослідження може бути проведено навіть через вузькі міжкостальні проміжки в широкому віковому діапазоні [192, 193]. Крім того, інноваційні УЗ-асоційовані методи в останні 10 років, зазвичай, імплементуються в сучасні ультразвукові системи експертного класу, що створює можливість одночасного мультипараметричного дослідження печінки у кількох режимах й проведення кількісної оцінки стеатозу та фіброзу печінки.

Отже, багатовимірні зсувнохвильова еластографія та стеатометрія є сучасними неінвазивними методиками оцінки пружно-еластичних властивостей печінкової тканини, що можуть бути використані для діагностики МАЖХП та диференціальної діагностики простого стеатозу й МАСГ [194].

Неінвазивні біомаркери і шкали

Численні дослідження останніх років призвели до ідентифікації сироваткових біомаркерів, пов'язаних з МАЖХП/МАСГ у дітей, але лише деякі з цих досліджень були проведені у великих когортах і супроводжувались гістологічною верифікацією МАЖХП [195]. Крім того, органна специфічність ідентифікованих неінвазивних маркерів та їх незалежність від впливу коморбідних станів були недостатніми. У цьому контексті розробка та валідація потенційних нових циркулюючих маркерів МАЖХП, які дозволяють оцінити наявність стеатозу, тяжкості запалення, гепатоцелюлярного балонування та фіброзу, є критично важливою сферою досліджень не лише для діагностики, але й для моніторингу ефективності лікування та оцінки прогнозу [196].

Неінвазивні діагностичні стратегії на основі біомаркерів, можна розділити на дві великі групи: 1) спрямовані на діагностику МАСГ, які дозволяють диференціювати МАСГ від простого стеатозу; 2) спрямовані на діагностику фіброзу печінки [197]. Раннє виявлення МАСГ є необхідним для запобігання швидкому прогресуванню захворювання. Серед біомаркерів для раннього виявлення пошкоджень, пов'язаних з МАСГ, перспективними є печінкові маркери апоптозу, такі як фрагменти цитокератину-18 (СК-18), що розщеплюються каспазою, розчинні Fas (sFas) і розчинні Fas-ліганди (sFasL) [198, 199]. Фактор росту фібробластів 21 (FGF-21) також був запропонований як біомаркер для визначення наявності МАЖХП. Дослідження, проведені серед дорослих і дітей показали, що циркулюючі рівні FGF-21 позитивно корелюють з наявністю МАЖХП і МАСГ [200]. Більше того, виявлено, що рівні FGF-21 значно корелюють з гістологічною тяжкістю МАЖХП у дітей із ожирінням та ступенем стеатозу [201]. AUROC для FGF-21, що характеризує прогностичну точність для передбачення розвитку простого стеатозу, склала 0,661 (0,589–0,773) ($p < 0,001$) [202]. Деякі адипокіни також були запропоновані як потенційні неінвазивні біомаркери для діагностики недіатричної МАЖХП. Mohamed A. та співавт. (2017) продемонстрували, що циркулюючі хемерин і адипонектин можуть бути використані для неінвазивної діагностики МАЖХП у дітей з ожирінням без діабету [203]. Зокрема, хемерин продемонстрував значну позитивну кореляцію з ІМТ, АСТ, АЛТ, тригліцеридами та ГГТ, тоді як адипонектин продемонстрував негативну кореляцію з тими ж параметрами. На жаль, ні хемерин, ні адипонектин, не характеризуються високою печінковою специфічністю.

Таким чином, роль цих молекул як специфічних діагностичних маркерів при МАЖХП залишається сумнівною [204]. Також слід зазначити, що розчинний С-кінцевий фрагмент печінкового рецептора адипонектину 2 (Adipo R2) був досліджений як ймовірний неінвазивний маркер для діагностики МАЖХП у дітей. Було виявлено, що середні рівні розчинного Adipo R2 були значно вищими у дітей з ожирінням і МАЖХП порівняно з

пацієнтами з ожирінням без МАЖХП, але цей показник практично не відрізнявся у пацієнтів з або без МАСГ, отже не дозволяв диференціювати простий стеатоз від МАСГ. Крім того, отримані дані мають бути підтверджені у дослідженнях, що ґрунтуються на гістологічній оцінці тяжкості МАЖХП [205].

Окрім показників, що характеризують пошкодження печінки та стеатоз, досліджуються також інші потенційні біомаркери, пов'язаних із запаленням, окислювальним стресом і фіброзом. Дослідження Sofie M A Walenbergh та співавт. продемонструвало значуще зниження рівня лізосомального ферменту катепсину D (CatD) у плазмі крові у дітей з МАСГ [206]. Встановлено високу діагностичну цінність CatD у диференціації простого стеатозу і МАСГ. У трьох підтверджених біопсією когортах дорослих з МАЖХП цими ж авторами виявлена протилежна, у порівнянні з дітьми, тенденція: у зразках плазми крові дорослих з МАСГ рівні CatD підвищувалися, але сам показник продовжував демонструвати високу прогностичну цінність для МАСГ [207]. Дані, отримані в когорті дорослих пацієнтів азіатського походження з МАЖХП, підтвердженою гістологічно, показали, що CatD є слабким предиктором для діагностики та моніторингу МАСГ, що суперечить даним, отриманим у європейських пацієнтів [208]. Таким чином, доцільність застосування CatD для діагностики та моніторингу МАЖХП залишається не визначеною через суперечливість отриманих доказів та відсутність додаткових досліджень у педіатричній популяції.

Протягом останніх років активно досліджувалась діагностична цінність інгібітора активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1 - PAI-1) для діагностики МАЖХП. Значне підвищення рівнів PAI-1 у плазмі було виявлено як у дорослих, так і у дітей з МАЖХП [209, 210]. Продemonстровано позитивну кореляцію між підвищенням рівня циркулюючого PAI-1 та тяжкістю стеатозу печінки у дітей із надмірною вагою та ожирінням [211]. Крім того, підтверджено присутність сильної

позитивної кореляції рівнів PAI-1 зі ступенем лобулярного запалення, балонування та фіброзу [212].

Маркери системного запалення, такі як чисельні цитокіни та інші прозапальні молекули, також досліджувались як ймовірні кандидати для діагностики МАСГ. У перехресному дослідженні, включеному до мережі клінічних досліджень NASH CRN, Perito та співавт. продемонстрували потенційну роль деяких цитокінів плазми як неінвазивних дискримінаторів гістологічної тяжкості МАЖХП [213]. Зокрема, діти з визначенням МАСГ мали значно вищі рівні загального і активованого PAI-1, ніж у тих, хто не має МАСГ. Крім того, у тій же когорті підвищені циркулюючі рівні PAI-1 продемонстрували здатність диференціювати вірогідний МАСГ, визначений МАСГ, долькове запалення та балонування. Підвищені рівні інтерлейкіну 8 (IL-8) і розчинного рецептора IL-2- α були асоційовані зі 3-4 стадією фіброзу та лобулярним і портальним запаленням, відповідно. Крім того, була доведена прогностична значущість прозапального цитокіну IL-18 стосовно наявності та тяжкості жирової дистрофії печінки у дітей із ожирінням [214].

Зрештою, продемонстровано, що остеокальцин може бути предиктором тяжкості стеатозу печінки. Зокрема, порогова концентрація спроваткового остеокальцину 44,5 нг/мл показала чутливість і специфічність 80% для прогнозування стеатозу 2 і 3 ступеня у дітей з МАЖХП та ожирінням [215]. Крім того, спроватковий остеокальцин виявив зворотну кореляцію з окружністю талії, тригліцеридами, активністю печінкових трансаміназ та рівнем інсуліну у сироватці. Слід зазначити, що зниження рівнів остеокальцину при педіатричній МАЖХП може бути непрямим доказом зниження мінералізації та щільності кісток у цих дітей.

Ідентифікація фіброзу за допомогою неінвазивних методик є терміновою потребою в педіатричній практиці, оскільки ймовірність його розвитку у пацієнтів з МАЖХП навіть за відсутності МАСГ є достатньо високою, а ризик віддалених ускладнень фіброзу – загрозливим. У великих когортних дослідженнях фіброз печінки був виявлений у 70% дітей з

МАЖХП, підтвердженою гістологічно, а розвинений фіброз - приблизно у 17% з загальної кількості [16, 216]. Найбільш реалістичну корисність для виявлення пацієнтів із прогресуючим фіброзом при МАЖХП мають прогностичні моделі, що ґрунтуються на: «непрямих біомаркерах» – молекулах, які відображають зміни функції печінки, такі як АЛТ і АСТ; і «прямі маркери» – циркулюючі молекули, пов'язані з механізмами фіброгенезу [217, 218]. Ефективність непрямих біомаркерів, а саме АЛТ і АСТ окремо або в комбінації (співвідношення АСТ/АЛТ), у виявленні фіброзу не є переконливою в педіатричній практиці [218]. Iacobellis та співавт. (2006) виявили, що співвідношення АСТ/АЛТ не може відокремити дітей з фіброзом печінки [219]. Jasmine A. Jackson та співавт. показали, що співвідношення АСТ/АЛТ, як і інші неінвазивні системи оцінки, мають низьку точність у виявленні фіброзу будь-якого ступеню чи тяжкості [220].

Посилення фіброгенезу, зазвичай, асоціюється з підвищенням рівнів циркулюючих компонентів екстрацелюлярного матриксу (ECM) або їх фрагментів. Деякі молекули, асоційовані з ECM, такі як гіалуронова кислота (HA), ламілін, YKL-40, амінокіпцевий пропептид проколагепу III типу (PIIINP), білок-попередник C3 (PRO-C3) і ткалинний інгібітор металопротеїназ 1 (TIMP1), стали найкращими специфічними циркулюючими біомаркерами фіброзу при хронічних захворюваннях печінки [221]. Деякі з цих молекул також були досліджені у дітей з МАЖХП. Nobili V. та співавт. підтвердили, що сироваткові рівні гіалуронової кислоти можуть бути предиктором фіброзу у дітей з МАЖХП [222]. Вміст гіалуронової кислоти у сироватці крові продемонстрував достатні рівні чутливості та специфічності у виявленні розвинутого фіброзу у педіатричній популяції, а поєднання з визначенням СК18 супроводжувалось значним підвищенням діагностичної точності [223]. З іншого боку, Fitzpatrick та співавт. (2010) повідомили, що HA не є надійним маркером для виявлення МАСГ або фіброзу у педіатричних пацієнтів з МАЖХП [162]. Таким чином, валідність HA щодо виявлення фіброзу залишається суперечливою. В свою чергу, ані ламілін, ані YKL-40 також не продемонстрували достатньої точності у діагностиці фіброзу у дітей з МАЖХП [224]. Дослідження Antonella Mosca та

співавт. (2019), проведене за участю 204 дітей/підлітків із підтвердженою гістологічно МАЖХП, показало, що діти з МАСТ мали вищий рівень PIIIP у плазмі, цей показник також продемонстрував кращу ефективність для виявлення розвинутого фіброзу печінки порівняно з іншими неінвазивними комбінованими індексами [225].

Серед численних розроблених лабораторних маркерів і розрахункових шкал стеатозу, МАСТ та фіброзу переважна більшість не отримала валідації в педіатричній популяції або зовнішньої валідації. Так, діагностична точність 4 шкал стеатозу (NLFS, FLIS, HSI, PNS) визнана недостатньою для використання в клінічній практиці (AUROC 0,68-0,76) [7]. Неінвазивні шкали фіброзу, зокрема індекси APRI, FIB-4, АСТ/АЛТ, МАЖХП-шкала фіброзу продемонстрували низьку діагностичну точність у діагностиці розвинутого фіброзу у дітей [226]. Педіатричні шкала (PNFS) та індекс фіброзу при МАЖХП (PNFI) нопри достатньо високі рівні діагностичної точності (AUROC 0.74 та AUROC 0.85, відповідно) отримали суперечливі результати при зовнішній валідації. Рівні цитокератину-18 та гіалуронової кислоти продемонстрували високу кореляцію з ступенем фіброзу [84].

Таким чином, інформативність діагностичних тестів, що використовуються в загальній практиці для виявлення МАЖХП є недостатньою, а скринінгові тести вважаються непридатними для розмежування різних форм захворювання. Отже, розробка та валідація додаткових неінвазивних біомаркерів, придатних для скринінгу і моніторингу фіброзу/МАСТ, зокрема генетичних, транскриптомних, метаболомних, протеомних та інших, вважаються пріоритетними в педіатричній практиці.

1.4 Прогнозування ризику розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки: шляхи удосконалення

Роль метаболічного програмування розвитку МАЖХП, тобто впливу материнського середовища на розвиток плода та немовляти, який змінює профіль ризику виникнення захворювання у пізнішому віці, підтверджена

чисельними доказами [227]. Клінічні дослідження материнського ожиріння та експериментальні дослідження на приматах демонструють, що фактори ризику дитячого ожиріння та МАЖХП починають діяти внутрішньоутробно [228]. Гіпотезу фетального програмування, за якою умови навколишнього середовища в критичні періоди впливають на довгостроковий фізичний розвиток, вперше висунув Девід Баркер [229]. На сьогоднішній день епідеміологічні дослідження на людях у поєднанні з дослідженнями на тваринних моделях продемонстрували, що підвищення ІМТ матері, інсулінорезистентність та харчування з високим вмістом жирів сприяють підвищенню ризику метаболічних захворювань у потомства [227]. Припускається, що фактори ризику, які завдають впливу під час вагітності, зокрема ожиріння, створюють певні епігенетичні мітки, які змінюють прогноз для трьох поколінь: матері, її ненародженої дочки та репродуктивних клітин її ненародженої дочки, отже обумовлюють трансгенераційний ризик [29]. Крім того, трансгенераційні ефекти можуть бути пов'язані не лише з матір'ю, а й з батьком. Вважається, що успадкування метаболічної дисфункції, індукованої навколишнім середовищем, через чоловічу лінію опосередковується, переважно, епігенетичними механізмами, в той час як за материнською лінією зумовлюється складною взаємодією між метаболічними, поведінковими, мітохондріальними та епігенетичними модифікаціями [230]. На мишиній моделі педіатричної жирової хвороби печінки продемонстровано, що принаймні дві miRNA (miRNA-201 і miRNA-547) можуть бути успадковані по батьківській лінії і впливати на метаболізм ліпідів у печінці шляхом модифікації раннього ембріогенезу та/або через модулювання транскрипції у зрілих гепатоцитах [231].

Досліджено прогностичну значущість оригінального та модифікованого індексів, що базуються на визначенні тригліцеридів та глюкози (TyG), як потенційних біомаркерів для скринінгу МАЖХП в великих педіатричних когортах [232, 233]. Показник AUROC для цих індексів коливався від 0,616 до 0,674, що вказує на необхідність комбінації з

іншими біомаркерами для підвищення точності прогнозу. Площа під ROC-кривою (AUROC) для прогностичної моделі МАЖХП на основі індивідуальних ліпід-асоційованих профілів склала 0,762, але ця модель не була валідована в педіатричній когорті [234].

Чітке визначення сталих зв'язків між певними профілями експресії генів і гістологічними формами захворювання на сьогодні вважається надзвичайно перспективним для розуміння гетерогенності природи захворювання, прогнозування його перебігу та розробки нових методів лікування. Hoang SA та співавт. (2019) продемонстрували, що кількісна оцінка експресії невеликої кількості генів (~ 20) може бути підґрунтям кластеризації пацієнтів щодо гістологічної тяжкості захворювання, отже, підставою для прогнозування перебігу захворювання та відновді на лікування [235]. Незважаючи на продемонстровану у наукових дослідженнях перспективність, генетичні дослідження для визначення ризику розвитку МАЖХП лишаються не імплементованими в клінічну практику. Доцільність генетичного тестування у дітей з МАЖХП залишається суперечливою через відсутність достатньої кількості доказів щодо клінічної користі. Рекомендації ESPGHAN (2012) та NASPGHAN (2017) визнають, що генетична схильність має значний вплив на ризик розвитку МАЖХП у дітей, але не рекомендують введення генетичного тестування в рутинну клінічну практику [18, 166]. У дорослих пацієнтів визначення генетичної варіабельності також вважається недоцільним [236, 237]. Отже, створення персоналізованих комплексних мультифакторних програм прогнозування є нагальною потребою найближчого майбутнього [238].

Довгострокові печінкові наслідки педіатричної МАЖХП залишаються остаточно не з'ясованими у зв'язку з недостатністю якісних проспективних спостережень за природнім перебігом захворювання в дитячій популяції. Результати проспективних досліджень у дорослих демонструють асоціацію МАЖХП зі збільшенням загальної смертності (HR: 1,3) і смертності від ГЦК (OR: 6,6). Термінальні захворювання печінки виникають менш ніж у 10%

пацієнтів з МАЖХП, але доведена значна їх кореляція зі стадією фіброзу. Показана можливість швидкого прогресування в певній когорті хворих з формуванням розвинутого фіброзу протягом 5 років [47]. Серед причин смертності в дорослій популяції пов'язані з печінкою чинники займають третє місце після серцево-судинних захворювань та злоякісних новоутворень непечінкової локалізації. Можливість екстраполяції висновків, отриманих в дослідженнях дорослих на педіатричну когорту вважається сумнівною. Також відсутні достовірні дані щодо нитої ваги дітей з МАЖХП, які продовжують хворіти у дорослому віці. Відомо, що близько третини підлітків із ожирінням стають дорослими з ожирінням, але яким чином педіатрична МАЖХП трансформується в дорослому віці лишається достеменно нез'ясованим. В ретроспективних когортних дослідженнях продемонстрована ймовірність розвитку МАЖХП-асоційованого декомпенсованого цирозу та розвинутого фіброзу печінки в дитячому віці [4, 239]. Однак вважається, що значна швидкість прогресування МАЖХП в дитячому віці повинна спонукати до пошуку альтернативних діагнозів, зокрема гіпоталамо-гіпофізарної недостатності та інших [166].

Отже, рання діагностика педіатричної МАЖХП вважається надзвичайно важливою, оскільки представляє можливість раннього втручання для припинення або уповільнення прогресування захворювання, в тому числі і в дорослому віці. Крім того, раннє втручання може зменшити ризик віддалених ускладнень - діабету, серцево-судинних захворювань та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), які є основними причинами смертності при МАЖХП, та мінімізувати майбутні негативні наслідки для здоров'я. Таким чином, розробка інформативних шкал ризику для відбору дітей і підлітків із ризиком МАЖХП є пріоритетним напрямком.

Диференціальний контрибутивний внесок різноманітних генетичних/енігенетичних, екологічних і метаболічних факторів обумовлює значну фенотипичну гетерогенність пацієнтів, пов'язану з відмінностями головного промотора захворювання. В клінічній практиці визначення

факторів, що є підґрунтям розвитку певного клінічного фенотипу дозволяє виділити групу пацієнтів, які мають вищий ризик несприятливого перебігу захворювання [240]. Крім того, усвідомлення природи основного рушійного фактору у кожного пацієнта дозволяє застосувати персоніфіковані підходи до лікування МАЖХП і передбачити ефективність лікування. Саме тому нагальною потребою є розробка принципів прогнозування та стратифікації ризику, які враховували б певні комбінації факторів впливу в кожного конкретного пацієнта і включали б весь спектр зазначених факторів [240].

Таким чином, педіатрична МАЖХП є важливою медико-соціальною проблемою, тягар якої для системи охорони здоров'я зростає з кожним роком. Мультифакторність природи МАЖХП обумовлює необхідність комплексного аналізу взаємозв'язків численних ендо- та екзогенних факторів, що впливають на розвиток та перебіг МАЖХП, актуалізуючи дійсне дослідження. Значна поширеність захворювання в педіатричній популяції й малосимптомність перебігу диктують необхідність пошуку чутливих неінвазивних маркерів для ранньої діагностики та створення програм ефективного скринінгу в групах ризику. Високий потенціал педіатричної МАЖХП до прогресування вимагає персоніфікованого підходу до визначення ймовірності розвитку та несприятливого перебігу захворювання й розробки надійної системи прогнозування.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання запланованої мети й поставлених завдань дослідження проводились протягом 2015-2022 рр. в умовах відділення дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» м. Дніпро (директор – член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор Ю.М. Стенанов), а також НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Нолтава (директор - к.м.н. О.А. Шликова) та відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України м. Київ (завідувач відділу – д.м.н., професор В.Є. Досенко).

2.1 Об'єкт дослідження

Проведені дослідження, згідно з заключенням комітету з біоетики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (протокол № 8 від 26 жовтня 2018 р.), відповідали етичним принципам медичних досліджень, що проводяться із залученням дітей. Дослідження було проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, 1964 р. з доповненнями та змінами, прийнятими ВМА на засіданнях в Токіо, 1975 р., Венеції, 1983 р., Гонконгу, 1989 р., Сомерсет Весті, 1996 р., Единбургу, 2000 р., Вашингтоні 2002 р., Токіо, 2004 р., Сеулі, 2008 р.) [241]; Конвенції про права дитини (1989 р.) [242], Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (1993 р.) [243]; Декларації про біоетику та права людини Генеральної конференції UNESCO (2005 р.) [244], загальної декларації прав людини [245], загальної декларації про геном людини і права людини [246], правил належної клінічної практики (GCP, 1997) та належної лабораторної практики (GLP, 1987), затверджених у національних нормативно-правових документах

– «Типовому положенні про комісії з питань етики» [247] та «Порядку проведення клінічних випробувань» [248], законі України «Про охорону дитинства» 2001 р [249]. Дослідження виконувалося з мінімальним психологічним навантаженням на пацієнтів. Батьки пацієнтів були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень та надали нисьмову згоду на проведення запланованих досліджень.

Критерієм включення до дослідження були: вік від 6 років до 17 років 11 міс 29 днів; наявність надмірної ваги та ожиріння. Критеріями виключення з дослідження були: інфекційні чи інші запальні хвороби, наявність клініко-анамнестичних, біохімічних, серологічних ознак хронічного вірусного, аутоімунного, медикаментозно-індукованого гепатитів, спадкових метаболічних захворювань печінки.

Дійсне дослідження мало характер моноцентрового, відкритого, когортного проспективного активно-контрольованого клінічного дослідження у паралельних групах.

Дослідження складалось з 3 етапів (рис.2.1.).

Перший етап. Проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження з визначенням функціонального стану печінки, жовчного міхура, мікробіоти кишечника, якості життя та харчової поведінки, транскриптомних маркерів та генетичної варіабельності дітей з МАЖХП з урахуванням клінічної форми захворювання.

Під спостереженням перебували 236 дітей (148 хлопчиків (62,7%) та 88 дівчат (42,8%)) віком від 7 до 17 років. Середній вік пацієнтів склав $(12,00 \pm 0,56)$ років. Верифікація діагнозу МАЖХП та визначення клінічної форми захворювання проводилось за рекомендаціями Європейського та Північно-Американського товариств дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN, NASPGHAN) [18, 150].

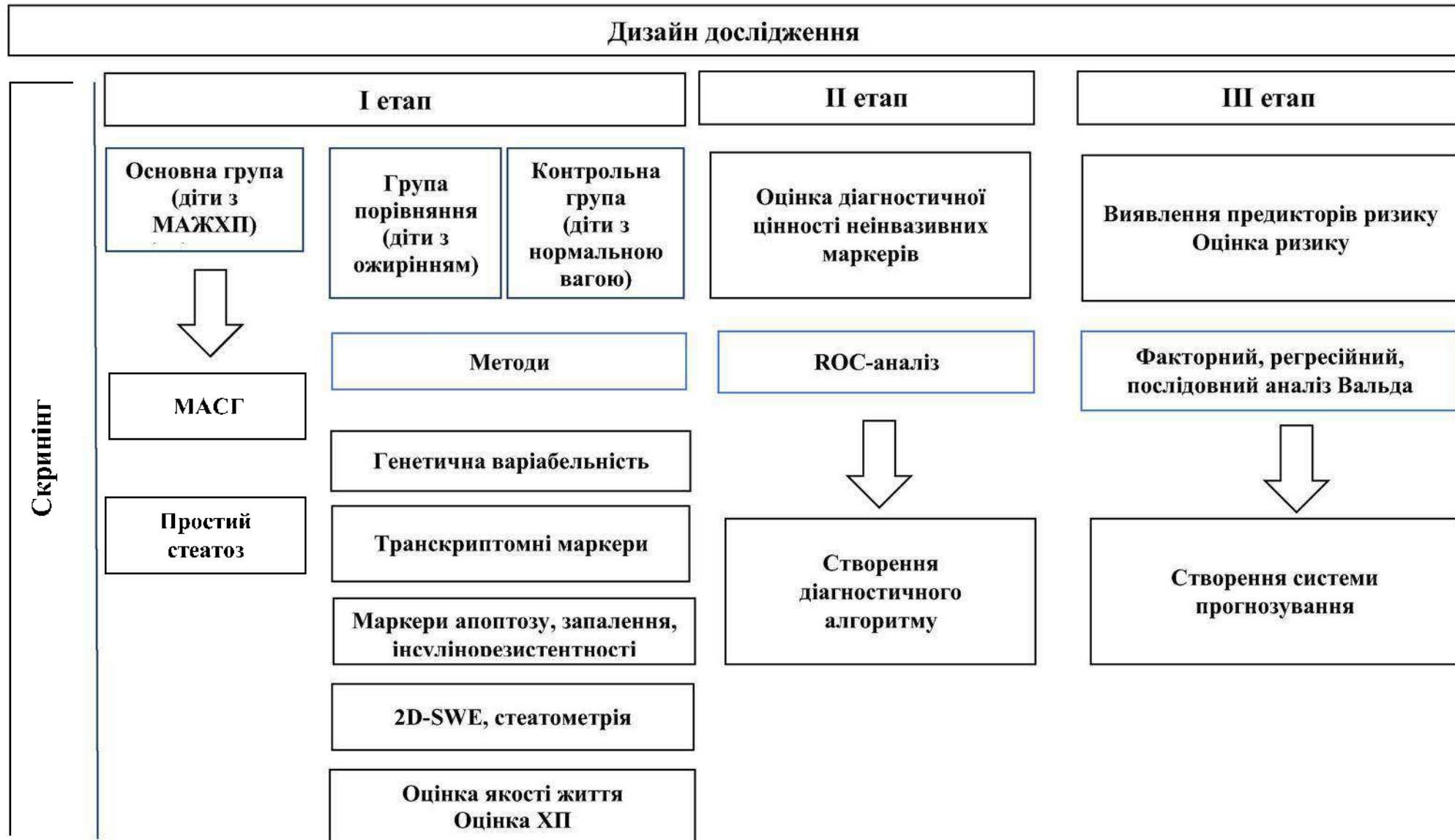


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

До основної групи спостереження увійшла 141 дитина з надмірною вагою та ожирінням, хвора на МАЖХП (n=141, 59,7%) (табл. 2.1). В свою чергу, діти з МАЖХП на підставі порівняння активності нечінкових трансаміназ з гендерспецифічними пороговими значеннями були поділені на пацієнтів з МАСГ (n=66) (1 група) і пацієнтів з иростим стеатозом (n=75) (2 група). Групу порівняння склали діти з ожирінням без МАЖХП (n=70) (3 група). Групу контролю склали 25 дітей з нормальною вагою без ознак МАЖХП (n=25) (4 група).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих за статтю та віком

Група	Чоловіча стать, n	%	Жіноча стать, n	%	Середній вік (M±m)	Всього, n
Група 1	51	77,30	15*	22,70*	12,44±0,55	66
Група 2	45	60,00	30	40,00	12,73±0,37	75
Група 3	38	54,30	32	45,70	11,88±0,36	70
Група 4	14	56,00	11	44,00	12,33±0,64	25
Всього	148	62,70	88	37,30	12,30±0,22	236
Примітка. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей внутрішньогрупових показників за точним критерієм Фішера.						

Аналіз вікових особливостей продемонстрував однорідність вікової структури досліджуваних груп (табл. 2.1). Наймолодшій дитині 1 групи було 7 років, 2 групи – 8 років, 3 групи – 7 років, 4 групи – 8 років.

Особливостями гендерної структури досліджуваних груп було домінування хлопчиків майже в усіх групах, але, за винятком дітей з МАСГ, значущих відмінностей нитомої ваги дітей різної статі при внутрішньогруповому порівнянні не виявлено ($p>0,05$) (табл. 2.1). Співвідношення хлопчиків та дівчат складо 3,4:1 у 1 групі ($p<0,05$), 1,5:1 у 2 групі, 1,2:1 у 3 групі, 1,3:1 у 4 групі.

Для дослідження впливу генетичної варіабельності *TLR4* на неребіг МАЖХП за присутністю SNV Asp299Gly (rs4986790) гену *TLR4* діти з

МАЖХП (n=40) та діти з ожирінням без стеатозу (n=36) були поділені на 2 підгрупи: діти з нормальним (Asp299Asp) та поліморфним (Asp299Gly) варіантами гену *TLR4*.

Для вивчення асоціації SNV rs11110390 гену *NR1H4* з лабораторно-інструментальними даними був проведений внутрішньогруповий аналіз: за даними молекулярно-генетичного обстеження діти з МАЖХП (n=40) були розподілені на 3 підгрупи - діти з СС-генотипом (n=14), діти з СТ-генотипом (n=19), діти з ТТ-генотипом (n=7).

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Методи верифікації клінічного діагнозу

2.2.1.1 Клініко-лабораторні методи дослідження

Основним методом дослідження було клінічне обстеження хворої дитини з аналізом та інтерпретацією відповідних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних. Ретельно з'ясовувались скарги пацієнтів, детально вивчався анамнез захворювання та життя шляхом опитування батьків з метою з'ясування причинно-значущих факторів щодо формування, розвитку й прогресування жирової хвороби печінки у відповідності до протоколу дослідження. До комплексної оцінки стану пацієнта залучалися дані фізикального обстеження дитини, антропометрії з оцінкою фізичного розвитку, результати лабораторно-інструментальних досліджень, що підтверджували діагноз. Комплекс додаткових параклінічних методів обстеження був складений у відповідності до рекомендацій Європейського та Північно-Американського товариств дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN, 2012, NASPGHAN, 2017) [18, 166].

Всім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), що запропонований міжнародною групою по ожирінню [250]. Обчислювали ІМТ за формулою (2.1):

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст(м)}^2} \quad (2.1)$$

Оцінку стану трофіки проводили за рекомендаціями ВООЗ згідно за таблицями стандартних відхилень (Z-score) значень ІМТ відповідно віку й статі [251]. При значенні ІМТ в межах 1-2 Z-score діагностували надмірну вагу. При перевищенні ІМТ значень 2 Z-score діагностували ожиріння. Проводили вимірювання обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та співставлення отриманих значень з даними центильних таблиць [252, 253]. Абдомінальний (андроїдний) тип ожиріння діагностували, при наявності ОТ, що перевищувала 90 перцентиль для відповідного віку та статі.

За формулами (2.2-2.4) були розраховані такі індекси фіброзу, як APRI (AST to Platelet Ratio Index) [254], FIB-4 [255], PNFI [256]. МАСК-3 був розрахований за допомогою он-лайн калькулятора, доступного за веб-посиланням: <http://forge.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/mack3-calculator.php> [257].

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{АСТ(Од/л)}}{40}}{\text{тромбоцити (г/л)}} * 100 \quad (2.2)$$

$$\text{Fib-4} = \frac{\text{вік (роки)} * \text{АСТ(Од/л)}}{\text{тромбоцити (г/л)} * \sqrt{\text{АЛТ(Од/л)}}} \quad (2.3)$$

$$\text{PNFI} = \frac{1}{1 + e^{-lp}} \times 10 \quad (2.4)$$

$$lp = -6,539 \times \log_e[\text{вік(роки)}] + 0,207 \times \text{ОТ (см)} + 1,957 \times \log_e[\text{ТГ(мг/дл)}] - 10,074$$

Також були визначені розрахункові індекси стеатозу печінки – індекс стеатозу (IC) та антропометричний індекс (AI) [258, 259]. Визначення IC проводили шляхом проведення антропометричних вимірів та біохімічного дослідження, а саме, визначення рівня ГГТП, ЛПВГ, окружності талії з урахуванням віку та 90 перцентилю окружності талії для відповідного віку та статі. Надалі проводили математичний підрахунок за формулою (2.5).

$$IC = \frac{\text{ГГТП (Од/л)} * \text{вік (роки)} * \text{окружність талії (см)}}{1000 * \text{ЛПВГ} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right) * 90 \text{ перцентиль окружність талії (см)}} \quad (2.5)$$

Для визначення AI вимірювали окружності талії, стегон. За перцентильними таблицями визначали 90 перцентиль окружності талії для відповідного віку та статі. Надалі проводили розрахунок AI за формулою (2.6):

$$AI = \frac{\text{окружність талії (см)}^2 * \text{вік (роки)}}{10 * \text{окружність стегон} * 90 \text{ перцентиль окружності талії (см)}} \quad (2.6)$$

Проведено визначення діагностичної цінності розрахункових маркерів шляхом ROC-аналізу.

Діагноз метаболічного синдрому встановлювали у відповідності до рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetic Federation - IDF) – у дітей віком до 10 років при наявності абдомінального ожиріння та 2 або більше додаткових факторів (рівень ТГ ≥ 90 th, рівень ЛПВГ < 10 th, систолічний артеріальний тиск ≥ 90 th або діастолічний тиск ≥ 90 th, рівень глюкози сироватки крові $\geq 5,6$ ммоль/л); у дітей віком 10-16 років при наявності абдомінального ожиріння та 2-х або більше додаткових факторів (рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; рівень ЛПВГ $< 1,03$ ммоль/л; систолічний артеріальний тиск $\geq 130/$ або діастолічний тиск ≥ 85 мм рт.ст.; рівень глюкози сироватки крові $\geq 5,6$ ммоль/л). У дітей старше 16 років діагноз

метаболічного синдрому встановлювали відповідно до критеріїв метаболічного синдрому у дорослих пацієнтів - перевищення ОТ 94 см для осіб чоловічої статі та 80 см для осіб жіночої статі та 2 будь-яких додаткових критеріїв : рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; рівень ЛПВГ $< 1,03$ ммоль/л для чоловічої статі та $< 1,29$ ммоль/л для жіночої статі; систолічний артеріальний тиск ≥ 130 / або діастолічний тиск ≥ 85 мм рт.ст.; рівень глюкози сироватки крові $\geq 5,6$ ммоль/л [260].

Клінічний аналізи крові й сечі проводили загальноприйнятими методами [261].

Оральний тест толерантності до глюкози проводили шляхом навантаження розчином глюкози натще із розрахунку 1,75 г глюкози на 1 кг маси тіла (не більше 75 г) та повторних досліджень глікемії через 1 та 2 години після прийому глюкози [262]. Критерії оцінювання тесту толерантності до глюкози представлені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Діагностичні критерії оцінки тесту толерантності до глюкози

Результати оцінки	Глюкоза натще, ммоль/ л (цільна венозна кров)	Глюкоза через 2 години, ммоль/л (цільна венозна кров)
Норма	$< 5,6$	$< 6,7$
Порушена глікемія натще	$\geq 5,6$ $< 6,1$	$< 6,7$
Порушена толерантність до глюкози	$< 6,1$	$\geq 6,7 < 10,0$
Цукровий діабет	$\geq 6,1$	$\geq 10,0$

Для інтегральної оцінки глікемічних кривих розраховували гіперглікемічний коефіцієнт як співвідношення максимального рівня глюкози сироватки крові після навантаження та глюкози сироватки крові натще та гіпоглікемічний коефіцієнт як співвідношення глюкози сироватки

крові через 120 хв після навантаження та глюкози сироватки крові натще та співставляли отримані показники з нормативними даними [263].

Проводили вимірювання САТ та ДАТ та співставлення отриманих даних з центильними таблицями відповідно віку та статі [264].

2.2.1.2 Біохімічні методи дослідження

Наявність цитолітичного синдрому оцінювали за активністю аланіноамінотрансферази та аспартат-амінотрансферази. МАЖХП діагностували при перевищенні відповідного статі рівня АЛТ удвічі (АЛТ ≥ 50 мг/дл для хлопчиків і ≥ 44 мг/дл для дівчаток) [18]. Присутність холестатичного синдрому оцінювали за вмістом лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові [265].

Ліпідний спектр крові оцінювали шляхом визначення в сироватці крові вмісту загального холестерину (ХС), вміст тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) з використанням наборів реактивів «Cormeu» (Польща) за допомогою біохімічного аналізатору Stat Fax 1904 Plus, Awareness Technology (США).

За формулою Фридвальда розраховували холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) (2.7):

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ТГ}/2,18 \text{ (ммоль/л)} \quad (2.7)$$

Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНГ) підраховували на основі емпіричних результатів вирахуванням із ТГ за формулою (2.8):

$$\text{ХС ЛПДНГ} = \text{ТГ}/2,18 \text{ (ммоль/л)} \quad (2.8)$$

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою (2.9):

$$KA = (XC - XC \text{ ЛПВГ})/XC \text{ ЛПВГ} \quad (2.9)$$

В якості критеріїв референтних інтервалів маркерів ліпідів спектру крові дітей використовували дані регламентовані Американською національною програмою з вивчення холестерину (NCEP) і Національною програмою з вивчення стану охорони здоров'я і харчування США (NHANES) [266] для дітей у віці 1-19 років: ХС (2,96–4,4 ммоль/л), ТГ (0,40–0,9 ммоль/л), ХС ЛПВГ (0,99–1,59 ммоль/л), ХС ЛПНГ (1,63–2,59 ммоль/л). За нормальні значення ХС ЛПДНГ вважали показники, які знаходяться в межах 0,22–0,40 ммоль/л.

Вміст глікозильованого гемоглобіну визначали шляхом ІФА за допомогою тест-набору Lachema (Чеська Республіка).

2.2.1.3 Сонографічні методи дослідження

Транз'єнтна еластометрія печінки. Вимірювання САР та дослідження жорсткості паренхіми печінки проводилось за допомогою апарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франція). Використовувався М-датчик з частотою ультразвукового сигналу 3,5 МГц. Дослідження проводилось натще у положенні пацієнта на спині з максимально відведеною правою рукою задля збільшення міжреберних проміжків. Датчик встановлювався у сьомому, або восьмому міжребер'ї по середньо-, або передньопуховій лінії, що приблизно відповідає сьомому сегменту печінки. Апаратом автоматично вимірювалась медіана з десяти валідних досліджень. Показник вважався достовірним при наявності не менш, ніж 80 % дійсних вимірювань при умові межквартильного розмаху даних меншого за 30 %. Жорсткість печінки оцінювалась у кілопаскалях (кПа) [189], ступінь в'язкості, або жирова дистрофія – у децибелах на метр (дБ/м) [267, 268].

Таблиця 2.3 – Параметри жорсткості печінки для визначення наявності й ступеня фіброзу [189]

Ступінь фіброзу	Жорсткість печінки, кПа
F0	менш, ніж 5,1
F1	5,1 - 7,3
FII	7,4 - 10,1
FIII	10,2 - 31,1
FIV	>31,1

Таблиця 2.4 – Параметри CAP для визначення наявності й ступеня стеатозу [267, 268]

Показник CAP	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії
До 225 dB/m	S0	менш, ніж 10%
226 - 251dB/m	S1	11 - 33 %
252 - 295 dB/m	S2	34 - 66 %
Вище за 296 dB/m	S3	67 - 100 %

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за загальноприйнятою методикою на апараті Toshiba Xario (Японія). Стандартні ультразвукові дослідження виконували у режимі реального часу за стандартними умовами: зранку, натще, в горизонтальному положенні та на лівому/правому боці. Всім пацієнтам проводили стандартне УЗД з метою виявлення функціональних та органічних змін внутрішніх органів. Проводилось поліпозиційне дослідження із застосуванням датчиків 7,0 і 3,5 МГц. При цьому визначались розміри органів (печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки), їх контури, ехоструктура, ехогенність, наявність включень. Був проведений автоматичний розрахунок гепаторенального індексу (ГРІ), як відношення між рівнем ехогенності

паренхіми печінки і нирки, основане на кількісній оцінці ультразвукових зображень [269].

Зсувно-хвильова еластографія. Жорсткість паренхіми печінки (ЖПП) та підшлункової залози визначали методом ЗХЕ з використанням УЗ сканера експертного класу Radmir Ultima (Україна) у режимі реального часу датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм від капсули. Кількість успішних вимірювань повинна була становити не менше 3. Після чого з зазначених вимірів визначали медіану, яка характеризувала ЖПП в кПа [270]. Розраховували показник інтерквартильного розмаху (interquartile rate - IQR), що характеризував однорідність отриманих даних і був інтервалом з центром в точці медіани, в який вкладалися результати 50 % вимірів (від 25 до 75 % квартильного значення). При цьому однорідним результат вимірювання вважався в тому випадку, якщо співвідношення IQR/медіана становив менше 30 %.

Стеатометрія печінки та підшлункової залози. Сонографічне кількісне оцінювання концентрації жирових включень в паренхімі печінки та ПЗ проводили шляхом визначення коефіцієнта затухання ультразвука (КЗУ, дБ/см) за допомогою ультразвукового сканера „Toshiba Xario SSA660-A” (Японія) [270-273].

Оцінка характеру розподілу жирової тканини. Визначення параметрів розвитку вісцерального жиру проводили за допомогою ультразвукового сканера „Toshiba Xario SSA660-A” (Японія), конвексним 3,5-7,0 МГц та лінійним 7,0-12,0 МГц датчиками у реальному масштабі часу натшесерце. Криву компенсації посилення по глибині корегували в нейтральне положення та калібрували приріст таким чином, щоб рідинні структури (вміст жовчного міхура, нижньої полой вени і аорти) були анехогенними. Всі вимірювання проводили без компресії на датчик. Наступні параметри оцінювали з основою на середні арифметичні значення з трьох вимірювань: підшкірний жир (ПЖ), надчеревний жир (ПЧЖ), жировий індекс черевної стінки (ЖІ) [274].

2.2.1.4 Імуноферментні методи дослідження

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом тест-набором фірми «DRG International, Inc.» (ФРН). Оцінку стану інсулінорезистентності проводили за допомогою гомеостатичної моделі з визначенням індекса HOMA-IR, який розраховували за формулою (2.10):

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5 \quad (2.10)$$

Індекс HOMA-IR відображає співвідношення базального рівня інсуліну та глюкози та вважається більш інформативним кількісним показником в оцінці інсулінорезистентності порівняно з рівнем глюкози крові натще або рівнем інсуліну крові натще.

2.2.2 Дослідження генетичної варіабельності FXR-,TLR-сигналіngu та транскриптомних маркерів

Визначення наявності поліморфних варіантів гену NR1H4 (несинонімічні одонуклеотидні варіації rs11110390 (C/T)). Проводили молекулярно-генетичним методом на базі НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Виділення ДНК проводили за допомогою набору реагентів для виділення геномної ДНК із цільної крові з зразків периферичної венозної крові, що була взята натщесерце з кубітальної вени у вакуумну пробірку з ЕДТА в об'ємі 2 мл.

Визначення поліморфного варіанту гену *NR1H4* (rs11110390) проводили методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням флуорогенних проб з VIC та FAM для детекції специфічних продуктів в 25 мкл реакційної суміші, до складу якої увійшли:

12,5 мкл 2 x TagMan Master Mix розчину для ампліфікації;

1,25 мкл TagMan SNP Genotyping Assays, що містить специфічні послідовності нуклеотидів для алелю С та алелю Т;

розчин ДНК у вільній від нуклеаз воді для ПЛР (Thermo Fisher Scientific, США).

Поліморфні алелі гену NR1H4 (rs11110390) ампліфікували та детектували в режимі реального часу, вимірюючи флуоресцентний сигнал від продуктів ампліфікації у кожному циклі, інтенсивність якого пропорційна концентрації кінцевого продукту ПЛР. Ампліфікацію проводили за наступними умовами: перший цикл проходив у температурному режимі 95 °С впродовж 10 хвилини. Накопичення ампліконів здійснювалося у наступні 40 циклів за такими температурними параметрами: 95 °С впродовж 15 секунд, 60 °С впродовж 60 секунд, безпосередньо в ході реакції.

Визначення наявності поліморфних варіантів гену TLR4 (несинонімічні одонуклеотидні варіації Asp299Gly (896A/G), rs4986790). Поліморфну ділянку Asp299Gly *TLR4* ампліфікували за допомогою ПЛР з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів, відповідно (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Нуклеотидна послідовність ділянки гену *TLR4*

Назва поліморфізму гену	Пряма послідовність	Зворотна послідовність
<i>TLR4</i> Asp299Gly	5'AGCATACTTAGACT ACTACCTCCATG3'	5'GAGAGATTTGAG TTTCAATGTGGG3'

Ампліфікацію проводили з використанням термостату, що програмується, чотирьохкапельного для проведення ПЛР-аналізу ТП4-ПЦР-01-«Терцик» (ООО «ДНК-Технологія», Україна). Суміш для ПЛР об'ємом 25 мкл містила 2,5 мкл 10-х буферу для ампліфікації; 2 мМ хлориду магнію; по 0,2 мМ кожного dNTP; суміш специфічних олігонуклеотидних праймерів по 10 нмоль/мкл кожного; 2,5 од. Taq-ДНК-полімерази; 20-50 нг геномної ДНК. У пробірки нашаровували 25 мкл мінерального масла. Температура відшалу для визначення поліморфної ділянки Asp299Gly TLR4 – 58 °С. Поліморфну

ділянку гену Asp299Gly *TLR4* ідентифікували за допомогою рестрикційного аналізу з використанням ендонуклеази рестрикції Bsp19 I при температурі 37 °C впродовж 12 годин.

Продукти розщеплення поліморфних ділянок гену *TLR4* виявляли за допомогою електрофорезу в 3 % агарозному гелі в 1 x TBE-буфері (протягом 2 год при напрузі 2V на 1 см гелю). У ролі маркера молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/BsuRI. Гелі фарбували етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів в ультрафіолетовому світлі за допомогою спектрофотометра.

Визначення рівня циркулюючих ncRNA - мікроРНК-122 (miR-122), мікроРНК-421 (miR-421), довгої некодувальної РНК MEG3 (lncRNA MEG3). Використовувалося двоетапне дослідження згідно протоколу виробника на базі відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м Київ (завідувач відділу - професор Досенко В.Є.). Тотальну РНК виділяли з плазми крові методом фенол-хлороформної екстракції. Для оцінки рівнів зрілих мікроРНК, виконували зворотну транскрипцію з використанням набору для зворотної транскрипції мікроРНК TaqMan (Applied Biosystems, США), специфічних нетлових праймерів до досягнення зрілої мікроРНК, snRNA U6 (як ендогенного контрольного гену) і 10 нг загальної РНК. Кількісну ПЛР в реальному часі проводили з використанням аналізу мікроРНК TaqMan® (Applied Biosystems, США): hsa-miR-122, hsa-miR-421, hsa-lncRNA MEG3-122 та snRNA U6. Термічні цикли ампліфікації ПЛР були ідентичні виявлення pri-miRNA. Рівень miRNA розраховували за формулою ($2^{\Delta C_t} \cdot 100$), нормалізували до U6 snRNA і представляли в умовних одиницях (rel. unit).

2.2.3 Оцінка активності запалення та апоптозу

Рівень цитокератину-18 (CK18) у сироватці крові визначали в U/L за допомогою наборів фірми IDL Biotech AB (Швеція). Кількісне визначення концентрації IL-6, IL-10, TNF- α в сироватці крові проводили за допомогою

імуноферментного аналізатору “Stat Fax 303 Plus” (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм.

2.2.4 Оцінка функціонального стану жовчного міхура та складу жовчі

Оцінка функціонального стану жовчного міхура. Функціональний стан жовчного міхура оцінювали сонографічним методом шляхом визначення моторно-евакуаторної функції ЖМ та тонуса сфінктера Одді. В якості жовчогінного сніданку використовували харчову нагрузку: батон (40 г), тваринне масло (20-25 г), чай (120-200 мл) з цукром (5 г). Об'єм ЖМ вимірювали натще та через 10 і 60 хвилин. Зменшення об'єму жовчного міхура на 60-й хвилині більш ніж 64 % відповідало гінеркінетичному тину дисфункції, менш ніж на 34 % - гішокінетичному [275].

Хроматографія жовчних кислот жовчі. Жовч у пацієнтів було отримано методом дуоденального зондування. В якості стимулятора жовчовиділення було застосовано 33% розчин $MgSO_4$.

Визначення вмісту таурохолевої (ТХ), тауродезоксихолевої (ТДОХ), глікохолевої (ГХ) і глікодезоксихолевої (ГДОХ) жовчних кислот у жовчі було проведено за допомогою методу тонкошарової хроматографії [276].

Для розділення фракцій жовчних кислот у півгодинних пробах жовчі застосовували метод тонкошарової хроматографії. Для відділення жовчокислотної фази до жовчі додавали ацетон-етанольну суміш (3:1), яку центрифугували після витримування в морозильній камері. Висушений екстракт розчиняли в суміші етанол – вода (6:4). Хроматографічну пластину з пробами номіщали в камеру з системою розчинників: аміловий ефір оцтової кислоти – толуол – бутанол – оцтова кислота – вода (3:1:1:3:1). Вміст жовчних кислот і холестеролу визначали за допомогою денситометра БІАН-170 ($\lambda = 620$ нм) після фарбування зразків за калібрувальними кривими, відповідно до визначених концентрацій фракцій жовчних кислот: ТХ, ТДОХ, ГХ і ГДОХ. Загальний вміст жовчних кислот визначався за допомогою тест-набору Diameb (Україна, м. Івано-Франківськ).

2.2.5 Оцінка стану кишкової мікробіоти

Визначення синдрому надмірного бактеріального росту. Для діагностики синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) проводили водневий дихальний тест (ВДТ) з навантаженням глюкозою або лактозою з використанням газоаналізатора «Gastro» Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Великобританія) [277]. До початку проведення тесту хворий знаходився в положенні сидячи 1 хв. Починали ВДТ з виміру базального рівня водню натще. Для цього пацієнт затримував подих на 15 сек., потім виконував повільний видих в апарат, тим самим реєструвався I -й замір дослідження. Наступні заміри (I, II, III, IV, V) проводили з інтервалом 15 хвилин. Доза глюкози становила 50 г, розчинених в 250 мл води. Пацієнт вишивав субстанцію по закінченню базального видиху (I-го заміру). Показники концентрації водню в повітрі, що видихнув хворий, реєстрували до протоколу на 0, 15, 30, 45, 60 хвилинах дослідження. Тривалість проведення ВДТ з глюкозою становила 1 годину. Пороговий рівень приросту концентрації водню становив 10 ppm. При наявності збільшеної кількості анаеробної мікрофлори в тонкому кишечнику відбувалось підвищення концентрації H_2 у повітрі. Підвищення концентрації H_2 в порівнянні з початковим рівнем на 10 ppm та більше в перші 30-60 хвилин дослідження свідчило про наявність у хворого СНБР [278]. ВДТ з навантаженням лактозою проводили із розрахунку 1 г лактози на 1 кг маси тіла (не більше ніж 25 г), розчиненої у 10 мл теплої води на 1 кг маси тіла, але не більше ніж 250 мл. Рівень водню вимірювали до навантаження (базальний рівень) та через кожні 15 хвилин (4 рази) та потім через кожні 30 хвилин (4 рази) протягом 3 годин. Позитивним результатом дихального тесту з лактозою вважали збільшення концентрації водню більше ніж на 20 ppm порівняно з базальним. При збільшенні рівня водню від 10 до 20 ppm результат тесту вважали «межовим позитивним». Збільшення вмісту водню більше ніж на 10 ppm від базального рівня протягом перших 30-60 хвилин вказувало на лактозозалежний СНБР у тонкому кишечнику.

Хроматографія фекальних коротколанцюгових жирних кислот. Хроматографію коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у копрофільтраті пацієнтів проводили на хроматографі Chromatec-Crystal-5000 за методикою Guohua Zhao [279].

2.2.6 Оцінка якості життя та харчової поведінки

Оцінка якості життя. Оцінка якості життя проводилась шляхом медико-біологічного опитування за допомогою скороченого варіанту опитувача якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study – Short Form), який складається з 11 пунктів, об'єданих у 8 шкал [280]. Розрахунок відбувався за 8 шкалами, серед яких 1-4 відображають фізичний компонент здоров'я (фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я), а 5-8 шкали – психічний компонент здоров'я (рольове функціонування, обумовлене емоціями; життєва активність; соціальне функціонування; психічне здоров'я). Розраховувались сумарні показники фізичного і психічного компонентів здоров'я. Сумарна оцінка по кожній шкалі варіювала від 0 до 100 балів, при цьому менша кількість балів відповідала гіршій якості життя.

Оцінка харчової поведінки. Оцінка харчової поведінки (ХП) проводилась за допомогою педіатричної модифікації Голландського опитувальника харчової поведінки (DEBQ-C) [281], валідованого в педіатричних когортах [282-284]. Анкета складається з 20 пунктів, кожен з яких має 3 варіанти відповідей: "ніколи", "іноді" та "дуже часто", що оцінюються за шкалою від 1 до 3. Сумарну оцінку проводили загальноприйнятим методом [285]. Нездоровий тип ХП діагностувався, якщо середнє значення набраних балів перевищувало середні показники при обмежувальній, емоціогенній і екстерпальній ХП у пацієнтів з нормальною вагою, що становило 1,6; 1,3 і 2,0, відповідно.

2.2.7 Оцінка судинного ризику

Жорсткість судинної стінки оцінювалась на 1,5 см проксимальніше біфуркації сонних артерій. Для оцінки жорстко-еластичних властивостей судинної стінки використовували високоточні виміри судини протягом серцевого циклу. Інформація про діаметр артерії отримували з даних про взаємне положення судинних стінок. У режимі WT полуавтоматично вимірювали параметри, рекомендовані Європейським консенсусом експертів по жорсткості артерій: мінімальний діаметр судини за серцевий цикл (D) в мм, зміну діаметра судини за серцевий цикл (delta D) в мм, індекс артеріального натягу (CAS), коефіцієнт комплаєнса просвіта артерії (CC) в mm^2/kPa , індекс артеріальної жорсткості (SI) та швидкість пульсової хвилі одноточковим способом (PWV) в м/с, індекс зростання або аугментації (AI) [286] (рис. 2.2). Дослідження проводилося за методикою Лінської А.В. [287]. Товщина комплексу інтима-медіа (KIM) вимірювалась в стандартній точці на максимальному збільшенні з подальшим усередненням [288].

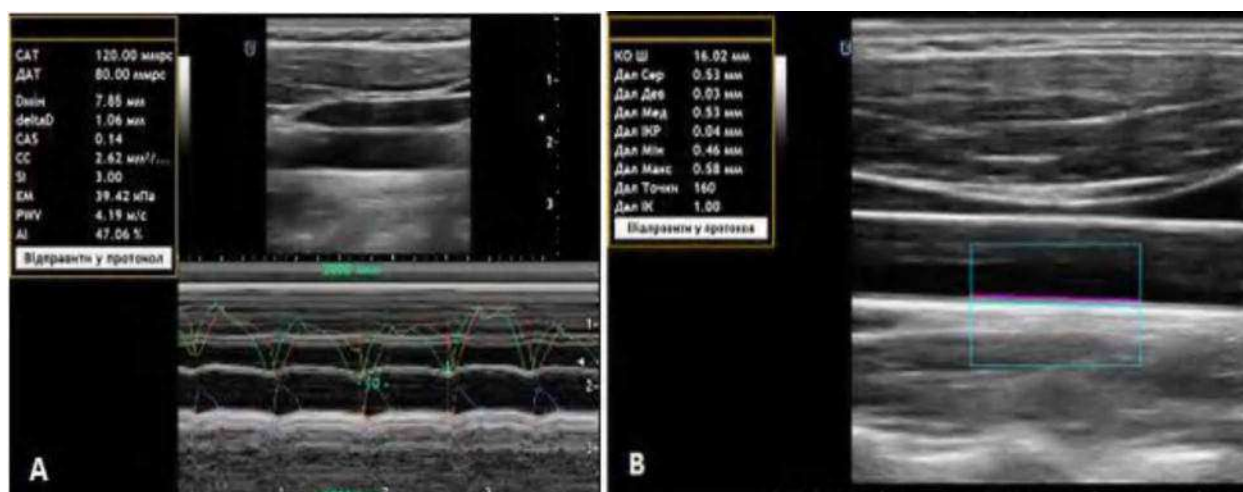


Рисунок 2.2 – Оцінка пружно-еластичних властивостей судинної стінки в режимі W-track: А- вимірювання параметрів артеріальної жорсткості;
В – вимірювання товщини KIM

2.2.8 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Проведення статистичного аналізу отриманих результатів здійснювалося методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний номер AGAR909E415822FA).

Первинна обробка отриманих даних проводилася методами дескриптивної статистики з представленням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої величини (SE), стандартного відхилення (SD), довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), медіани (Me), міжквартильного інтервалу між 25 та 75 перцентилями (Q_{25} ; Q_{75}), враховуючи характер розподілу; для якісних ознак – у вигляді абсолютної (n) та відносної частоти ознаки (%).

Для вирішення поставлених завдань були сформульовані нульові і альтернативні гіпотези. В залежності від виду розподілу даних застосовували параметричні та непараметричні методи для перевірки висунутих у роботі гіпотез. Перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу здійснювалася за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова [289, 290].

Для порівняння середніх значень кількісних показників досліджуваних груп використовували двобічний критерій Стюдента (t) та дисперсійний аналіз ANOVA за умов нормального розподілу; непараметричний U-критерій Манна-Уїтні та тест Краскела-Уолліса у випадку розподілу, що відрізнявся від нормального. Порівняння частот ознак між групами виконували, використовуючи критерій χ^2 або точний тест Фішера. Вірогідними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (p) $< 0,05$.

Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмена (r). Кожному показнику X та Y присвоювався ранг. На основі отриманих рангів розраховувалась їх різниця d і обчислювався коефіцієнт кореляції за формулою:

$$r = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}, \quad (2.11)$$

де r - коефіцієнт кореляції; n – об'єм вибірки.

Силу зв'язку оцінювали за значенням r : якщо r дорівнювало від 0 до 0,50, то зв'язок вважався слабким; від 0,51 до 0,70, то зв'язок вважався середнім; від 0,71 до 1,0 - зв'язок вважався сильним. Також визначалась статистична значущість отриманих коефіцієнтів кореляції.

З метою класифікації та систематизації показників проводили факторний аналіз, за допомогою якого виявляли приховані змінні фактори, що відновідають за наявності лінійних статистичних кореляцій між вхідними даними. Сутністю факторного аналізу є процедура обертання факторів, тобто перерозподілу дисперсії з визначеного методу. Нами застосований ортогональний метод «варімакс», який призводить до збільшення великих і зменшення малих значень факторних навантажень. В результаті проста структура виходить для кожного фактору окремо.

Оцінку отриманих даних в якості залежних прогностичних факторів проводили за допомогою уніваріантного логістичного аналізу з визначенням OR (odds ratio), його 95% ДІ та значущості відмінностей. Для визначення незалежних предикторів розвитку процесу використовували мультиваріантний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса.

Метод альтернативного послідовного аналізу Вальда та стратегію Байєса було застосовано для створення математичної моделі розрахунку ризику виникнення та несприятливого перебігу жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням [291, 292].

Для оцінки діагностичної значимості кількісних ознак щодо ймовірності настання результату застосовувався метод аналізу ROC-кривих. Якість прогностичної моделі оцінювалася, виходячи зі значень площі під ROC-кривою (AUC) і рівня статистичної значущості. Також розраховували

порогове значення, чутливість, специфічність, негативну прогностичну цінність (NPV) та позитивну прогностичну цінність (PPV) показника.

Використані різноманітні статистичні методи й показники дозволили детально проаналізувати наявність чи відсутність взаємозв'язків та значущих відмінностей між досліджуваними ознаками з високим ступенем статистичної значущості одержаних результатів. Логіка математично-статистичного аналізу, інтерпретація конкретних кількісних та якісних параметрів базувалися на загальноприйнятих положеннях медичної та біологічної статистики [289-292]. Таким чином, представлені в даному розділі методики розрахунків дозволяють здійснити комплексний підхід щодо вивчення клінічних, анамнестичних, лабораторно-інструментальних, молекулярно-генетичних особливостей перебігу жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

3.1 Клініко-лабораторні особливості перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання

У дітей з МАЖХП не виявлено значущих відмінностей ваги тіла при народженні від дітей інших груп (табл. 3.1). Проте діти з МАСГ (1 група) мали вагу при народженні понад 4,0 кг вдвічі частіше порівняно з дітьми з простим стеатозом (2 група) ($p < 0,05$), у 2,7 рази та у 3,5 рази частіше порівняно з пацієнтами 3 та 4 груп, відповідно ($p < 0,05$). В той же час, за наявності низької ваги при народженні (менше 2,5 кг) діти 1 та 2 груп не мали значущих відмінностей між собою та порівняно з іншими групами ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1 – Характеристика анамнестичних даних дітей досліджуваних груп, $M \pm m$, n (%)

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
1	2	3	4	5
Вага при народженні, кг	$3,60 \pm 0,10$	$3,50 \pm 0,10$	$3,40 \pm 0,10$	$3,30 \pm 0,10$
ІМТ у 1 рік, $\text{кг}/\text{м}^2$	$20,66 \pm 0,42\#$	$19,69 \pm 0,50\#$	$19,59 \pm 0,35$	$17,98 \pm 0,46$
ІМТ матері, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,10 \pm 1,00\#*$	$28,30 \pm 0,50*\#$	$26,90 \pm 1,00\#$	$24,20 \pm 0,70$
ІМТ батька, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,90 \pm 0,70\#*$	$29,80 \pm 0,70*\#$	$27,60 \pm 0,60\#$	$24,40 \pm 0,30$
Пабір ваги матері за вагітність, кг	$18,50 \pm 1,20\#^{**}$	$14,90 \pm 0,70\#$	$13,70 \pm 0,80\#$	$10,00 \pm 0,70$

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Тривалість грудного вигодовування, міс	8,90±1,30	8,80±1,00	9,10±1,30	9,00±1,60
Вік встановлення діагнозу ожиріння, р.	7,60±0,60*	8,60±0,50	9,40±0,50	–
Тривалість ожиріння, місяці	54,60±11,20*	44,10±4,10*	28,40±3,10	–
Вага при народженні понад 4,0 кг	23 (34,90) ^{°*} #	13 (17,30)#	9 (12,90)	2 (8,00)
Вага при народженні менше 2,5 кг	8 (12,10)	5 (6,70)	5 (7,10)	2 (8,00)
Ожиріння/надмірна вага у матері	46 (69,70) ^{#*°}	39 (52,00)#	23 (32,90)#	2 (8,00)
Ожиріння/надмірна вага у батька	51 (77,3) ^{#*}	50 (66,70)#	40 (57,10)#	4 (16,00)
Грудне вигодовування менше 6 міс	25 (37,90)#	24 (32,00)#	21 (30,00)#	4 (20,00)
Атопічний дерматит на 1 році життя	30 (45,50)#	28 (37,30)#	33 (47,10)#	2 (8,00)
Антибактеріальна терапія на 1 році життя	18 (27,30) ^{*°}	11 (14,70)	12 (17,10)	0, 00
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за порівнянню з 2 групою. Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками порівнянню з 3 групою. Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками порівнянню з 4 групою.				

Показник ІМТ у віці 12 місяців був достовірно вищим у дітей з МАЖХП (1 та 2 групи) порівняно з цим показником дітей контрольної групи ($p < 0,05$), сягаючи максимальних рівнів у дітей з МАСГ (1 група). Середні показники ІМТ батька та матері у дітей з ожирінням (1, 2, 3 групи) були

достовірно вищими за відповідні показники дітей контрольної групи, в той же час діти з МАЖХП за цим показником також достовірно відрізнялись від дітей 3 групи ($p<0,05$). Матері дітей з МАСГ значно частіше порівняно з дітьми з простим стеатозом та іншими групами мали надмірну вагу або ожиріння ($p<0,05$). Набір ваги за вагітність матерів дітей з ожирінням був достовірно вищим порівняно з дітьми контрольної групи ($p<0,05$), а матері дітей з МАСГ мали значно вищий набір ваги у порівнянні з матерями дітей з простим стеатозом ($p<0,05$). Ожиріння батька у дітей з МАСГ також спостерігалось значно частіше, ніж у дітей 3 та 4 групи ($p<0,05$). За середнім показником тривалості грудного вигодовування групи не виявили значущих відмінностей, проте скорочення тривалості грудного вигодовування менше 6 місяців спостерігалось значно частіше у дітей з ожирінням ($p<0,05$), сягаючи максимуму у дітей з МАСГ. Ознаки атопічного дерматиту достовірно частіше зустрічались у дітей з ожирінням (1, 2, 3 групи) порівняно з дітьми контрольної групи ($p<0,05$), не виявляючи залежності від наявності МАЖХП. Встановлено, що діти 1 групи достовірно частіше отримували антибактеріальну терапію на першому році життя порівняно з дітьми з нормальною вагою ($p<0,05$). Діти з МАСГ в більш ранньому віці порівняно з дітьми 3 групи мали надмірну вагу/ожиріння ($p<0,05$), а також відрізнялись довшим терміном персистенції надмірної ваги/ожиріння ($p<0,05$).

В структурі коморбідності дітей з МАСГ значно частіше, ніж в інших групах зустрічались алергічні захворювання ($p<0,05$), захворювання щитоподібної залози ($p<0,05$), гіпоталамічний синдром ($p<0,05$), артеріальна гіпертензія ($p<0,05$) (табл. 3.2). Серед дітей з МАСГ (1 група) частка дітей з ожирінням склала 90,9%, серед дітей з простим стеатозом – 74,7%, в той час як в 3 групі цей показник становив 67,1% ($p<0,05$).

Таблиця 3.2 – Характеристика коморбідності дітей досліджуваних груп

Супутні захворювання	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Алергічні захворювання	37	56,1#°*	21	28,0#	24	34,3#	2	8,0
Захворювання ЛОР органів	4	4,5	3	4,0	4	5,7	1	4,0
Захворювання серцево-судинної системи	7	10,6	33	44,0#	12	17,1#	1	4,0
Захворювання органів дихання	1	1,5	1	1,3	1	1,4	0	0,0
Захворювання щитоподібної залози	18	27,3°*	7	9,3	2	2,9	0	0,0
Гіпоталамічний синдром	42	63,6°*	26	34,7	21	30,0	0	0,0
Артеріальна гіпертензія	23	34,8°	5	7,1	0	0	0	0,0
Надмірна вага	6	9,1°*	19	25,3	23	32,9	0	0,0
Ожиріння	60	90,9*°	56	74,7	47	67,1	0	0,0
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за F-критерієм Фішера порівняно з 2 групою.								
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за F-критерієм Фішера порівняно з 3 групою.								
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за F-критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

При аналізі антропометричних даних з'ясовано, що діти з МАЖХП (1 та 2 групи) достовірно відрізнялись від дітей 3 та 4 груп за середніми значеннями ваги тіла ($p < 0,05$), ІМТ ($p < 0,05$), обводу талії ($p < 0,05$), обводу стегна ($p < 0,05$), співвідношення ОТ/ОС, отже вищим ступенем ожиріння й ступенем розвитку вісцеральної жирової тканини (табл. 3.3).

Діти з МАСГ достовірно відрізнялись від дітей з простим стеатозом за співвідношенням ОТ/ОС ($p < 0,05$), Z-score ІМТ ($p < 0,05$), середнім показником перцентилю ОТ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Характеристика антропометричних даних дітей досліджуваних груп, $M \pm m$

Показник, од.виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Вага, кг	72,52±4,29*#	71,67±2,51*#	58,84±1,98#	42,25±2,95
Зріст, см	155,44±7,21	161,95±1,87#	152,91±3,56	154,93±4,24
ІМТ, кг/м ²	27,29±0,81*#	26,75±0,59*#	23,94±0,38#	17,24±0,37
Z-score ІМТ	3,03±0,13°*#	2,10±0,10*#	1,82±0,09#	0,60±0,11
Обвід талії, см	90,48±2,31*#	90,08±1,25*#	79,86±1,21#	61,47±1,05
Перцентиль ОТ	98,71±1,71°*#	84,50±7,30#	84,50±7,30#	57,95±6,06
Обвід стегна, см	60,91±2,08*#	60,43±0,98*#	56,56±1,38#	51,27±1,99
ОТ/ОС	1,82±0,51°*#	1,50±0,02*#	1,40±0,04#	1,22±0,05
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою.				
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою.				
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Таким чином, за даними нашого дослідження, МАЖХП є наслідком експансії жирової тканини, що відображується прогресуванням ступеню ожиріння, змінами розподілу жирової тканини у бік домінування вісцерального типу ожиріння, й супроводжується формуванням ектонічних осередків жирової тканини. В той же час, прогресування важкості ожиріння, вісцерального накопичення жирової тканини у пацієнтів з МАЖХП супроводжується ушкодженням гепатоцитів й розвитком МАСГ. Перцентиль ОТ позитивно корелював з тривалістю ожиріння ($r=+0,43$; $p<0,05$), з товщиною КІМ правої та лівої каротидної артерії ($r=+0,59$ та $r=+0,51$ відповідно; $p<0,05$) та показником САР ($r=+0,36$; $p<0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Кореляційні зв'язки показника перцентилію ОТ

Показник	САР	КІМ пр	КІМ лів	Тривалість ожиріння	p
Перцентиль ОТ	0,36	0,59	0,51	0,43	p<0,05

Діти з МАЖХП (1 та 2 групи) відрізнялись вищими рівнями ШОЕ порівняно з дітьми контрольної групи (p<0,05), при цьому рівень налічкоядерних нейтрофілів був достовірно вищим у пацієнтів 2 групи порівняно з 4 групою (p<0,05) (табл. 3.5). Також спостерігалась тенденція (p=0,08) до росту рівня тромбоцитів у пацієнтів 1 групи у порівнянні з відповідними показниками пацієнтів 4 групи.

Таблиця 3.5 – Характеристика середніх значень показників загального аналізу крові у досліджуваних групах, M±m

Показник, од.виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Гемоглобін, г/л	138,95±6,34	135,08±4,11	135,73±1,54	134,93±3,50
Еритроцити, кл·10 ¹²	4,74±0,06	4,66±0,06	5,88±1,31	4,43±0,11
Лейкоцити, кл·10 ⁹	6,20±0,27	6,40±0,25	6,04±0,20	5,50±0,28
ШОЕ, мм/год	13,32±1,36#	13,79±1,47#	11,17±0,84	9,00±1,31
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2,72±0,30	3,08±0,27#	2,74±0,22	2,07±0,37
Сегментоядерні нейтрофіли, %	51,20±1,22	55,08±1,64	54,74±1,22	52,20±2,00
Лімфоцити, %	40,80±1,41	36,64±1,80	37,82±1,52	40,67±2,17
Тромбоцити, кл·10 ¹²	324,04±12,16	306,03±12,28	295,09±11,87	305,73±9,38
Еозинофіли, %	2,56±0,19	2,15±0,16	1,84±0,17	2,27±0,28
Примітка. # – p<0,05 – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Діти з МАСГ характеризувались достовірно вищим рівнями ГГТП, АЛТ, АСТ та достовірно нижчими рівнями амілази крові ($p<0,05$) та співвідношення АСТ/АЛТ ($p<0,05$) у порівнянні з відповідними показниками 2, 3 і 4 груп (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Характеристика показників біохімічної генатограми в досліджуваних групах, $M\pm m$

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Загальний білірубін, ммоль/л	10,36 $\pm$ 0,86	9,82 $\pm$ 0,70	9,38 $\pm$ 0,39	10,95 $\pm$ 1,08
Загальний білок, г/л	75,72 $\pm$ 1,15	74,75 $\pm$ 0,85	73,36 $\pm$ 0,61	70,79 $\pm$ 1,04
ГГТП, Од/л	28,69 $\pm$ 2,61#*°	17,34 $\pm$ 0,79	16,24 $\pm$ 0,60	14,95 $\pm$ 1,03
АЛТ, Од/л	43,34 $\pm$ 3,84#*°	17,32 $\pm$ 0,71	15,10 $\pm$ 0,57	14,68 $\pm$ 1,29
АСТ, Од/л	35,57 $\pm$ 3,64#*°	16,79 $\pm$ 0,96	16,38 $\pm$ 1,47	15,06 $\pm$ 1,36
АСТ/АЛТ	0,82 $\pm$ 0,05#*°	1,77 $\pm$ 0,55	1,10 $\pm$ 0,09	2,29 $\pm$ 1,18
Амілаза, Од/л	31,49 $\pm$ 4,13#*°	36,83 $\pm$ 3,07	42,12 $\pm$ 2,68	35,97 $\pm$ 4,27
Примітка 1. ° – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою. Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Рівні АЛТ позитивно корелювали з САР ($r=+0,39$; $p<0,05$) (рис. 3.1), ступенем стеатозу печінки ($r=+0,48$; $p<0,05$), сігмальним відхиленням ІМТ ($r=+0,43$; $p<0,05$), з кількістю компонентів метаболічного синдрому ($r=+0,35$; $p<0,05$), сРКЗУ ПЗ ($r=+0,34$; $p<0,05$), ступенем стеатозу ПЗ ($r=+0,29$; $p<0,05$) (табл. 3.7).

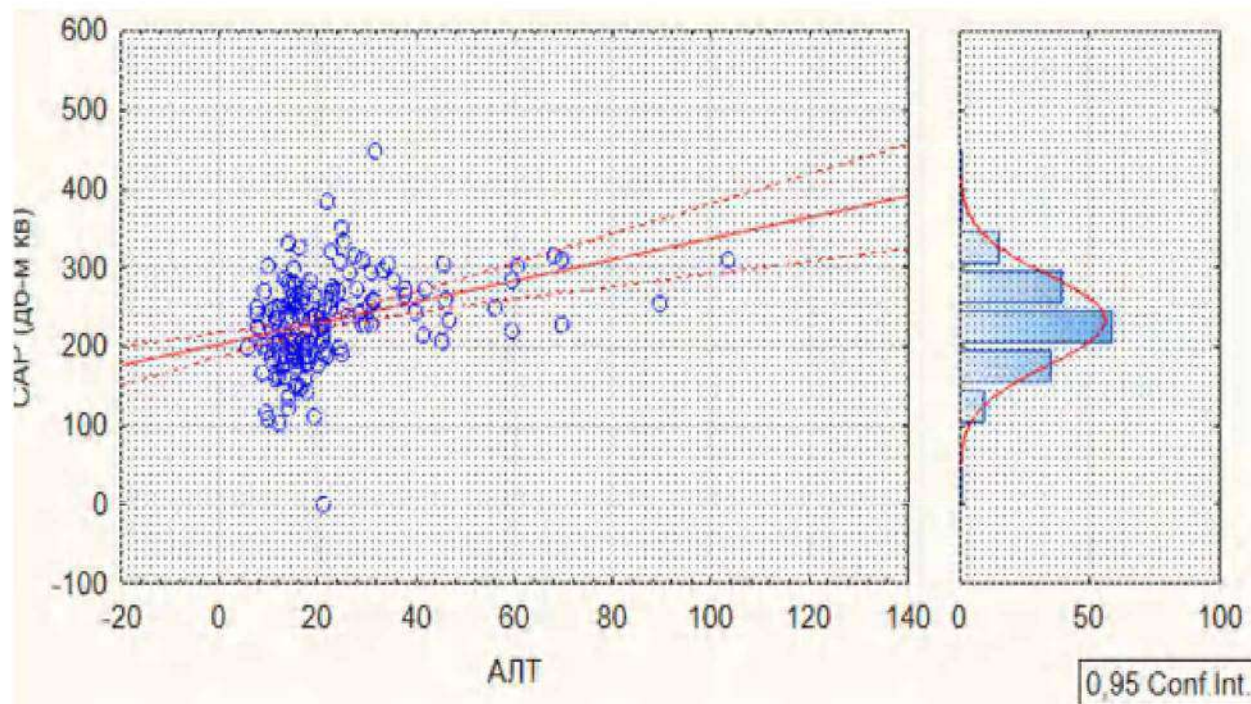


Рисунок 3.1 – Кореляція між рівнем АЛТ та САР

Таблиця 3.7 – Кореляційні зв'язки АЛТ у дітей з МАЖХП

Показник	САР	Ступінь стеатозу печінки	Z-score ІМТ	Кількість компонентів МС	срКЗУ ПЗ	Ступінь стеатозу ПЗ	p
АЛТ	$r=+0,39$	$r=+0,48$	$r=+0,43$	$r=+0,35$	$r=+0,34$	$r=+0,29$	$p<0,05$

Рівень амілази крові негативно корелював з рівнем ЛПНГ ($r=-0,21$; $p<0,05$), рівнем фосфоліпідів ($r=-0,20$; $p<0,05$), ступенем фіброзу ПЗ за даними еластографії ($r=-0,24$; $p<0,05$).

При порівнянні розрахункових індексів фіброзу виявлено, що APRI, FIB-4, PNFI були достовірно вищими у пацієнтів 1 групи порівняно з дітьми 2, 3 та 4 груп ($p<0,05$) (табл. 3.8). Антропометричний індекс та індекс стеатозу печінки були достовірно вищими у представників 1 та 2 груп у порівнянні з дітьми 3 та 4 груп ($p<0,05$).

Таблиця 3.8 – Індекси фіброзу й стеатозу печінки у пацієнтів досліджуваних груп, $M \pm m$

Показник	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
APRI	0,34±0,20#*°	0,17±0,03	0,20±0,04	0,13±0,01
FIB-4	0,54±0,05#*°	0,19±0,001	0,17±0,008	0,16±0,08
PNFI	7,06±0,97#*°	4,94±0,09*#	3,16±1,07#	0,08±0,02
Антропометричний індекс	2,04±0,32*#	2,03±0,51*#	1,59±0,57#	1,06±0,30
Індекс стеатозу печінки	0,38±0,24*#	0,28±0,17*#	0,14±0,08	0,096±0,04
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою. Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

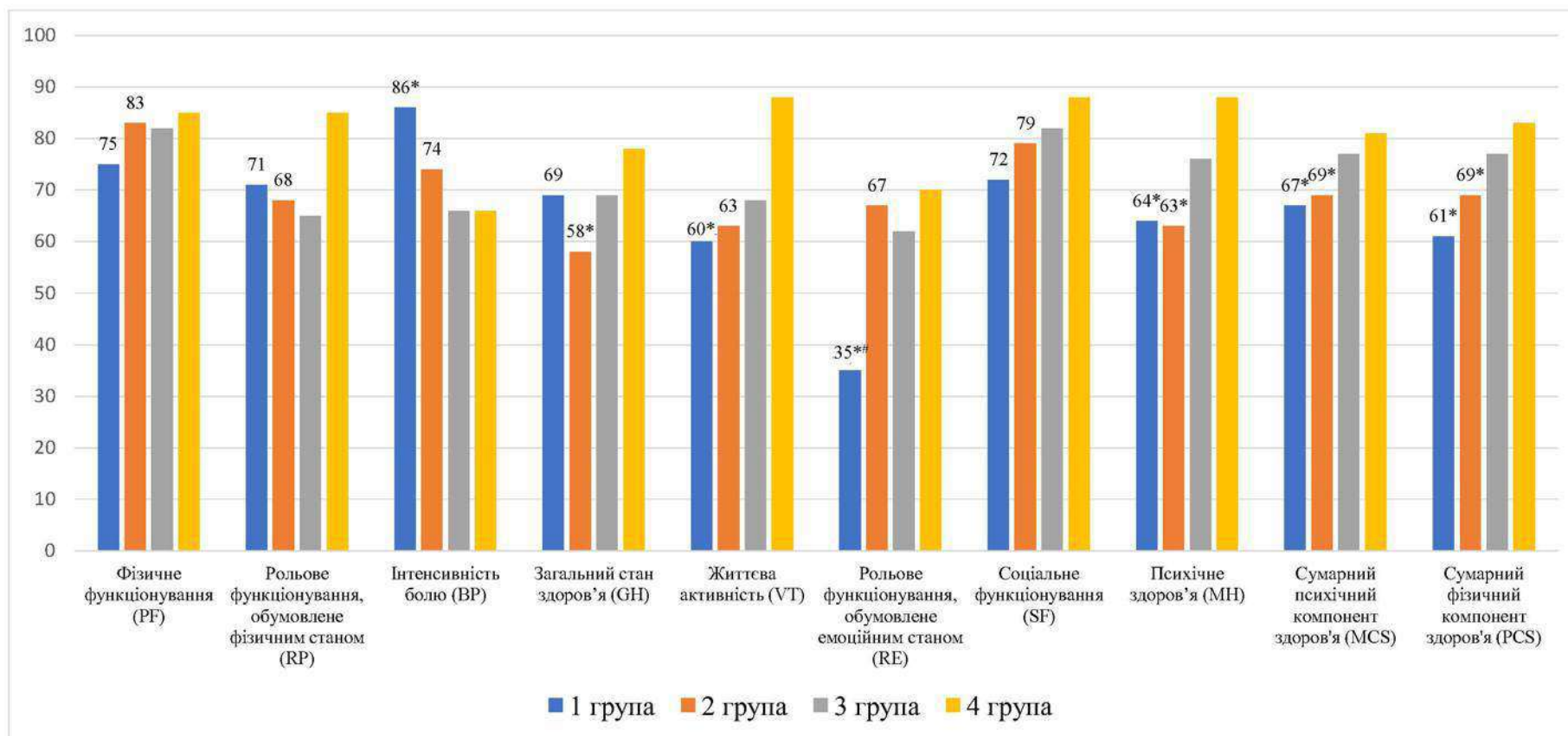
Таким чином, особливостями клінічного перебігу МАСГ є домінування чоловічої статі відносно жіночої (3,4:1), вищі ступені ожиріння й ступені розвитку вісцеральної жирової тканини. Біохімічні показники дітей з МАСГ достовірно відрізнялись вищими рівнями АЛТ, АСТ, ГГТ та зниженням рівня амілази. Розрахункові індекси стеатозу печінки достовірно відрізняють хворих з МАЖХП від дітей з ожирінням ($p < 0,05$), в той час як розрахункові індекси фіброзу достовірно відрізняють хворих з МАСГ від хворих з простим стеатозом ($p < 0,05$).

3.2 Якість життя дітей з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки та її зв'язок з клінічними параметрами в залежності від клінічної форми захворювання

3.2.1 Оцінка якості життя

Погіршення якості життя виявлено у 40% хворих з МАЖХП. У дітей з МАЖХП незалежно від клінічної форми захворювання спостерігалось достовірне зниження сумарних показників, що характеризують як психічний так і фізичний компоненти здоров'я (рис. 3.2).

При аналізі фізичної складової здоров'я за окремими шкалами встановлено, що діти з надмірною вагою (1-3 групи) характеризувались зниженням середнього показника бальної оцінки за шкалою загального стану здоров'я, серед них діти 2 групи були найбільш незадоволеними станом свого здоров'я й достовірно відрізнялися від групи контролю. Слід зазначити, що у дітей з МАЖХП (1, 2 групи) не спостерігалось значущих змін оцінки за шкалою фізичного функціонування у порівнянні з групою контролю та з 3 групою, що свідчить про відсутність значних обмежень у виконанні звичайних фізичних навантажень з самообслуговування, але оцінка ролі функціонування, пов'язаного з фізичним станом, продемонструвала тенденцію до зниження у дітей з надмірною вагою (1-3 групи). Встановлено, що практично 90% дітей з МАСГ (1 група) та 75% дітей з простим стеатозом (2 група) обмежували повсякденну фізичну активність у зв'язку з загальним самопочуттям до 150 хвилин на добу порівняно з 40% дітей з нормальною вагою. Інтенсивність больових відчуттів певною мірою впливала на загальну характеристику фізичного компоненту здоров'я дітей з МАЖХП. Загальна оцінка за шкалою інтенсивності болю була незначно вищою у хворих з МАЖХП й достовірно відрізнялась від групи контролю лише у пацієнтів з МАСГ.



Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна-Уїтні порівняно з 4 групою.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна-Уїтні порівняно з 3 групою.

Рисунок 3.2 – Порівняльна характеристика сумарної бальної оцінки за різними шкалами якості життя пацієнтів досліджуваних груп

При аналізі психічної складової здоров'я встановлено, що життєва активність дітей з МАЖХП (1, 2 групи) та дітей з надмірною вагою (3 група) була обмеженою порівняно з дітьми з нормальною вагою, відмінності набували значущості у хворих з МАСГ (1 група). У дітей з МАЖХП (1, 2 групи), в першу чергу, спостерігалось зростання частоти виявлення таких симптомів як втома та порушення сну. Соціальне функціонування хворих з МАЖХП (1, 2 групи) обмежувалось у порівнянні з дітьми групи контролю, але відмінності не були значущими ($p > 0,05$). Провідною причиною суттєвого погіршення психічного компоненту здоров'я у дітей з МАСГ (1 група) було порушення рольового функціонування, пов'язане з емоційним станом: цей показник продемонстрував достовірно нижчі рівні порівняно як з дітьми групи контролю (4 група), так і групи порівняння (3 група) і дітей з простим стеатозом печінки (2 група) ($p < 0,05$), що свідчить про нестабільність емоційної сфери дітей з МАСГ, значну схильність до формування й присутність у цих хворих емоційних порушень, що потребують психотерапевтичного втручання. Значно частіше у хворих з МАЖХП спостерігались відчуття смутку, пригніченості, тривожності, що відображувалось достовірним зниженням загального показника психічного здоров'я у дітей з МАЖХП (1 та 2 групи) порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

3.2.2 Характеристика клінічних даних та їх зв'язку з параметрами якості життя

Абдомінальний біль домінував у клінічній симптоматиці переважної більшості пацієнтів. Частіше діти скаржились на болі з локалізацією в епігастральній та навколупупковій ділянках без суттєвих відмінностей у частоті виявлення симптомів між групами (табл. 3.9). Дітей з МАСГ (1 група) частіше порівняно з дітьми з простим стеатозом (2 група) турбував абдомінальний біль з локалізацією в гіпогастрії та правому підребер'ї

($p<0,05$), в той час як у дітей з простим стеатозом (2 група) частіше зустрічався біль з локалізацією навколо пупка та епігастральній ділянці ($p<0,05$).

Таблиця 3.9 – Характеристика больового синдрому в досліджуваних групах

Показник	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Абдомінальний біль	50	75,8#	62	82,7#*	48	68,6#	13	52,0
Біль у правому підребір'ї	25	37,9#°	19	25,3	20	28,6	7	28,0
Біль в епігастрії	17	25,8	31	41,3#*	14	20,0	8	32,0
Біль навколо пупка	25	37,9	38	50,7#*	25	35,7	8	32,0
Біль в лівому підребір'ї	24	36,3#	25	33,3#	14	20,0	4	16,0
Біль в гіпогастрії	17	25,8#	12	16,0	11	15,7	4	16,0
Примітка 1. ° – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 2 групою.								
Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою.								
Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

Частота виявлення проявів диспептичного синдрому була достовірно вищою у дітей з простим стеатозом (2 група) ($p<0,05$), спостерігалось достовірне збільшення кратності виявлення скарг на нудоту та печію у дітей з МАЖХП (1 і 2 групи), що може бути відображенням зниження тону нижнього стравохідного сфінктеру на тлі ожиріння. Слід зазначити, що у дітей з МАСГ печія спостерігалась достовірно частіше, ніж у дітей з простим стеатозом ($p<0,05$). Також у дітей МАЖХП переважали скарги на метеоризм, що може бути асоційовано з суттєвими розладами кишкового мікробіому та виявленням синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у цих хворих (табл. 3.10.).

Таблиця 3.10 – Характеристика проявів диспептичного синдрому в досліджуваних групах

Скарги	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Диспепсія	41	62,1#	69	92,0#*	45	64,3#	13	52,0
Нудота	33	50,0#*	50	66,7#*	28	40,0	8	32,0
Печія	33	50,0#°*	25	33,3#*	11	15,7	4	16,0
Діарея	8	12,1	12	16,0	11	15,7	0	0,0
Закреп	8	12,1	12	16,0	9	12,9	4	16,7
Метеоризм	41	62,1#*	38	50,7#*	25	35,7	0	0,0
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 2 групою.								
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою.								
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

При аналізі об'єктивних даних, отриманих при пальпації живота, було виявлено, що у дітей з МАСГ та простим стеатозом достовірно частіше порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу зустрічалась болісність при пальпації в проекції жовчного міхура ($p < 0,05$), панкреатичних точках ($p < 0,05$) (табл. 3.11). Гепатомегалія достовірно частіше супроводжувала перебіг МАСГ (1 група), ніж простого стеатозу ($p < 0,05$). Чорний акантоз був виявлений у 25% дітей з МАСГ (1 група) ($p < 0,05$).

Таблиця 3.11 – Характеристика даних об'єктивного огляду хворих

Об'єктивна ознака	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Паявність болісності	33	50,0*	56	74,7#	56	80,0#	17	68,0
Болісність в точці жовчного міхура	33	50,0*	31	41,3*	14	20,0	0	0,0
Болісність в епігастрії	41	62,1	50	66,7	49	70,0	21	84,0

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Болісність за ходом кишечника	25	37,9#	19	25,3#	25	35,7#	4	16,0
Болісність в панкреатичних точках	41	62,1*#	44	58,7*#	25	35,7#	4	16,0
Гепатомегалія	33	50,0°*	25	33,3	6	8,6	0	0,0
Чорний акантоз	17	25,8°*	12	16,0	3	4,3	0	0,0
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 2 групою. Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою. Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

При аналізі супутньої гастроентерологічної патології встановлено, що у дітей з МАСТ частіше, ніж в інших групах виявлялась гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) ($p < 0,05$), гіпокінезія ЖМ ($p < 0,05$), СНБР ($p < 0,05$), ДГР ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Характеристика спектру супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту в досліджуваних групах

Супутні захворювання	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ГЕРХ	26	39,4°*	15	20,0	14	20,0	7	28,0
Хронічний гастрит/дуоденіт	25	37,9#	29	38,7#	34	48,6#	20	80,0
Виразкова хвороба	3	4,5	0	0	2	2,9	0	0
Функціональна диспепсія	13	19,7	15	20,0	21	30,0	5	20,0
Гіпотонія СФО	28	42,4#	44	58,7#	42	60,0#	5	20,0
Гіпокінезія ЖМ	32	48,5°*	27	36,0*	14	20,0	5	20,0
Гіперкінезія СФО	3	4,5	0	0,0	2	2,9	0	0,0

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Гіперкінезія ЖМ	3	4,5	2	2,7	2	2,9	0	0,0
ДГР	25	37,9°*	10	13,3	15	21,4	0	0,0
СНБР	31	47,0°*	25	33,3	22	31,4	0	0,0
СПК	10	15,2	10	13,3	12	17,1	0	0,0
Мальабсорбція лактози	20	30,3	15	20,0	9	25,7	0	0,0
ЖКХ	2	3,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0
Пр-інфікування	3	4,5	6	8,0	5	7,1	0	0,0
Стеатоз ПЗ	64	97,0°*	55	73,3*	34	48,6	0	0,0
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 2 групою.								
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою.								
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

У 37,9% дітей з МАСГ, 38,7% дітей з простим стеатозом спостерігались хронічний гастрит/гастроуденит. Мальабсорбція лактози була виявлена у 30,3% дітей з МАСГ, 20,0% дітей з простим стеатозом, 25,7% дітей з ожирінням. ЖКХ спостерігалась лише у дітей з МАЖХП (1, 2 групи). Ознаки стеатозу підшлункової залози були виявлені у 48,6% дітей з ожирінням без стеатозу (3 група), кількість зростала до 73,3% ($p < 0,05$) серед дітей з простим стеатозом (2 група) і сягала максимуму - 97,0% ($p < 0,05$) у дітей з МАСГ (1 група).

При проведенні кореляційного аналізу показників якості життя та клінічних параметрів встановлено, що наявність метеоризму негативно корелювала з загальною оцінкою за шкалою фізичного функціонування ($r = -0,39$; $p < 0,05$) (табл. 3.13). Сума балів за шкалою оцінки інтенсивності болю негативно корелювала з наявністю закрепу ($r = -0,43$; $p < 0,05$), метеоризму ($r = -0,48$; $p < 0,05$), болісності при пальпації в панкреатичних точках ($r = -0,36$; $p < 0,05$) та в точці жовчного міхура ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Загальна оцінка за шкалою соціального функціонування, в свою чергу, негативно корелювала з наявністю діареї ($r = -0,43$; $p < 0,05$).

Таблиця 3.13 – Кореляційні зв'язки показників якості життя та клінічних параметрів

Показник	PF	BP	SF	p
Метеоризм	$r=-0,39$	$r=-0,48$	–	$p<0,05$
Закрен	–	$r=-0,43$	–	$p<0,05$
Діарея	–	–	$r=-0,43$	$p<0,05$
Болісність ЖМ	–	$r=-0,36$	–	$p<0,05$
Болісність ПЗ	–	$r=-0,36$	–	$p<0,05$

Отже, проведена нами оцінка якості життя демонструє поєднання у дітей з МАЖХП порушень психоемоційної сфери та фізичного компоненту здоров'я. Детальний аналіз характеристик фізичної складової здоров'я дітей з МАЖХП свідчить про достовірне зниження показників суб'єктивного сприйняття загального стану здоров'я, певною мірою, за рахунок обмеження витривалості та скорочення часу, що витрачається на діяльність, пов'язану з фізичною активністю, при збереженні здатності до підтримання звичайного рівня фізичних навантажень, пов'язаних з самообслуговуванням. Не було знайдено суттєвого впливу інтенсивності больового синдрому на показники якості життя, але порівняльний аналіз клінічної симптоматики хворих доводить, що МАЖХП у дітей не є безсимптомною, як вважалось раніше, хоча й не має специфічних, патогномонічних для захворювання клінічних ознак. Так, чорний акантоз, клінічний маркер гіперінсулінемії, був виявлений у 16,7% хворих з простим стеатозом та у 25% дітей з МАСГ, гепатомегалія – у 50% хворих з МАСГ та у 33,3% дітей з простим стеатозом. Абдомінальний біль, за нашими даними, мають більше 75% хворих з МАЖХП. Виникнення абдомінального болю у хворих з МАЖХП, скоріше за все, пов'язано з суттєвою патологією стравоходу, шлунку, кишечника, про що свідчить поєднання абдомінального болю зі скаргами на печію, нудоту, переважна локалізація болю в епігастральній та параумбікальній ділянці, сполучення

зі змінами кратності дефекацій та симптомами кишкової диспепсії. Присутність інтестинальних розладів, за результатами кореляційного аналізу отриманих даних, має значний вплив на показники як фізичного, так і ментального компонентів здоров'я дітей (шкали оцінки інтенсивності болю, фізичного та соціального функціонування). Також слід звернути увагу на високу частоту симптомів, що свідчать про ураження підшлункової залози у дітей з МАЖХП: так, на біль в лівому підребер'ї скаржаться більше третини респондентів, болісність при пальпації в проекції підшлункової залози мають 58,7-62,1% хворих з МАЖХП, що достовірно відрізняє цих хворих від дітей з надмірною вагою та ожирінням. Клінічні ознаки ураження підшлункової залози, за нашими даними, також пов'язані з погіршенням якості життя при оцінюванні за шкалою інтенсивності болю. Прогресування МАЖХП супроводжується зростанням частоти виявлення клінічної симптоматики з боку печінки та біліарного тракту, так 37,9% хворих з МАСГ (1 група) скаржаться на біль в правому підребер'ї, у 50% хворих спостерігається болісність при пальпації в проекції жовчного міхура, що також має вплив на фізичний компонент здоров'я.

Зміни стану здоров'я, викликані МАЖХП, були виявлені як у фізичному, так і в психічному компонентах, причому найбільший дефіцит спостерігався у рольовому функціонуванні, обумовленому емоційним станом, достовірно знижувались також показники життєвої активності та психічного здоров'я. Найбільш частими симптомами, що порушували якість життя обстежених дітей з МАЖХП, були втомлюваність, порушення сну і смуток. Хоча втомлюваність є неспецифічним, суб'єктивним симптомом, вона потребує уваги через негативний вплив на фізичну і на ментальну складову здоров'я при МАЖХП.

Дослідження змін стану здоров'я при прогресуванні МАЖХП дозволило встановити, що діти з МАСГ (1 група) характеризуються гіршими показниками якості життя порівняно з дітьми з простим стеатозом за рахунок

преважно психосоціальної складової здоров'я. За нашими даними у дітей з МАСГ спостерігається суттєве погіршення емоційного стану, виснаження адаптаційних резервів психоемоційної сфери, що проявляється звуженням кола інтересів, обмеженням участі у повсякденних справах, погіршенням здатності до концентрації при виконанні різних видів діяльності.

Аналіз якості життя дітей з ожирінням продемонстрував подібні хворим з МАЖХП, але незначущі зміни показників: в фізичному субдомені дітей з ожирінням переважно страждало функціонування, пов'язане з фізичним станом, хоча оцінка загального самопочуття за шкалою інтенсивності болю практично не відрізнялась від показника групи контролю, а в ментальному субдомені значно обмежувалась життєва активність при відносній стабільності емоційного стану, що достовірно відрізняло дітей з ожирінням від хворих з МАСГ.

Таким чином, МАЖХП завдає негативного впливу і на фізичний, і на психічний компоненти здоров'я дитини з максимальними змінами в емоційній сфері, призводячи до достовірного зниження показників життєвої активності та психічного здоров'я, що повинно враховуватися при створенні персоніфікованого плану реабілітації цих хворих.

3.3 Особливості харчової поведінки дітей з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в залежності від клінічної форми захворювання

При аналізі даних опитувальника харчової поведінки загалом нездорову харчову поведінку (ХП) було виявлено у 70% обстежених дітей. Розподіл частоти виявлення нездорової ХП за групами продемонстрував, що серед дітей 1 групи нездорова ХП спостерігалась в 100% випадків, 2 групи - в 83,3% випадків, 3 групи - в 65,4% випадків, 4 групи - у 20% (рис.3.3).

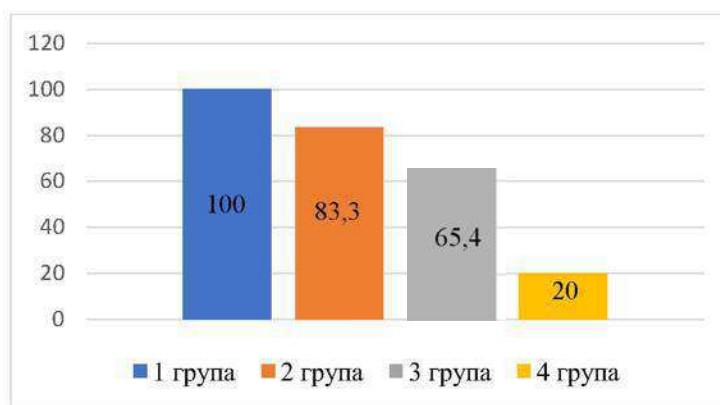


Рисунок 3.3 – Частота виявлення порушень ХП в досліджуваних групах

Структура нездорової ХП серед досліджуваних груп представлена на рис.3.4.

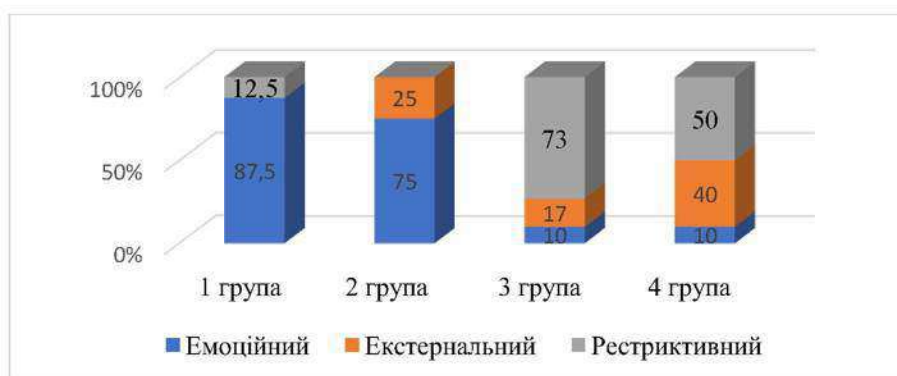


Рисунок 3.4 – Структура нездорової ХП серед досліджуваних груп

Встановлено, що у більшості пацієнтів 1 (87,5%) та 2 (75,0%) груп був виявлений емоційний тип нездорової харчової поведінки. При цьому сумарний показник бальної оцінки емоційної харчової поведінки був достовірно вищим у 1 групі дітей порівняно з даними 4 групи ($p < 0,05$) (табл. 3.14), що збігається з даними, отриманими нами при оцінці якості життя дітей досліджуваних груп, які свідчать про високу частоту розладів емоційної сфери у дітей з МАСГ.

Таблиця 3.14 – Сумарна бальна оцінка в залежності від типу нездорової харчової поведінки у досліджуваних групах, $M \pm m$

Тип порушень ХП	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Емоційна харчова поведінка	2,80±0,83*	2,59±0,80	2,54±0,82	1,53±0,51
Екстерпальна харчова поведінка	1,70±0,77	2,27±0,88*	2,15±0,89	1,80±0,82
Обмежувальна харчова поведінка	2,14±0,57	3,03±0,89	3,40±0,91*	2,20±1,32
Примітка. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна-Уїтні порівняно з 4 групою $p < 0,05$.				

Екстернальний тип нездорової харчової поведінки, який характеризує ставлення до харчування як до засобу комунікації, заохочення та подяки, зустрічався у 25% дітей 2 групи і не зустрічався у дітей 1 групи. Серед обстежених пацієнтів сумарні бали екстернального типу нездорової харчової поведінки були достовірно вищими у хворих 2 групи порівняно з групою контролю.

Обмежувальний тип харчової поведінки переважав серед дітей 3 групи (73,0%) (рис.3.4). При цьому сумарний показник бальної оцінки обмежувальної харчової поведінки був достовірно вищим у дітей 3 групи у порівнянні з даними 4 групи ($p < 0,05$). Присутність обмежувальної харчової поведінки негативно корелювала з психічним компонентом здоров'я ($r = -0,49$) та загальним станом здоров'я ($r = -0,32$).

При аналізі статевих відмінностей ХП було виявлено, що 100% хлопчиків 1 та 2 груп мали ознаки емоційного типу нездорової харчової поведінки, в той час як 78% дівчаток 3 групи характеризувалися ознаками екстерпального типу нездорової харчової поведінки.

Таким чином, діти з надмірною вагою та ожирінням характеризуються достовірним зростанням частоти нездорової харчової поведінки, порівняно з

дітьми з нормальною вагою ($p < 0,05$). Серед дітей з МАЖХП нездорова ХП зустрічається значно частіше, порівняно з дітьми з ожирінням ($p < 0,05$), причому прогресування захворювання супроводжується значущим зростанням частоти цих порушень: 100% дітей з МАСГ мають нездорову харчову поведінку ($p < 0,05$). Серед дітей з простим стеатозом (75%) та МАСГ (87,5%) домінує емоціогенний тип нездорової харчової поведінки, тоді як діти з ожирінням без стеатозу демонструють переважно рестриктивний тип нездорової харчової поведінки (73%) ($p < 0,05$).

3.4 Компоненти метаболічного синдрому при метаболічно-асоційованій жпровій хворобі печінки у дітей з урахуванням клінічної форми захворювання

Ознаки метаболічно здорового ожиріння (metabolically healthy obesity - МНО) мали 28,6% дітей з простим стеатозом на відміну від 65,7% дітей 3 групи ($p < 0,05$), в той же час серед дітей з МАСГ осіб з метаболічно здоровим ожирінням не виявлено (табл. 3.15). Критеріям метаболічного синдрому відповідали 34,8% дітей з МАСГ, 14,7 % дітей з простим стеатозом та жоден з дітей 3 групи, отже всі діти з метаболічним синдромом мали МАЖХП (рис. 3.5).

Таблиця 3.15 – Частота виявлення метаболічного синдрому, асоційованих з ним станів та його компонентів в досліджуваних групах

Показники	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	N	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Надмірна вага	6	9,1°*	19	25,3	23	32,9	0	0,0
Ожиріння	60	90,9*°	56	74,7	47	67,1	0	0,0
Метаболічно здорове ожиріння	0	0	16	28,6*	46	65,7°	0	0,0

Продовження таблиці 3.15

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Метаболічно нездорове ожиріння	43	65,2	48	64,0	24	34,3	0	0,0
Метаболічний синдром	23	34,8°	11	14,7	0	0	0	0,0
Артеріальна гіпертензія	23	34,8°	5	7,1	0	0	0	0,0
ОТ>90 th	64	97,0*°	42	56,0*	24	34,3	0	0,0
ТАГ>1,7 ммоль/л	25	37,9	9	12	11	15	0	0
ЛПВГ<1,03 (1,29) ммоль/л	5	7,6	8	10	8	12	0	0
Глікемія натще≥5,6 ммоль/л	3	4,5°	2	2,7	0	0	0	0

Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 2 групою.

Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою.

Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.

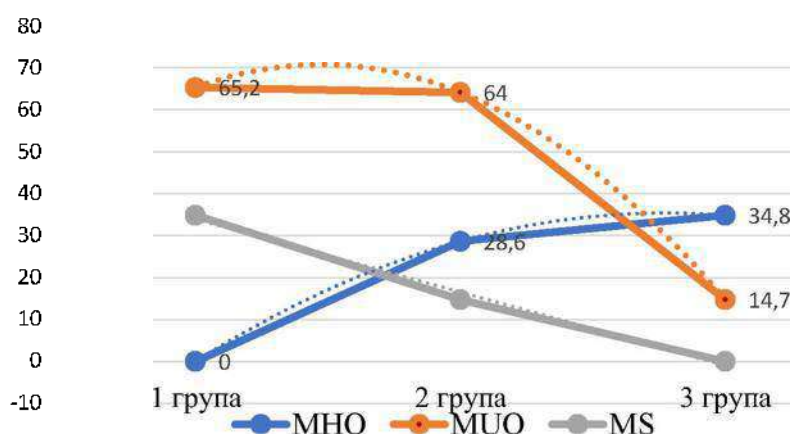


Рисунок 3.5 – Частота виявлення метаболічного синдрому, метаболічно здорового та нездорового ожиріння в досліджуваних групах

Кількість компонентів метаболічного синдрому в 1 групі була достовірно вищою порівняно з іншими групами (рис. 3.6)

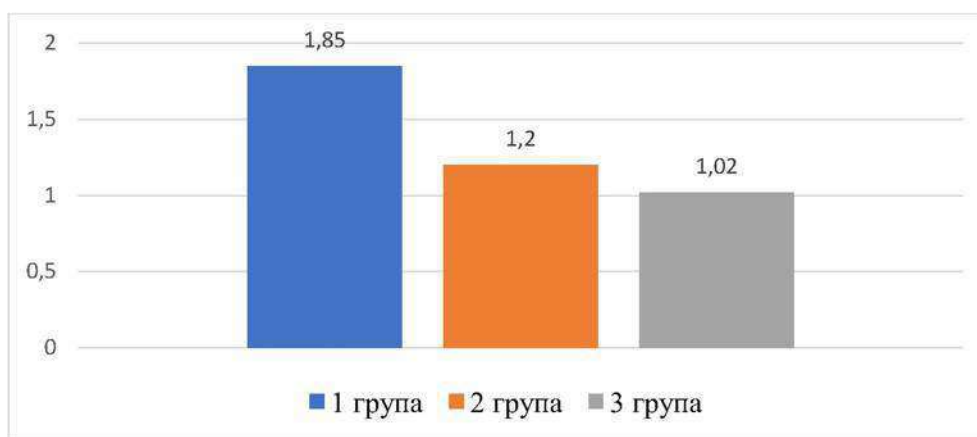


Рисунок 3.6 – Середні показники кількості компонентів метаболічного синдрому в досліджуваних групах

Артеріальна гіпертензія була виявлена у 34,8% дітей 1 групи, у 7% дітей 2 групи ($p < 0,05$) (таб. 3.16). Середні показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) були достовірно вищими в 1 групі дітей порівняно з 3 та 4 групами ($p < 0,05$) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Характеристика показників артеріального тиску дітей досліджуваних груп, $M \pm m$

Показник, од.виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
САТ, мм рт.ст.	118,86±1,44*#	115,0±2,29#	110,0±2,23#	96,67±2,83
ДАТ, мм рт.ст.	76,71±1,06*#	75,0±1,53#	71,3±1,53#	64,33±1,61
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Наявність підвищеного систолічного та діастолічного артеріального тиску (>90 th відповідно віку та статі) частіше спостерігалась у 1 групі дітей порівняно з дітьми 2 та 3 груп ($p < 0,05$) (рис. 3.7).

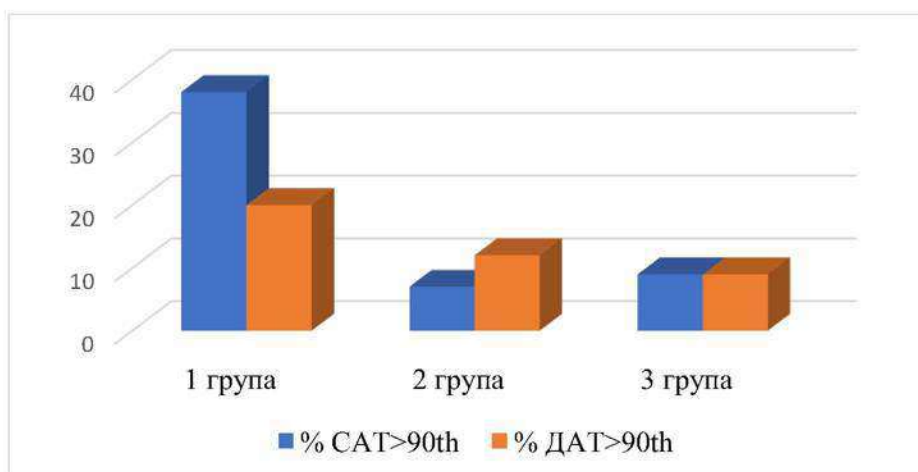


Рисунок 3.7 – Частота виявлення підвищеного АТ в досліджуваних групах

Аналіз даних ОТТГ. Діти з МАСГ відрізнялись від групи контролю рівнем глюкози сироватки крові через 60 хв після навантаження ($p<0,05$), рівнем глюкози сироватки крові через 120 хв від інших груп ($p<0,05$) (табл. 3.17).

Таблиця 3.17 – Характеристика даних ОТТГ у досліджуваних групах, $M\pm m$

Параметр, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Глюкоза натще, ммоль/л	4,76±0,58	4,31±0,57	4,69±0,59	4,10±0,36
Глюкоза через 60 хв, ммоль/л	5,96±0,73#	5,43±0,69	5,32±0,36	4,82±0,39
Глюкоза через 120 хв, ммоль/л	5,88±1,06#°*	4,87±0,73	4,97±0,92	4,85±0,75
Гіперглікемічний коефіцієнт	1,24±0,28	1,28±0,40	1,78±0,56	1,19±0,34
Гіпоглікемічний коефіцієнт	1,02±0,16	1,15±0,20	1,10±0,29	1,06±0,18
Примітка 1. ° – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою. Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Порушення толерантності до глюкози було виявлено у 3 дітей 1 групи (4,5%) та жодної дитини інших груп; порушення глікемії натще спостерігалось у 3 пацієнтів 1 групи (4,5%), 2 дітей 2 групи (2,7%) та у жодної дитини 3 й 4 груп. Отже, діти з МАЖХП, переважно діти з МАСГ, характеризуються формуванням несприятливого метаболічного профілю значно вищою частотою порушень обміну вуглеводів, вищим середнім рівнем глікемії через 120 хвилин після навантаження глюкозою.

Характеристика показників ліпідного обміну у дітей з МАЖХП. У дітей з МАСГ спостерігалось підвищення середніх рівнів ТГ в 2 рази ($p<0,05$), у дітей з простим стеатозом – в 1,7 рази ($p<0,05$), у 3 групі – в 1,3 рази ($p<0,05$) порівняно з групою контролю (табл.3.20). Середній рівень ХС у 1 групі підвищувався в 1,1 рази ($p<0,05$) порівняно з групою контролю. Середній рівень ЛПДНГ у 1 групі був вищим в 2 рази ($p<0,05$), у 2 групі – в 1,7 рази ($p<0,05$), у 3 групі – в 1,3 рази ($p<0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 3.18). Середній рівень ФЛ у дітей з МАСГ був значно нижчим, ніж в інших групах ($p<0,05$).

Таблиця 3.18 – Показники ліпідного обміну у дітей досліджуваних груп, $M\pm m$

Показник, од.виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
ТГ, ммоль/л	1,03±0,12#*	0,88±0,08#	0,71±0,06#	0,53±0,05
ХС, ммоль/л	4,28±0,13#	4,09±0,11	4,06±0,11	3,85±0,16
ЛПВГ, ммоль/л	1,37±0,05	1,34±0,05	1,27±0,04	1,38±0,10
ЛППГ, ммоль/л	2,43±0,13	2,34±0,09	2,46±0,10	2,23±0,17
ЛПДНГ, ммоль/л	0,47±0,05#	0,41±0,03#	0,32±0,03#	0,24±0,02
КА	2,20±0,15	2,17±0,12	2,28±0,12	2,00±0,24
ФЛ, ммоль/л	1,49±0,09#*°	1,62±0,08	1,63±0,08	1,98±0,21
Примітка 1. ° – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою; Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою; Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

При проведенні внутрішньогрупового аналізу в 1 групі у 63% була виявлена гіперхолестеринемія зі збільшенням вмісту ХС в сироватці крові у 1,2 рази ($p<0,001$) (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Розподіл показників ліпідного обміну в залежності від вмісту в сироватці крові у 1 групі, (n=66)

Показник, од. виміру	норма			знижений			підвищений		
	M±m	n	(%)	M±m	n	(%)	M±m	n	(%)
ХС, ммоль/л	3,71±0,08	22	33	2,81±0,00***	3	4	4,67±0,09***	42	63
ТГ, ммоль/л	0,71±0,04	38	58	0,29±0,00***	3	4	1,60±0,21***	25	38
ЛПВГ, ммоль/л	1,34±0,03	52	79	0,97±0,02***	5	8	1,86±0,13***	9	13
ЛПНГ, ммоль/л	2,16±0,09	34	54	1,46±0,13**	5	8	3,04±0,14***	25	38
ЛПДНГ, ммоль/л	0,33±0,02	33	50	0,16±0,03***	5	8	0,70±0,09***	28	42
КА	2,43±0,08	30	45	1,54±0,08***	28	42	3,60±0,44*	9	13

Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – значущість відмінностей між показниками в порівнянні з нормою.

У 38% пацієнтів 1 групи виявлено гіпертригліцеридемію зі збільшенням рівню ТГ в 2,2 рази ($p<0,001$), у 4% - гіпотригліцеридемію зі зниженням ТГ у 2,4 рази ($p<0,001$) порівняно з нормою. У 13% дітей вміст ЛПВГ в сироватці крові був підвищений в 1,3 рази ($p<0,001$) порівняно з нормальним значенням, у 8% - знижений у 1,4 рази ($p<0,001$). У 13 % дітей 1 групи вміст ЛПНГ не перевищував нормальне значення в 1,4 рази ($p < 0,001$), а у 8% показник знижувався у 1,5 разів ($p<0,05$). При дослідженні вмісту ЛПДНГ – у 42% пацієнтів спостерігалось підвищення показнику у 2,1 рази ($p<0,01$), у 8% – зниження у 1,6 рази ($p<0,001$) порівняно з нормальними значеннями. Зростання КА спостерігалось у 13% дітей 1 групи.

У 2 групі гіперхолестеринемія відмічалась у 55% пацієнтів зі збільшенням вмісту ХС в 1,3 рази ($p<0,001$), тоді як у 7% дітей спостерігалось зниження показнику у 1,3 рази ($p<0,001$) (табл. 3.20).

Таблиця 3.20 – Розподіл показників ліпідного обміну в залежності від вмісту в сироватці крові у пацієнтів 2 групи, (n=75)

Показник, од.виміру	норма			знижений			підвищений		
	M±m	n	(%)	M±m	n	(%)	M±m	n	(%)
ХС, ммоль/л	3,62±0,07	29	38	2,80±0,06***	5	7	4,59±0,09***	41	55
ТГ, ммоль/л	0,66±0,03	38	50	0,32±0,03***	9	12	1,36±0,14***	29	38
ЛПВГ, ммоль/л	1,27±0,03	53	71	0,95±0,01***	8	10	1,79±0,08***	14	19
ЛПНГ, ммоль/л	2,16±0,06	36	48	1,33±0,09***	11	14	2,93±0,11***	29	38
ЛПДНГ, ммоль/л	0,30±0,01	38	50	0,15±0,01***	9	12	0,62±0,06***	29	38
КА	2,51±0,11	14	19	1,57±0,07***	41	55	3,36±0,11***	20	26

Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – значущість відмінностей між показниками в порівнянні з нормою.

Гіпертригліцеридемія спостерігалась у 38% дітей 2 групи, зі збільшенням ТГ в 2 рази ($p<0,001$) порівняно з нормальним значенням. Гіпотригліцеридемія спостерігалась у 12% дітей із зниженням показнику у 2,1 рази ($p < 0,001$). У 19% дітей 2 групи вміст ЛПВГ в сироватці крові не перевищував нормативне значення в 1,4 разів ($p<0,001$), у 10% пацієнтів цієї групи був зниженим в 1,3 рази ($p<0,001$) порівняно з нормальним значенням. Вміст ЛПНГ був збільшеним у 38% дітей 2 групи у 1,3 рази ($p<0,001$), у 14% – зниженим у 1,6 рази ($p<0,001$). ЛПДНГ були збільшені у 38 % дітей в 2 рази ($p<0,001$) та лише у 5 % були вдвічі ($p<0,001$) нижчими порівняно з нормальним значенням. Такий дисбаланс ліпопротеїнів призводив до

зростання КА у 26% пацієнтів в 1,3 рази ($p<0,001$) та зниження показнику у 55% дітей у 1,6 рази ($p<0,001$), порівняно з нормальним показником.

У 3 групі гіперхолестеринемія відмічалась у 58% пацієнтів зі збільшенням вмісту ХС в 1,3 рази ($p<0,001$), у 6% дітей спостерігалось зниження показнику у 1,3 рази ($p<0,001$) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 – Розподіл показників ліпідного обміну в залежності від вмісту в сироватці крові у пацієнтів 3 групи, (n=70)

Показник, од.виміру	норма			знижений			підвищений		
	M±m	n	(%)	M±m	n	(%)	M±m	n	(%)
ХС, ммоль/л	3,55±0,07	25	36	2,65±0,19***	4	6	4,54±0,08***	41	58
ТГ, ммоль/л	0,63±0,03	45	64	0,3±0,03***	11	15	1,26±0,09***	14	21
ЛПВГ, ммоль/л	1,24±0,03	51	73	0,92±0,04***	8	12	1,72±0,02***	11	15
ЛПНГ, ммоль/л	2,13±0,07	23	33	1,39±0,09***	8	12	2,91±0,06***	39	55
ЛПДНГ, ммоль/л	0,29±0,01	39	55	0,15±0,01***	15	21	0,56±0,04***	17	24
КА	2,43±0,06	39	55	1,42±0,09***	21	30	3,50±0,14***	11	15
Примітка. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – значущість відмінностей між показниками в порівнянні з нормою.									

Гіпертригліцеридемія була у 21% пацієнтів, у яких вміст ТГ в крові був збільшеним в 2 рази ($p<0,001$), порівняно з нормальним значенням. Гіпотригліцеридемія спостерігалась у 15% дітей із зниженням показника у 2,1 рази ($p<0,001$). У 21% дітей вміст ЛПВГ в сироватці крові перевищував нормальне значення в 1,4 разів ($p<0,001$) та у 12% пацієнтів цієї групи був зниженим в 1,3 рази ($p<0,001$) порівняно з нормальним значенням. Вміст ЛПНГ був збільшений у 55% дітей у 1,4 рази ($p<0,001$), у 12% - зниженим у 1,5 рази ($p<0,001$). ЛПДНГ були збільшені у 24 % дітей в 1,9 рази ($p<0,001$) та у 21 % були в 1,9 рази ($p<0,001$) нижче нормального значення. Такий

дисбаланс ліпопротеїнів призводив до зростання КА у 15% пацієнтів в 1,4 рази ($p<0,001$) та зниження показнику у 55% дітей у 1,7 рази ($p<0,001$), порівняно з нормальним показником.

Отже, зростання атерогенних властивостей крові за рахунок дисліпідемій різних типів зі зростанням КА спостерігалось у 15% дітей 3 групи, 26% дітей 2 групи, 13% дітей 1 групи ($p>0,05$).

Таким чином, за нашими даними, метаболічний синдром спостерігається лише у дітей з МАЖХП. Частота виявлення метаболічного синдрому та кількість його компонентів прогресивно збільшується з прогресуванням МАЖХП й складає у дітей з МАСГ 35%.

3.5 Стан кишкової мікрофлори при метаболічно-асоційованій жпровій хворобі печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання

Середній рівень виділення водню у дітей 1 та 2 груп на 30 та 45 хвилині підвищувався більше, ніж на 10 ppm, що свідчило про наявність СНБР (табл. 3.22).

Таблиця 3.22 – Зміни концентрації H^+ (ppm) при ВДГ із навантаженням глюкозою

Час виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
0 хв. (I)	7,05±2,6	9,06±1,1	7,4±2,9	6,5±1,9
15 хв. (II)	12,5±1,9	9,78±1,8	13,5±1,3	7,3±2,1
30 хв. (III)	29,7±2,4*	19,85±2,4*	24,3±2,1*	8,1±3,3
45 хв. (IV)	38,2±2,3*	26,90±1,9*	16,1±3,3*	5,6±2,8
60 хв. (V)	16,3±2,7*	18,60±1,9	21,6±2,8*	4,4±2,7
Середній	20,85±2,6*	16,80±1,8*	12,4±2,7*	6,3±2,9
Примітка. * – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за U-критерієм Манна-Уїтні порівняно з 4 групою.				

СНБР за даними ВДТ з глюкозою був виявлений у 31,8 % хворих на МАСГ та у 30,7 % хворих з простим стеатозом, що відрізняло їх від дітей 3 групи ($p<0,05$) (табл.3.23).

Таблиця 3.23 – Частота виявлення СНБР серед досліджуваних груп

Показник	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
СНБР	21	31,8*	23	30,7*	10	14,3	0	0
Примітка.* – $p<0,05$ - значущість відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою.								

Кореляційний аналіз дозволив встановити, що наявність СНБР позитивно корелювала з присутністю симптомів кишкової дисенсії та кратністю дефекацій ($p<0,05$) (табл. 3.24).

Таблиця 3.24 – Кореляції між клініко-лабораторними даними та наявністю СНБР

Показник	Наявність диспептичних проявів, n	Кратність дефекацій, n	ШОЕ, мм/год	APRI	Інсулін	HOMA- IR
СНБР	0,33*	0,30*	0,30*	0,66*	0,34*	0,37*
Примітка. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.						

Присутність СНБР виявила кореляційний зв'язок з рівнем ШОЕ й мала позитивний зв'язок середньої сили з розрахунковим індексом фіброзу (APRI) у загальній когорті досліджуваних. Слід відзначити також, що наявність СНБР виявила позитивну кореляцію з рівнем інсуліна та маркерами інсулінорезистентності (HOMA-IR).

Аналіз факторів, асоційованих з СНБР у дітей з ожирінням продемонстрував 4-кратне підвищення ризику розвитку СНБР у пацієнтів з МАЖХП (табл. 3.25).

Таблиця 3.25 – Предиктори СНБР у дітей з ожирінням

Фактори ризику	OR	95% CI	p
МАЖХП	4,67*	1,62 – 15,00	<0,05
Абдомінальне ожиріння	1,67	0,46 – 6,03	<0,05
Гіпертригліцеридемія	2,09	0,47 – 9,29	<0,05
↑ НОМА-IR	1,30	0,45 – 3,72	<0,05
Мальабсорбція лактози	7,00*	2,20 – 22,90	<0,05

Значущими факторами, що підвищували ризик розвитку СНБР, були мальабсорбція лактози (OR 7,0; $p < 0,05$), абдомінальне ожиріння (OR 1,67; $p < 0,05$), гіпертригліцеридемія (OR 2,09; $p < 0,05$), інсулінорезистентність (OR 1,3; $p < 0,05$).

Таким чином, присутність СНБР, зазвичай, обумовлює клінічну симптоматику, з приводу якої діти з МАЖХП звертаються з медичною допомогою. Порушення складу кишкового мікробіому асоційовано з маркерами занальної відповіді (ШОЕ), а також маркерами фіброзу та інсулінорезистентності. МАЖХП, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, підвищення НОМА-IR, мальабсорбція лактози є предикторами розвитку СНБР.

Характеристика вмісту фекальних коротколанцюгових жирних кислот дітей з МАЖХП. Встановлено, що у дітей з МАЖХП (1 та 2 група) відбувається підвищення концентрації оцтової кислоти в 9,0 разів до $(0,12 \pm 0,04)$ мкг/мл, ($p < 0,05$) та в 5,2 рази до $(0,07 \pm 0,02)$ мкг/мл, ($p < 0,01$), а також більш значуще в 23,0 рази до $(0,30 \pm 0,104)$ мкг/мл, ($p < 0,05$) у дітей 3 групи, в порівнянні з контрольною групою $(0,01 \pm 0,006)$ мкг/мл (табл. 3.26).

Таблиця 3.26 – Спектр коротколанцюгових жирних кислот у копрофільтраті у пацієнтів з МАЖХП, $M \pm m$, мкг/мл

Біохімічний показник	Групи			
	1 (n=66)	2 (n=75)	3 (n=70)	4 (n=25)
Оцтова кислота (C2)	0,12±0,04*	0,07±0,02**	0,30±0,10*	0,01±0,006
Пропіонова кислота (C3)	0,05±0,01***	0,04±0,008***	0,15±0,04	0,15±0,002
Масляна кислота (C4)	0,09±0,03	0,10±0,013	0,17±0,05	0,07±0,03
Σ (C2-C4)	0,26±0,06*	0,20±0,03**	0,607±0,18*	0,09±0,03
АІ	1,74±0,609	2,207±0,36	3,43±2,68	2,95±2,07
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – значущість відмінностей між показниками хворих в порівнянні з 4 групою.				

У дітей 1 та 2 груп виявлено значуще зниження вмісту пропіонової кислоти у копрофільтраті в 2,7 рази до (0,05±0,01) мкг/мл та в 3,4 рази до (0,04±0,008) мкг/мл ($p < 0,001$), відповідно, у порівнянні з контрольною групою (0,15±0,002) мкг/мл (табл.3.26).

Виявлено підвищення концентрації масляної кислоти в 1,4 рази у дітей 1 групи до (0,09±0,03) мкг/мл, в 1,5 рази у дітей 2 групи до (0,10±0,01) мкг/мл, а також в 2,6 рази у дітей 3 групи до (0,17±0,05) мкг/мл, в порівнянні з контрольною групою (0,07±0,03) мкг/мл (табл. 3.26).

За рахунок підвищеного вмісту оцтової та масляної кислоти у дітей всіх груп було підвищено сумарний вміст КЖК – Σ (C2-C4) в 2,8; 2,2; 6,5 разів, відповідно в порівнянні з контрольною групою.

Значення АІ відображає відношення строгих анаеробів до аеробів, виявлено його зниження в 1,7 рази у дітей 1 групи до (1,74±0,609) мкг/мл; в 1,3 рази у дітей 2 групи до (2,207±0,36) мкг/мл, що свідчить про пригнічення популяцій строгих анаеробів кишкової мікрофлори; підвищення цього показника в 1,2 рази до (3,43±2,67) мкг/мл спостерігалось у дітей 3 групи в порівнянні з контрольною групою (2,95±2,07) мкг/мл (рис. 3.8).

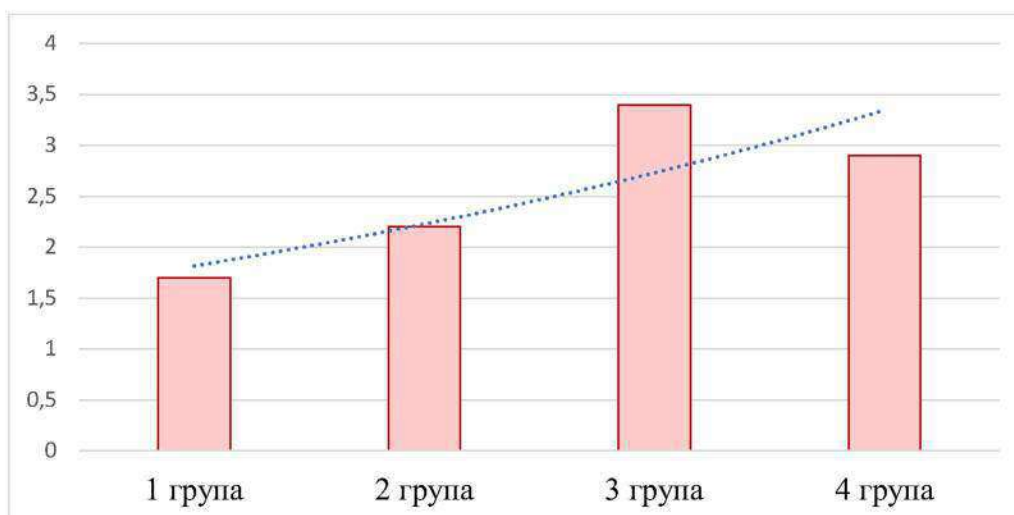


Рисунок 3.8 – Фекальний анаеробний індекс в досліджуваних групах

Виявлено позитивну кореляцію вмісту С3 із рівнем ІЛ-6 ($r=+0,29$; $p=0,05$) інсуліном ($r=+0,23$; $p=0,02$), індексом НОМА-ІР ($r=+0,24$; $p=0,02$) у дітей з ожирінням. Вміст С2 продемонстрував позитивний кореляційний зв'язок з $\text{TNF-}\alpha$ ($r=+0,37$; $p=0,01$), АІ виявив негативну кореляцію з рівнем ІЛ-6 ($r=-0,50$; $p<0,05$).

Мікробіологічне дослідження вмісту товстої кишки. Мікробіологічне дослідження фекального вмісту продемонструвало кількісні та якісні зміни складу мікрофлори товстого кишечника (табл. 3.27, рис.3.9).

Таблиця 3.27 – Склад кишкової мікрофлори досліджуваних груп

Штам	Градації	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група, (n=70)	4 група, (n=25)
1	2	3	4	5	6
<i>Bifidobacterium</i>	$\geq 10^9 \text{ КОЕ/г}$	100	83,3	91,7	100
	$< 10^9 \text{ КОЕ/г}$	0	16,7*	8,3*	0
<i>Lactobacillus</i>	$\geq 10^7 \text{ КОЕ/г}$	0	29,2 %	29,2 %	50,0 %
	$< 10^7 \text{ КОЕ/г}$	100,0*	70,8*	70,8*	50,0
<i>Enterococcus</i>	$< 10^8 \text{ КОЕ/г}$	14,3*	12,5*	4,2	0

Продовження таблиці 3.27

1	2	3	4	5	6
<i>E.coli</i>	$\geq 10^7$ КОЕ/г	85,7	75,0	75,0	87,5
	$< 10^7$ КОЕ/г	14,3	25,0	25,0	12,5
<i>E.coli lactose-negative</i>	$> 10^4$ КОЕ/г	14,3*	8,3*	0	0
<i>E.coli hemolytic</i>	$> 10^4$ КОЕ/г	0	12,5*	12,5*	0
<i>Proteus</i>	$> 10^4$ КОЕ/г	0	0	4,2	0
<i>Conditionally pathogenic enterobacteria</i>	$> 10^4$ КОЕ/г	0	25,0*	8,3*	0
<i>Candida</i>	$> 10^2$ КОЕ/г	14,3*	25,0*	20,8*	0
<i>Non-pathogenic staphylococcus</i>	$> 10^4$ КОЕ/г	7,1	12,5	4,2	0
<i>S. aureus</i>	$> 10^2$ КОЕ/г	0	8,3*	8,3*	0
<i>Pathogenic enterobacteria</i>		—	—	—	—

Примітка. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за F-критерієм Фішера у порівнянні з 4 групою.

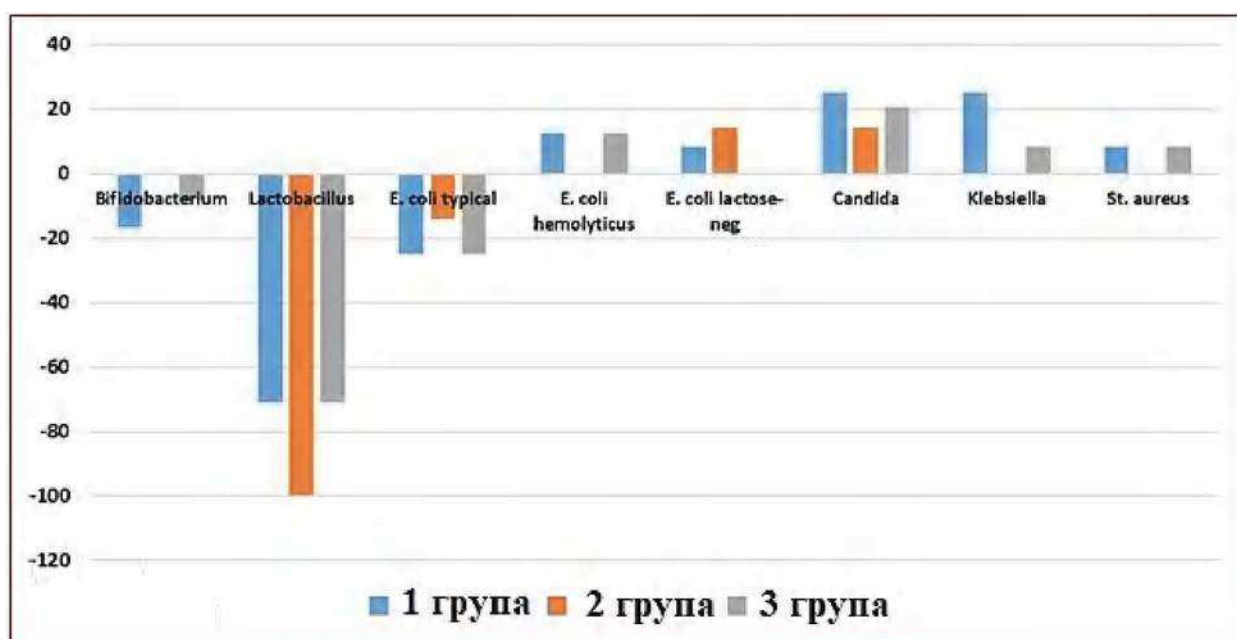


Рисунок 3.9 – Зміни складу кишкової мікрофлори досліджуваних груп

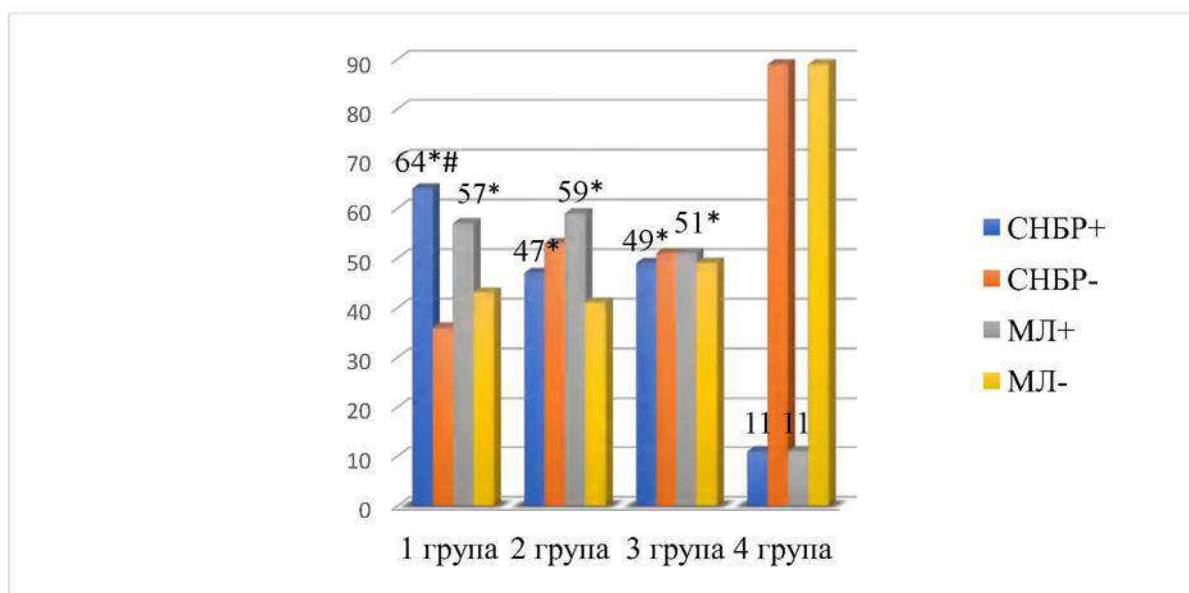
Зниження рівня *Bifidobacterium* спостерігалось у 4 (16,7%) пацієнтів 2 групи ($p < 0,05$) та у 4 (8,3%) 3 групи ($p < 0,05$), тоді як зниження концентрації *Lactobacillus* виявлено у 17 (70,8%) пацієнтів 2 групи ($p < 0,05$), у всіх пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$), у 34 (70,8%) пацієнтів 3 групи ($p < 0,05$). Умовно патогенні ентеробактерії групи *Klebsiella* були виділені у 25,0% пацієнтів 2 групи ($p < 0,05$) та у 8,3% 3 групи ($p < 0,05$). Золотистий стафілокок був виявлений у 8,3% пацієнтів 2 та 3 груп ($p < 0,05$). Крім того, лише у пацієнтів 3 групи був виділений *Proteus* (4,2%). У 25,0% дітей 2 групи, 14,3% 1 групи та 20,8% 3 групи рівень *Candida* був підвищений ($p < 0,05$). Крім того, у 12,5% пацієнтів 2 та 3 груп ($p < 0,05$) були виявлені гемолітичні штами кишкової палички, які зазвичай відсутні у вмісті товстої кишки. У половині випадків спостерігалось їх домінування над кишковою паличкою з нормальною ферментативною активністю.

Отже, мікробіологічне дослідження вмісту товстої кишки показало наявність змін у якісному та кількісному складі мікрофлори у пацієнтів із ожирінням та МАЖХП. У дітей з МАЖХП було визначено значне зменшення кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, виявлено збільшення гемолітичних та лактозонегативних штамів кишкової палички та спостерігався ріст *Candida*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*. Ці зміни складу мікробіоти кишечника, ймовірно, можуть сприяти розвитку та прогресуванню МАЖХП.

Таким чином, у дітей з МАЖХП спостерігались зміни у складі мікрофлори кишечника, згідно з мікробіологічним дослідженням, та вміст фекальних КЖК, таких як оцтова, пропіонова та масляна кислоти. Беручи до уваги мікробне походження ацетату (C2) та його патологічний вплив на організм людини (що призводить до підвищеної секреції інсуліну), збільшення його вмісту може бути однією з причин, що сприяють розвитку МАЖХП у дітей. Виявлені зміни були підтверджені негативною кореляцією між АІ та вмістом лактобактерій ($r = -0,49$; $p < 0,05$), вмістом протею та концентрацією оцтової кислоти ($r = -0,48$; $p < 0,05$).

3.6 Стан засвоєння лактози при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання

Частота виявлення лактозозалежного СНБР була достовірно вищою у хворих з МАСГ (64,0%) порівняно з цим показником у групі хворих з нормальною вагою (11,1%) ($p < 0,05$) (рис.3.10). Частота виявлення СНБР у 2 та 3 групах дітей була практично однаковою і склала 46,9% та 48,8% відповідно. Мальабсорбція лактози спостерігалась більше ніж у половини хворих на МАСГ, МАЖХП та у дітей з ожирінням, на відміну від групи дітей з нормальною вагою, де МЛ визначена лише у одного хворого.



Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 2 групою.

Рисунок 3.10 – Частота виявлення СНБР та МЛ в досліджуваних групах

Підвищення рівня водню в середньому майже на (13,44) ppm у перші 45 хвилин дослідження, із повторним збільшенням після спаду до (22,00±3,86) ppm через 120 хв у 15 (75,0%) хворих 3 групи із наявністю СНБР представляло картину двогорбої кривої і вказувало на надлишковий

ріст у тонкому кишечнику у сполученні з МЛ на фоні збереженої функції ілеоцекального клапану (рис. 3.11).

Серед випадків виявленого лактозозалежного СНБР у 11 (68,7%) хворих на МАСГ та у 12 (80,0%) хворих з МАЖХП спостерігався одногорбий вигляд кривої, що характеризувалось раннім (до 60-ї хвилини) приростом концентрації H_2 до $(20,44 \pm 3,53)$ ppm та $(19,25 \pm 3,59)$. Значення зростало до пікового до 90-ї хвилини із подальшим зниженням і свідчило про мальабсорбцію лактози на фоні СНБР у тонкому кишечнику з порушенням функції ілеоцекального клапану у цих хворих.

Аналіз показників ВДТ з навантаженням лактозою у обстежених хворих показав, що найбільш виразні зміни концентрації водню у видихаємому повітрі спостерігались переважно у пацієнтів 1 та 2 груп (рис. 3.11). При цьому достовірні відмінності стосувались порівняння результатів хворих 1, 2 та 4 груп.

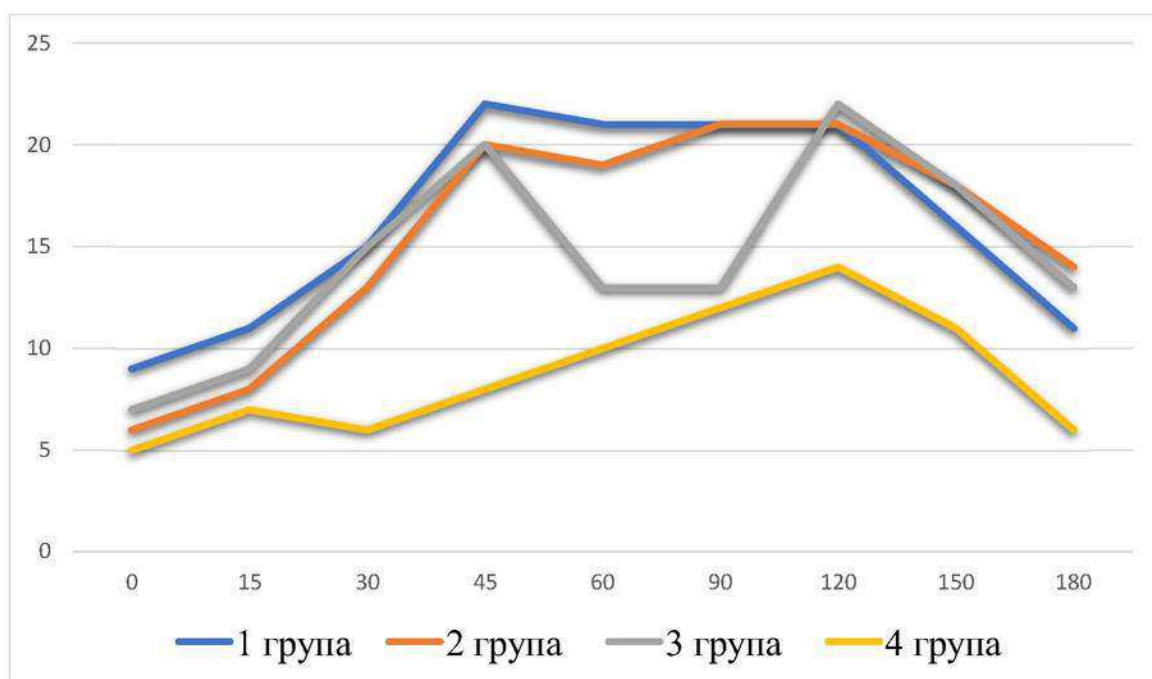


Рисунок 3.11 – Зміни концентрації H^+ (ppm) за даними ВДТ у досліджуваних хворих

У хворих 1 та 2 груп спостерігалось вірогідне підвищення концентрації водню після 30 хвилини дослідження зі збереженням підвищеного рівня до 150 хвилини, що свідчило про сполучення лактозозалежного СНБР з МЛ та порушенням функції ілеоцекального клапану, на відміну від хворих 3 групи, де крива мала вид «двогорбої», що свідчило про збереження функції ілеоцекального клапану у дітей з ожирінням, та 4 груп, де концентрація водню залишалась сталою.

Отже, діти з МАСГ характеризувались значно вищою частотою виявлення лактозозалежного СНБР (64%) порівняно з дітьми з простим стеатозом (46,9%) та ожирінням без стеатозу (48,8%). Лактозозалежний СНБР у дітей з МАЖХП та МАСГ сполучався з МЛ й порушенням функції ілеоцекального клапану, на відміну від дітей з ожирінням, функція ілеоцекального клапану яких була збереженою.

Таким чином, проведене нами дослідження отримало підтвердження концепції фетального метаболічного програмування й продемонструвало зв'язок метаболічного фенотипу матері з розвитком МАЖХП у дитини. Показано, що діти, народжені матерями з ожирінням, мають високі показники фізичного розвитку в неонатальному та ранньому дитячому віці, відрізняються більш раннім терміном маніфестації МАЖХП. Скорочення тривалості грудного вигодовування менше 6 місяців, застосування антибіотиків на першому році життя супроводжуються зростанням ймовірності розвитку МАЖХП. Присутність алергічних захворювань, атопічного дерматиту, гіпоталамічних розладів, артеріальної гіпертензії має зв'язок з розвитком МАЖХП. Прогресування накопичення жирової тканини, нерерозподіл її в вісцеральний компартмент з формуванням ектопічних її осередків призводить до розвитку простого стеатозу. Прогресування ознак асоційованого з ожирінням метазапалення сприяє розвитку МАСГ.

Особливостями клінічного перебігу МАСГ є домінування чоловічої статі відносно жіночої (3,4:1) ($p < 0,05$), вищі ступені ожиріння й розвитку вісцеральної жирової тканини ($p < 0,05$), вища частота виявлення

гепатомегалії ($p < 0,05$) й клінічних ознак інсулінорезистентності ($p < 0,05$) порівняно з дітьми з простим стеатозом. Діти з МАСГ відрізняються від дітей з простим стеатозом та дітей з ожирінням достовірно вищими рівнями ГГТП, АЛТ, АСТ та достовірно нижчими рівнями амілази крові ($p < 0,05$). Розрахункові індекси стеатозу печінки (IC, AI) достовірно відрізняють хворих на МАЖХП від дітей з ожирінням ($p < 0,05$), в той час як розрахункові індекси фіброзу достовірно відрізняють хворих з МАСГ від хворих з простим стеатозом ($p < 0,05$).

Якість життя дітей з МАЖХП погіршується за рахунок фізичної і психоемоційної складових загального стану здоров'я, обмеження їх життєвої активності, погіршення загального стану психічного здоров'я вже на етапі простого стеатозу. Прогресування МАЖХП з розвитком МАСГ супроводжується значущими розладами емоційної сфери дитини й погіршенням загального показника ментального здоров'я ($p < 0,05$). Якість життя дітей з МАЖХП негативно корелює з присутністю інтестинальних розладів за шкалами соціального та фізичного функціонування, інтенсивністю больового синдрому, обумовленого суттєвою патологією біліарного тракту, кишечника, підшлункової залози.

Встаповлено, що частота виявлення різних типів нездорової харчової поведінки у дітей з МАЖХП є значно вищою порівняно з дітьми з ожирінням ($p < 0,05$). Серед дітей із стеатозом печінки та МАСГ переважає емоційний тип харчової поведінки, в той час як діти з ожирінням без стеатозу демонструють переважно рестриктивний тип харчової поведінки ($p < 0,05$). Врахування типу харчової поведінки є доцільним при створенні індивідуального терапевтичного плану для дітей з різними типами МАЖХП та ожирінням.

З'ясовано, що критеріям метаболічно здорового ожиріння відповідали 28,6% дітей з простим стеатозом, тоді як серед дітей з МАСГ осіб з метаболічно здоровим ожирінням не виявлено ($p < 0,05$). Критеріям метаболічного синдрому відповідали 34,8% дітей з МАСГ проти 14,7 % дітей

з простим стеатозом ($p < 0,05$). Кількість компонентів МС у дітей з МАСТ була достовірно вищою порівняно з дітьми з простим стеатозом ($p < 0,05$).

Встановлено, що СНБР значно частіше виявляється у дітей з МАЖХП, ніж у дітей з ожирінням ($p < 0,05$). Предикторами розвитку СПБР у дітей з ожирінням є МАЖХП, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, підвищення НОМА-IR, мальабсорбція лактози. Спектр фекальних КЖК у дітей з МАЖХП змінюється за рахунок зростання С2 та С4 ($p < 0,05$), сумарної кількості КЖК, зниження вмісту С3, анаеробного індексу. Вміст С2 та С3 корелює з вмістом прозапальних цитокінів, вміст С3 – з НОМА-IR. Якісний склад мікрофлори кишечника дітей з МАЖХП характеризується зменшенням вмісту представників облигатної мікрофлори, ростом умовнопатогенної мікрофлори.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [1, 2, 7, 9, 10, 14, 15, 20, 21, 32, 37, 38, 41].

РОЗДІЛ 4

СОНО-ЕЛАСТОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕРЕБІГУ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1 Соно-еластографічні характеристики органів черевної порожнини в залежності від клінічної форми захворювання

Збільшення розмірів печінки спостерігалось у хворих з простим стеатозом та МАСГ в порівнянні з 3 та 4 групами ($p < 0,05$) (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Результати УЗ-метрії органів черевної порожнини в досліджуваних групах, $M \pm m$

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
ПЧ, мм	130,00±3,30* [#]	133,66±1,81**	126,14±1,79 ^{##}	115,40±2,57
ЛЧ, мм	65,20±1,83* [#]	61,74±1,35** [#]	56,85±0,82 ^{##}	52,06±1,78
ХЧ, мм	25,17±0,99* [#]	27,23±1,32** [#]	22,70±0,72 ^{##}	18,07±1,04
ПЗ голова, мм	21,52±0,62* [#]	21,08±0,41** [#]	19,41±0,31 ^{##}	16,33±0,54
ПЗ тіло, мм	12,65±0,36* [#]	12,36±0,27** [#]	10,77±0,24 ^{##}	9,33±0,39
ПЗ хвіст, мм	19,88±0,74* [#]	19,06±0,50** [#]	17,60±0,36 ^{##}	15,26±0,61
Селезінка довжина, мм	102,00±2,24* [#]	101,98±1,55** [#]	95,30±1,58 ^{##}	88,73±2,59
Селезінка ширина, мм	39,78±0,84* [#]	39,44±0,60** [#]	37,98±1,07 ^{##}	34,06±1,19
Селезінкова вена, мм	5,23±0,22 [#]	4,95±0,15 [#]	4,71±0,13	4,13±0,23
Печінкова вена, мм	6,24±0,20	6,32±0,17	6,40±0,14	5,25±0,76
Воротна вена, мм	8,72±0,21**	8,58±0,16	7,96±0,14	7,72±0,33

Примітка 1. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.

Примітка 2. ** – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.

Примітка 3. [#] – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.

Примітка 4. ^{##} – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.

При аналізі частоти виявлення структурних змін печінки було встановлено, що неоднорідність печінки спостерігалась у дітей 1 групи в 2,1 рази та у обстежених 2 групи в 1,5 разів частіше порівняно з показниками 3 групи ($p < 0,05$) табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Характеристика структурних змін печінки в досліджуваних групах

Показники		1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Печіткі контури		3	4,5	3	4,0	3	4,3	0	0
Неоднорідна паренхіма		66	100,0*°#	51	68,0*#	32	45,7	8	32,0
Змінена ехогеність	Підвищена	52	78,8#	57	76,0#	42	60,0#	7	28,0
	Мілке	37	56,1	47	62,7	39	55,7	13	52,0
	Середнє	19	28,8#	24	32,0	25	35,7	10	40,0
Зернистість паренхіми		4	6,1	0	0,0	3	4,3	0	0,0
Ущільнені портальні триади		25	37,9*#	23	30,7*#	9	12,9	3	12,0
Слабка візуалізація нечітких вен		32	48,5*	23	30,7*	11	15,7	0	0,0
Дистальне затухання присутнє		39	59,1*°	35	46,7	23	32,9	0	0,0
Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 2 групою.									
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.									
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.									

Зміни ехогенності печінки у вигляді її підвищення значно частіше спостерігались у дітей з МАСГ, стеатозом і ожирінням ($p < 0,05$), однак максимальна частота була виявлена у осіб 1 групи – 78,8%. Феномен дистального затухання ультразвуку спостерігався у хворих 1-3 груп, але

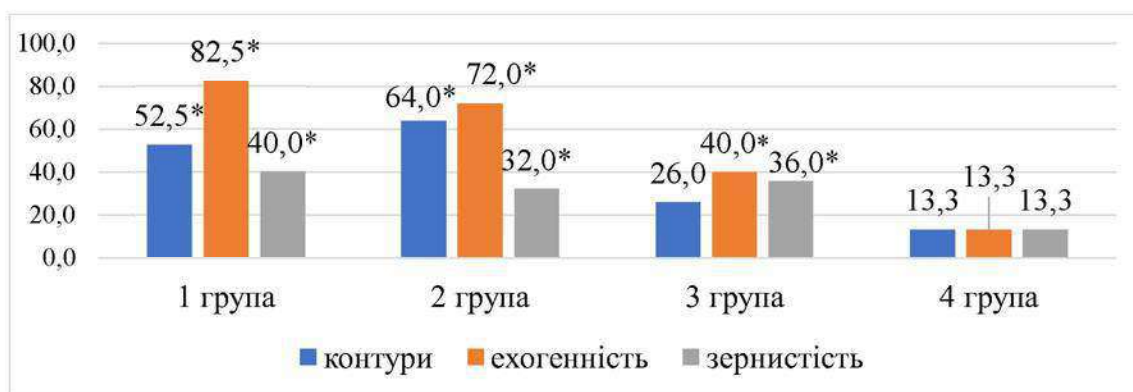
достовірно частіше в 1 групі – 59,1 % ($\chi^2=6,31$; $p<0,01$). Слабка візуалізація печіпкових вен частіше спостерігалась у дітей з МАСГ та простим стеатозом порівняно з групою ожиріння ($p<0,05$). Для кількісного оцінювання змін ехогенності печінки проведемо визначення гепаторепального індексу (ГРІ) в досліджуваних групах. Медіана ГРІ не мала значущих відмінностей між дітьми з МАСГ та простим стеатозом, але відрізняла дітей з МАЖХП від дітей з ожирінням та нормальною вагою ($p<0,05$) (табл. 4.4). ГРІ продемонстрував позитивну кореляцію з співвідношенням $TNF\alpha/IL\ 10$ ($r=+0,46$; $p=0,04$), ожирінням та надмірною вагою ($r=+0,54$; $p=0,04$), глюкозою крові ($r=+0,67$; $p=0,03$).

Таблиця 4.4 – Характеристика ГРІ в досліджуваних групах

Показник, од. виміру	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	Me	Q25;Q75	Me	Q25;Q75	Me	Q25;Q75	Me	Q25;Q75
ГРІ	1,29*#	(1,25; 1,4)	1,21*#	(1,12; 1,32)	1,13	(1,18; 1,47)	1,02	(1,14; 1,22)
Примітка 1. * – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за U-критерієм у порівнянні з 3 групою.								
Примітка 2. # – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за U-критерієм у порівнянні з 4 групою.								

Збільшення розмірів ПЗ на тлі жирової трансформації супроводжувалось змінами контурів, ехогенності і зернистості структури залози (рис. 4.1).

Зміни контурів, ехогенності і зернистості паренхіми ПЗ дітей 1 і 2 груп спостерігались достовірно частіше, ніж в групі контролю ($p<0,05$). У дітей 1 і 2 групи підвищена ехогенність ПЗ виявлялась в 1,8 рази частіше, ніж в 3 групі.



Примітка. * – $p < 0,01$ – значущість відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.

Рисунок 4.1 – Частота патологічних змін підшлункової залози у дітей досліджуваних груп, %

Ехогенність паренхіми ПЗ підвищувалася зі збільшенням ваги тіла та з прогресуванням ступеню стеатозу. Виявлений прямий кореляційний зв'язок між розміром голови ПЗ та товщиною правої долі ($r=+0,57$; $p=0$), лівої долі ($r=+0,48$; $p=0,01$), ступенем ехогенності печінки ($r=+0,30$; $p=0,04$) та наявністю затухання ультразвуку ($r=+0,41$; $p=0,01$). Встановлено кореляційний зв'язок патологічної ехогенності підшлункової залози з дистальним затуханням ультразвуку ($r=+0,45$; $p=0,01$), структурними змінами печінки ($r=+0,44$; $p=0,01$) та розмірами печінки ($r=+0,33$; $p=0,02$).

Таким чином, за даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини характерними ознаками МАСГ у дітей були достовірне збільшення печінки за рахунок правої та лівої часток, яке супроводжується структурними змінами паренхіми, наявністю патологічного затухання ультразвуку і збільшенням діаметра воротної вени. Спленомегалія спостерігалась у третини дітей з МАСГ.

Для оцінки типу розподілу жирових відкладень у черевній порожнині було проведено УЗД з характеристикою показників вісцерального жиру (табл. 4.5, рис. 4.2).

Таблиця 4.5 – Показники розподілу жиру в досліджуваних групах, $M \pm m$

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
ПЖ, мм	25,24±1,34#	23,21±1,00#	23,49±1,12#	9,76±1,42
НЧЖ, мм	7,46±0,54#	6,82±0,37	6,04±0,28	6,36±2,52
ВЧЖ I, мм	62,36±3,20#	56,34±2,60#	50,12±4,44	42,25±4,89
ВЧЖ II, мм	75,50±3,33#	69,98±2,52	65,08±3,85	53,30±5,24
ВЧЖ III, мм	21,13±0,99#	19,79±0,73	19,38±1,03	12,45±0,35
ЖІ	0,44±0,03#	0,39±0,02#	0,33±0,03	0,30±0,02

Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 2 групою.
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.



А



В

Рисупок 4.2 – Оцінка показників ПЖ_{min}(А) і НЧЖ_{max}(В)

Жировий індекс у дітей з МАЖХП (1-2 групи) був підвищеним порівняно з дітьми 3 та 4 груп ($p < 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки між ЖІ та товщиною ЛЧ печінки ($r = +0,43$; $p < 0,03$), ЖПП ($r = +0,46$; $p < 0,02$).

Отже, результати соноеластографічного дослідження органів черевної порожнини у дітей зі стеатозом печінки та ожирінням дозволили встановити, що основні структурні зміни паренхіми печінки відбуваються за рахунок збільшення розмірів правої та лівої часток печінки, підвищення ехогенності паренхіми, що супроводжується зміною зернистості тканини, погіршенням візуалізації печінкових вен, фетомепом ДЗУ та зростанням жорстко-еластичних властивостей паренхіми, які, в свою чергу, позитивно корелювали з жировим індексом, що характеризував тип розподілу жирової тканини. Зміни структури ПЗ у дітей 1 та 2 груп спостерігались частіше, ніж в групі контролю, ехогенність паренхіми ПЗ підвищувалася зі збільшенням ваги тіла та з прогресуванням стеатозу.

Характеристика жорстко-еластичних властивостей печінки за даними транзієнтної еластографії. Середні показники жорсткості паренхіми печінки (liver stiffness measurement - LSM) та контрольованого параметру атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter – CAP) досліджуваних хворих за даними транзієнтної еластографії наведені у табл. 4.6.

Таблиця 4.6 – Середні показники LSM та CAP у обстежених хворих
M±m

Показник, од виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
LSM, кПа	4,7 ± 1,0*	4,5 ± 1,2*	3,9 ± 0,9	4,1 ± 0,7
CAP, дБ/м	265,4 ± 43,7*#	252,7 ± 46,1*#	199,3 ± 26,1#	166,4 ± 38,3

Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за критерієм Тьюкі порівняно з 3 групою.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за критерієм Тьюкі порівняно з 4 групою.

Діти з МАЖХП (1 та 2 групи) достовірно відрізнялись від 3 групи за середніми значеннями показника LSM ($p < 0,001$) (рис. 4.3А), а також за показником CAP (рис. 4.3В).

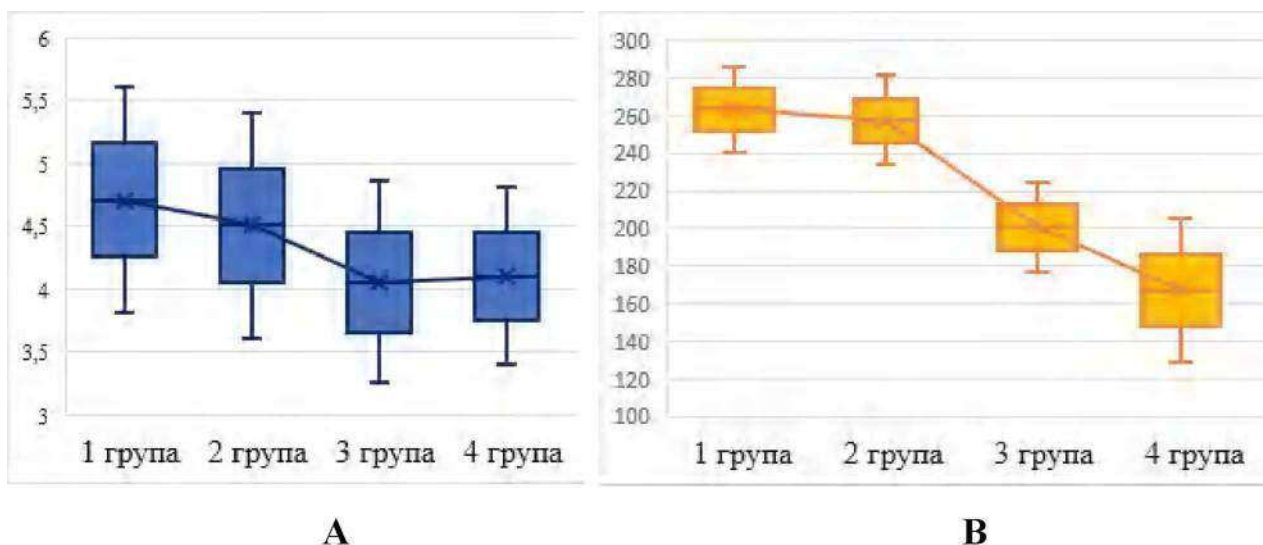


Рисунок 4.3 – Середні значення LSM (А) та CAP (В) печінки досліджуваних хворих за даними транзйентної еластографії

Розподіл пацієнтів з МАЖХП за частотою виявлення різних ступенів фіброзу (за шкалою Metavir) та стеатозу печінки наведений на рис. 4.4 (А, В, відповідно).

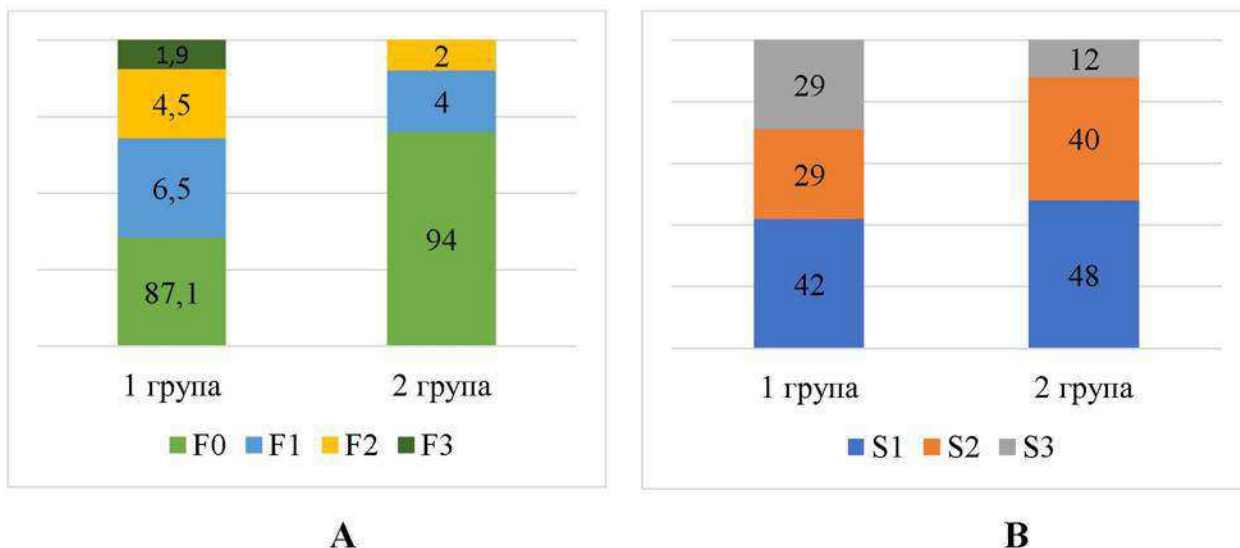


Рисунок 4.4 – Частота виявлення різних ступенів фіброзу (А) та стеатозу (В) у дітей з МАЖХП, %

Діти з МАСГ (1 група) відрізнялись вищою частотою виявлення фібротичних змін печінки різного ступеню (12,9%) від дітей з простим стеатозом (6%) ($p < 0,05$). Розбіжності за параметром CAP були обумовлені переважанням найвищого ступеню стеатозу (S3) в 1 групі порівняно з 2 групою ($p < 0,05$).

Таким чином, жорсткість печінки були достовірно вищою серед пацієнтів з МАЖХП (1 та 2 група) з найвищими значеннями в групі з МАСГ ($4,7 \pm 1,0$) кПа, ніж у пацієнтів групи порівняння (3 група) ($p < 0,001$). Крім того, діти 1 групи відрізнялись вищою частотою виявлення фібротичних змін печінки різного ступеню (12,9%) від дітей з простим стеатозом (6%), а також достовірно вищою частотою виявлення важких ступенів стеатозу (S3- 29%).

Характеристика ступеню жирової інфільтрації печінки за даними стеатометрії. Кількісне оцінювання феномену атенуації ультразвуку шляхом 2D-SWE було проведено у всіх обстежених дітей. Стеатограми печінки дітей з МАЖХП в залежності від ступеню пошкодження печінки представлені на рис.4.5.

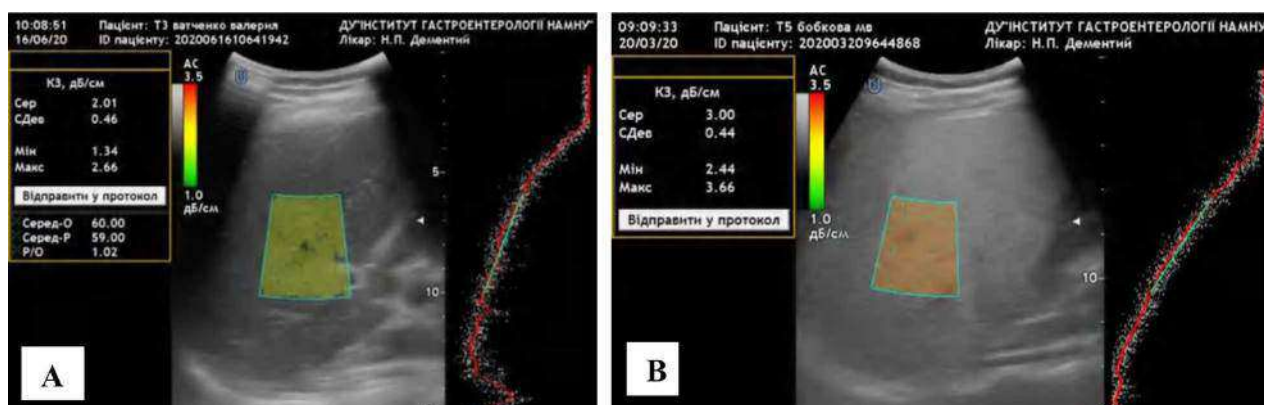


Рисунок 4.5 – Стеатограма печінки хворого с простим стеатозом (А) та МАСГ (В)

За даними стеатометрії спостерігалось збільшення коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ) печінки у хворих 1 та 2 групи порівняно з контролем ($p < 0,05$) (табл.4.7).

Таблиця 4.7 – Характеристика структурних змін печінки за даними стеатометрії

Показник, од.виміру	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75
КЗУ, дБ/см	2,19*#	(1,99; 2,33)	2,18*#	(2,04; 2,33)	1,98#	(1,84; 1,47)	1,86	(1,76; 1,95)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.								

Середні значення КЗУ дітей 1 та 2 груп склали 2,19 (1,99; 2,33) дБ/см та 2,18 (2,04; 2,33) дБ/см, відповідно, що достовірно відрізняло їх від дітей 3 та 4 груп, в яких медіана КЗУ складала 1,98 (1,76; 1,95) дБ/см та 1,86 (1,47; 1,84) дБ/см, відповідно (рис. 4.6).

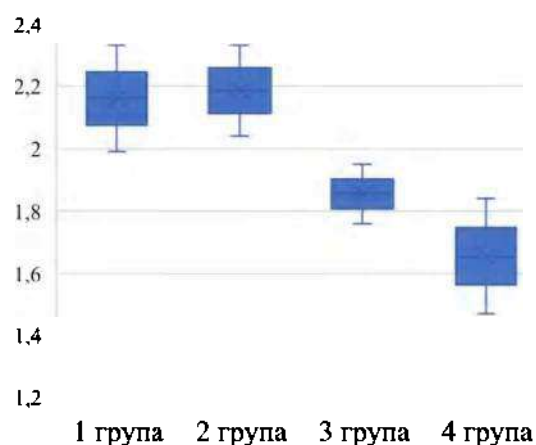


Рисунок 4.6 – Характеристика середніх значень КЗУ у дітей досліджуваних груп

Встановлені кореляційні зв'язки між коефіцієнтом затухання ультразвуку в печінці і ІМТ ($r=+0,33$; $p=0,02$), МЛ ($r=+0,31$; $p=0,03$).

За результатами нашого дослідження визначена точка відсікання (cut off) КЗУ і встановлено, що перевищення значення 2,03 дБ/см свідчить про наявність стеатозу печінки. Частота виявлення стеатоза печінки за даними стеатометрії наведена у табл. 4.8.

Таблиця 4.8 – Частота виявлення стеатозу печінки за даними стеатометрії

Показник, од. виміру	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
КЗУ >2,03 дБ/см	50	75,8* [#]	56	74,7* [#]	0	0,0	0	0,0
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою. Примітка 2. [#] – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

За частотою виявлення різних ступенів стеатозу не було знайдено достовірних відмінностей між 1 та 2 групами: стеатоз 2 та 3 ступеню був виявлений у 39,4% дітей з МАСГ та у 32,0% хворих з простим стеатозом ($p > 0,05$) (табл.4.9).

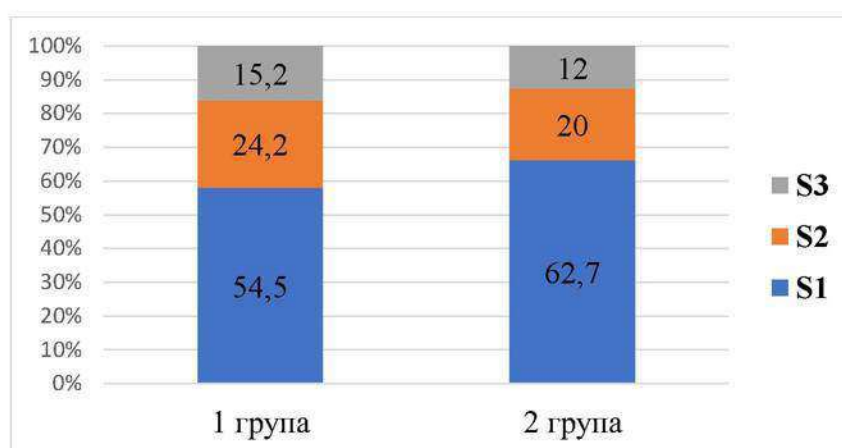


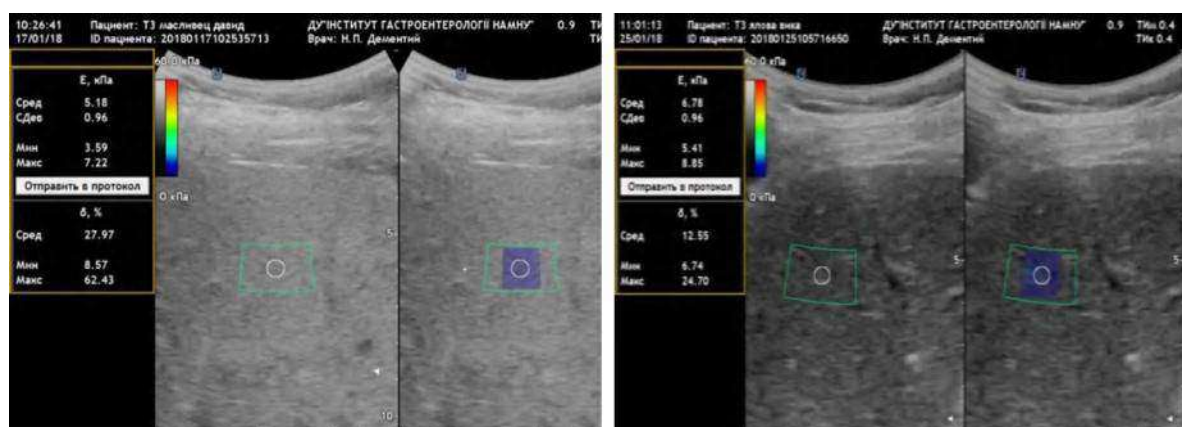
Рисунок 4.9 – Характеристика частоти виявлення різних ступенів стеатозу печінки у дітей досліджуваних груп, %

Потрібно відмітити, що у дітей з МАСГ виявлено максимальна медіана КЗУ ПЗ порівняно з 3 та 4 групами ($p<0,05$) (табл. 4.10).

Таблиця 4.9 – Характеристика структурних змін ПЗ за даними стеатометрії

Показник, од.виміру	1 група (n=66)		2 група (n=75)		2 група (n=70)		4 група (n=25)	
	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75
КЗ підщипкової залози, дБ/см	3,63*#	(3,58; 3,68)	3,07*#	(3,06; 3,17)	2,60#	(2,43; 2,84)	1,93	(1,82; 2,79)
Примітка 1. * – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 3 групою. Примітка 2. # – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з 4 групою.								

Характеристика жорсткості печінки за даними зсувнохвильової еластографії. Еластограми печінки дітей з МАЖХП в залежності від ступеня пошкодження печінки представлені на рис.4.10.



Рисупок 4.10 – Еластограма печінки хворого с простим стеатозом (А)
та МАСГ (В)

Медіана жорсткості паренхіми печінки дітей з МАСТГ склала 5,61 (5,14; 6,51) кПа, що достовірно відрізняло цих хворих від дітей з ожирінням та простим стеатозом (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Характеристика структурних змін печінки в досліджуваних групах за даними 2D-SWE

Показник, од. виміру	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75
E ср, кПа	5,61#* ^o	(5,14; 6,15)	5,48#	(4,54; 6,15)	4,92#	(4,23; 5,50)	4,36	(3,88; 4,69)
V ср., м/с	1,36#	(1,30; 1,40)	1,32	(1,13; 1,39)	1,27	(1,19; 1,32)	1,20	(1,12; 1,23)
Примітка 1. ^o – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за критерієм χ^2 порівняно з 2 групою.								
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.								
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.								

Частота виявлення 2 та 3 ступенів фіброзу печінки була значно вищою у дітей 1 групи й склала 51,5% (рис.4.11).

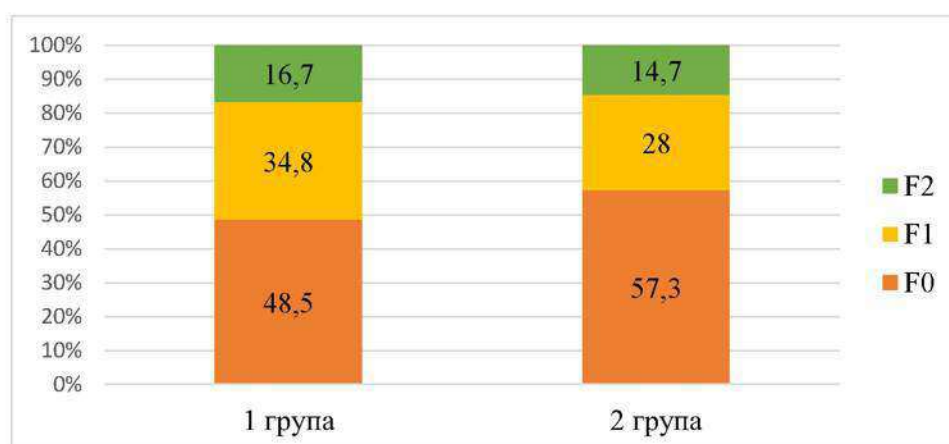


Рисунок 4.11 – Характеристика частоти виявлення різних ступенів фіброзу за даними 2D-SWE у дітей досліджуваних груп, %

За даними кореляційного аналізу у дітей з МАЖХП виявлено позитивні асоціації жорсткості печінки за даними еластографії з показником САР ($r=+0,23$; $p<0,04$), метаболічним синдромом ($r=+0,23$; $p<0,04$), еозінофілією ($r=+0,31$; $p<0,01$), дистальним затуханням ультразвуку ($r=+0,27$; $p<0,01$), сплехомегалією ($r=+0,27$; $p<0,01$).

Достовірно вища медіана показнику жорсткості селезінки спостерігалась у дітей з МАЖХП порівняно з контролем, в той же час максимальні значення виявлено у хворих 1 групи ($p<0,05$) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Характеристика структурних змін селезінки за даними 2D-SWE

Показник, од.виміру	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75
E ср, кПа	13,78* [#]	(12,42; 14,42)	13,32* [#]	(11,20; 15,30)	12,20	(11,23; 14,30)	12,52	(11,83; 14,84)
V ср., м/с	2,16* [#]	(2,03; 2,22)	2,10* [#]	(1,92; 2,25)	2,00	(1,94; 2,20)	2,03	(1,97; 2,21)
Примітка 1. * – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.								
Примітка 2. [#] – $p<0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.								

Встаповлені кореляційні зв'язки жорсткості селезінки з високою ехогенністю підшлункової залози ($r=+0,27$; $p=0,04$), діаметром воротної вени ($r=+0,43$; $p=0,04$), LSM ($r=+0,36$; $p=0,02$), ГГТП ($r=+0,35$; $p=0,02$), індексом аугментації сонної артерії ($r=+0,30$; $p=0,04$).

4.2 Функціональний стан жовчного міхура при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у дітей в залежності від клінічної форми захворювання

Об'єм жовчного міхура (ЖМ) дітей 1 групи перебільшував в 1,4 рази аналогічний показник 3 групи та в 1,9 разів -показник групи контролю ($p<0,05$) (табл. 4.12). Довжина ЖМ також була достовірно вищою у дітей 1 групи.

Таблиця 4.12 – Ультразвукова антронометрія жовчного міхура в досліджуваних групах, $M\pm m$

Показник, од.виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
ЖМ д., мм	72,41±2,33 [#]	69,48±1,40	68,56±2,11	62,38±3,28
ЖМ ш., мм	23,62±0,99	22,58±0,70	22,12±0,89	20,00±1,13
Об'єм жовчного міхура, см ³	24,86±2,29 [#]	19,58±1,30	18,55±1,69	12,54±0,82
Стінка жовчного міхура, мм	1,92±0,09	1,90±0,07	1,81±0,06	1,64±0,0,11
Холедох, мм	3,33±0,21	3,18±0,16	3,05±0,12	3,03±0,21
Примітка. [#] – $p<0,05$ – значущість відмінностей за t-критерієм порівняно з 4 групою.				

Зниження скоротливої функції жовчного міхура за даними дослідження функціонального стану ЖМ спостерігалось у 75,8% дітей 1 групи, що достовірно відрізняло їх від дітей інших груп ($p<0,05$) (табл.4.13)

Таблиця 4.13 – Характеристика функціонального стану ЖМ дітей досліджуваних груп

Функціональний стан ЖМ	1 група (n=66)		2 група (n=75)		3 група (n=70)		4 група (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Гіпокінезія	50	75,8°*#	38	50,7	35	50,0	10	40,0
Нормокінезія	13	19,7°*#	33	44,0	31	44,3	13	52,0
Гіперкінезія	3	4,5	4	5,3	4	5,7	2	8,0

Примітка 1. ° – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 2 групою.
 Примітка 2. * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 3 групою.
 Примітка 3. # – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей за критерієм χ^2 у порівнянні з 4 групою.

У дітей 1 групи частота виявлення біліарного сладжу була значно вищою порівняно з дітьми 2 і 3 груп: 51 (77,2%) проти 32 (42,7%) ($\chi^2=7,54$; $p < 0,001$) і 30 (42,9%) ($\chi^2=7,08$; $p < 0,001$), відповідно (рис. 4.12).

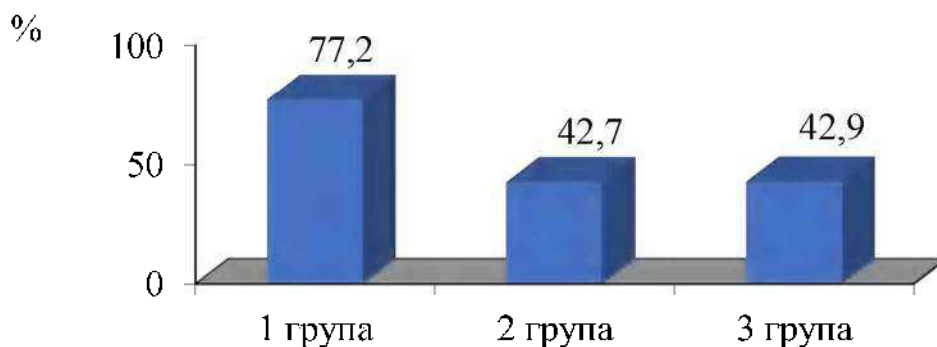


Рисунок 4.12 – Частота виявлення біліарного сладжу в досліджуваних групах

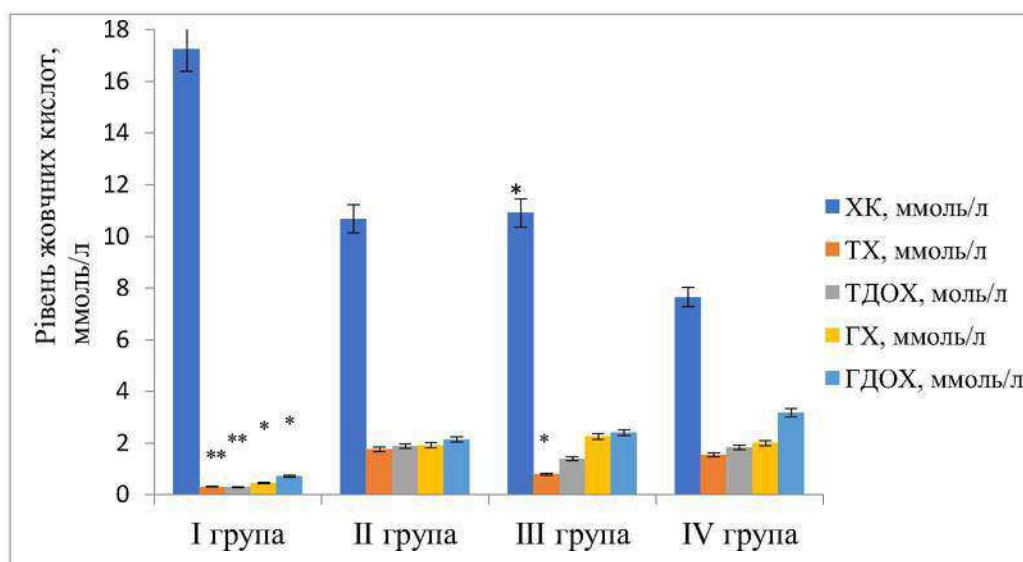
Характеристика біохімічного складу жовчі у дітей з МАЖХП. У жовчі (порція В) у дітей всіх дослідних груп реєструвався підвищений вміст ХС – в 7,42 рази (1 група), в 4,9 рази (2 група), та 4,7 рази (3 група) ($p < 0,05$) і ГА від 0,69 до 0,72 ммоль/л у порівнянні з дітьми 4 групи, що може свідчити про насичення ХС жовчі та підвищення її літогенності, причому зміни даних показників були максимальними у дітей 1 групи (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Біохімічний склад жовчі (порція В) у дітей досліджуваних груп, $M \pm m$

Біохімічний показник	1 група (n=6)	2 група (n=12)	3 група (n=15)	4 група (n=4)
Білірубін, моль/л	485,34±80,23#	414,89±74,91#	394,20±65,00#	525,83±9,99
Білок, ммоль/л	5,33±0,35	4,52±0,54	4,705±0,38	4,98±0,98
ХС, ммоль/л	2,45±1,48#*°	1,62±0,31#	1,56±0,24#	0,33±0,2
ГА, ммоль/л	0,69±0,27	0,72±0,15	0,79±0,15	слід. к-ть

Примітка 1. ° $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою.
 Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою.
 Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.

Також в 1 групі виявлено зниження продукції жовчних кислот, а саме ТХ у 4,9 разів ($p < 0,01$), ТДОХ у 6 разів ($p < 0,01$), ГХ та ГДОХ у 4,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з дітьми 4 групи (рис. 4.13).



Примітка. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – значущість відмінностей між показниками хворих в порівнянні з 4 групою.

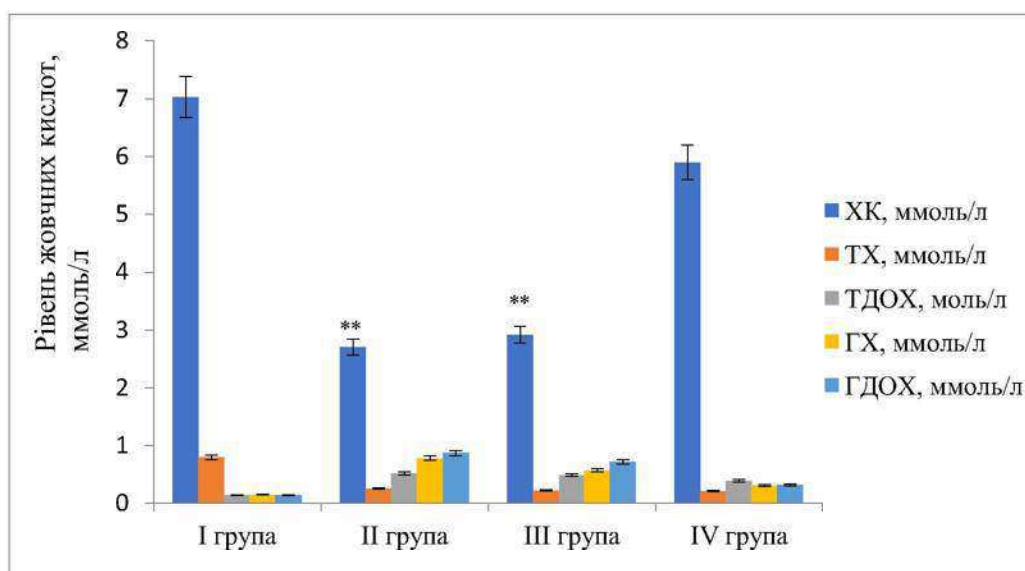
Рисунок 4.13 – Вміст жовчних кислот у жовчі (порція В) у дітей досліджуваних груп

У жовчі (порція С) спостерігалася зниження рівня білірубіну у всіх групах: у 1 групі – у 1,7 рази ($p<0,01$), у 2 – у 2,5 рази ($p<0,001$), у 3 групі – в 2,8 рази ($p<0,001$) порівняно з 4 групою дітей (табл. 4.15). Також в 2 та 3 групах достовірно підвищувався рівень білку у 1,6 ($p<0,01$) та 1,4 рази ($p<0,01$) у порівнянні з 4 групою. Рівень ХС був підвищеним у дітей з ожирінням (1-3 групи) ($p<0,05$).

Таблиця 4.15 – Біохімічний склад жовчі (порція С) у дітей досліджуваних груп, $M\pm m$

Біохімічний показник, од. виміру	1 група (n=6)	2 група (n=12)	3 група (n=15)	4 група (n=4)
Білірубін, моль/л	171,86±19,36#*°	118,63±30,57#	104,14±11,31#	294,97±10,02
Білок, ммоль/л	3,59±0,92	4,63±0,54#	4,26±0,38#	2,96±0,05
ХС, ммоль/л	0,40±0,03#°	0,57±0,23#	0,48±0,09#	0,29±0,09
ГА, ммоль/л	0,38±0,27°*	0,71±0,22	0,70±0,11	слід. к-ть
Примітка 1. ° – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою. Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Рівень ХК достовірно знижувався у жовчі (порція С) у 2 та 3 групі у 2,2 рази ($p<0,01$) та 2 рази ($p<0,01$) відповідно у порівнянні з 4 групою (рис. 4.14).



Примітка. ** – $p < 0,01$ – значущість відмінностей між показниками в порівнянні з 4 групою.

Рисунок 4.14 – Вміст жовчних кислот у жовчі (порція С) у дітей досліджуваних груп

Проведення кореляційного аналізу виявило присутність прямого зв'язку між концентрацією ТХ в порції В з сонографічними параметрами, а саме розміром лівої долі печінки: $r = +0,49 \pm 0,03$; $p < 0,05$, а ТДОХ - з діаметром портальної вени: $r = +0,46 \pm 0,04$; $p < 0,05$ (табл. 4.16). В порції (С) з розміром портальної вени встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрацій ТДОХ ($r = +0,55 \pm 0,01$; $p < 0,05$), ГХ ($r = +0,55 \pm 0,01$; $p < 0,05$) і ГДОХ ($r = +0,51 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

Таблиця 4.16 – Кореляційні зв'язки концентрації ЖК жовчі з сонографічними параметрами

Показник, од.виміру	Ліва доля печінки, см	Діаметр v. portae, мм	p
ТХ (В), ммоль/л	$r = +0,49$	–	$p < 0,05$
ТДОХ (В), ммоль/л	–	$r = +0,46$	$p < 0,05$
ГХ (С), ммоль/л	–	$r = +0,55$	$p < 0,05$
ГДОХ (С), ммоль/л	–	$r = +0,51$	$p < 0,05$
ТДОХ (С), ммоль/л	–	$r = +0,55$	$p < 0,05$

Виявлені кореляційні зв'язки між показниками ліпідного спектру сироватки крові й біохімічними показниками жовчі, а саме між концентрацією загального ХС крові, ХС ЛПНГ та концентраціями білірубіну та холестеролу порції (В) (табл. 4.17) Рівень ТАГ та ЛПДНГ зворотно корелював з концентрацією ГДОХ в порції (В). Рівень ФЛ мав зворотною залежність від рівня ТХ (В). КА прямо корелював з концентраціями холевої кислоти та холестеролу порції (С). Рівень ГГТП мав позитивну кореляцію з концентрацією ТДОХ в порції В, ТДОХ та ГХ в порції С ($p < 0,05$).

Таблиця 4.17 – Кореляційні зв'язків біохімічних показників жовчі, та сироватки крові у дітей з МАЖХП

Показник	КА	ХС	ТГ	ЛПВГ	ЛПНГ	ЛПДНГ	ФЛ	ГГТП
ХК (В)	–	–	–	–	+0,7*	–	–	–
ХК (С)	+0,8**	–	–	-0,9**	–	–	–	–
Білірубін (В)	–	+0,8*	–	–	+0,8*	–	–	–
ХС (В)	–	+0,9*	–	–	+0,8*	–	–	–
ТХ (В) %	–	–	–	–	–	–	-0,9*	–
ГДОХ (В) %	–	–	-0,7*	–	–	-0,7*	–	–
ТДОХ (В) %	–	–	–	–	–	–	–	+0,4*
ХС (С)	+0,8*	–	–	–	–	–	–	–
ТДОХ (С)	–	–	–	–	–	–	–	+0,4*
ГХ (С)	–	–	–	–	–	–	–	+0,8*
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість зв'язку за критерієм Спірмена. Примітка 2. ** – $p < 0,01$ – значущість зв'язку за критерієм Спірмена.								

Таким чином, зміни біохімічного складу жовчі і співвідношення фракцій жовчних кислот в порціях (В) і (С), які формуються у дітей з надмірною вагою й набувають максимальних відмінностей у дітей з МАЖХП, підтверджують розвиток функціональних змін печінки, як органу, що відповідає за продукцію жовчі. Виявлені кореляційні зв'язки між

жорсткістю печінки, концентраціями жовчних кислот, та показниками ліпідного спектру свідчать про можливість регуляції жовчнокислотного складу з метою понередження прогресування структурних змін печінки.

Характеристика жорстко-еластичних властивостей печінки з урахуванням функції ЖМ. При проведенні норівняльного аналізу показників жорсткості та еластичності печінки між пацієнтами з МАЖХП з різною функцією жовчного міхура виявлені достовірні відмінності показників LSM та CAP (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 – Середні показники LSM та CAP в залежності від функції жовчного міхура, $M \pm m$

Показники, од. виміру	МАЖХП	
	Гіпокінезія ЖМ (n=88)	Нормокінезія ЖМ (n=46)
LSM, кПа	$4,6 \pm 1,2^*$	$4,0 \pm 0,7$
CAP, дБ/м	$250,6 \pm 57,4^*$	$219,5 \pm 33,5$
Примітка. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за критерієм Т'юкі між групами.		

У пацієнтів з гіпокінезією ЖМ спостерігались значно вищі показники жорсткості печінки: LSM у дітей з гіпофункцією ЖМ склала $4,6 \pm 1,2$ кПа, у дітей з нормокінезією ЖМ – $4,0 \pm 0,7$ кПа, CAP - $250,6 \pm 57,4$ та $219,5 \pm 33,5$ дБ/м відповідно ($p < 0,02$).

Дані щодо розподілення по стадіям фіброзу та ступеню стеатозу у дітей з гіпофункцією ЖМ та нормофункцією ЖМ наведені у табл. 4.19.

Згідно наведених даних спостерігалась тенденція до більш впраженого ступеня стеатозу у дітей з ожирінням та зниженою функцією жовчного міхура. В ґруні з нормальною функцією міхура стеатоз був присутній лише у 19,6% випадків, в той час як при зниженій функції він спостерігався у більшості пацієнтів (63,6%), причому максимальний рівень стеатозу (S3) був у 25,0% дітей цієї групи.

Таблиця 4.19 – Розподіл різних ступенів фіброзу та стеатозу по групах з різною функцією жовчного міхура

Показники		МАЖХП			
		Гіпокінезія ЖМ (n=88)		Нормокінезія ЖМ (n=46)	
		n	%	N	%
Фіброз (ступінь)	F0	76	86,3	46	100
	F1	7	8,0	—	—
	F2	4	4,5	—	—
	F3	1	1,2	—	—
Стеатоз (ступінь)	S0	32	36,4	37	80,4
	S1	12	13,6	9	19,6
	S2	22	25,0	—	—
	S3	22	25,0	—	—

При проведенні кореляційного аналізу достовірний зв'язок жорсткості нечілки спостерігався з деякими показниками жовчі (табл. 4.20).

Таблиця 4.20 – Достовірні кореляції між LSM та показниками міхурової та печінкової порцій жовчі

Показники жовчі	Значення кореляції із LSM
Вміст білірубіну (порція В)	$r=+0,78$
Вміст білка (порція С)	$r=+0,84$
ТДОХ (порція С)	$r=-0,64$
ГХ (порція С)	$r=-0,59$
ГДОХ (порція С)	$r=-0,64$

За даними кореляційного аналізу спостерігався зв'язок між LSM та показниками жовчі, а саме – позитивний із вмістом білірубіну порції В ($r=+0,78$; $p<0,05$), вмістом білка в порції С ($r=+0,84$; $p<0,05$) та негативні

зв'язки між жорсткістю та фракціями жовчних кислот печінкової порції - ТДОХ, ГХ, ГДОХ, що становили $r=-0,64$; $p<0,05$, $-0,59$; $p<0,05$ та $-0,64$; $p<0,05$, відповідно.

Показники САР позитивно корелювали із тромбоцитами ($r=+0,40$; $p<0,05$), слабкий зв'язок спостерігався із ГГТ ($r=+0,28$; $p<0,05$) та IL-10 ($r=+0,30$; $p<0,05$), зв'язок середньої сили – із холевою кислотою міхурової порції жовчі ($r=+0,64$; $p<0,05$) (табл. 4.21).

Таблиця 4.21 – Достовірні кореляції між САР та показниками жовчі і крові

Показники крові	Значення кореляції із САР	
	тромбоцити	$r=+0,40$
	ГГТП	$r=+0,28$
	IL-10	$r=+0,30$
Показники жовчі	холева кислота (порція В)	$r=+0,64$
	білок (порція С)	$r=-0,85$

Єдина негативна тісна кореляція спостерігалась між САР та вмістом білка печінкової порції жовчі ($r=-0,85$; $p<0,05$). Можливо останнє свідчить про зниження екскреторної функції печінки із зростанням в гепатоцитах жирових включень.

Таким чином, у дітей 1 групи спостерігається достовірне збільшення об'єму ЖМ, значно частіше порівняно з іншими групами, виявляються ознаки біліарного сладжу (76,9%), що супроводжується значущим зниженням кон'югованих з таурином та гліцином фракцій ЖК в міхуровій жовчі. Гінофункція ЖМ асоціюється зі зростанням жорсткості печінки та показника САР та негативно корелює з вмістом кон'югованих з таурином та гліцином фракцій ЖК.

4.3 Стан васкулярного ризику у дітей з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в залежності від клінічної форми захворювання

Порівняльний аналіз кількісних показників, що характеризують локальну жорсткість судинної стінки загальних сонних артерій, продемонстрував зростання швидкості розповсюдження нульової хвилі (PWV), а також модуля еластичності (ЕМ) у дітей з надмірною вагою та ожирінням (1, 2, 3 групи) з суттєвою значущістю відмінностей цих показників у хворих з простим стеатозом при міжгруповому порівнянні (табл. 4.22).

Таблиця 4.22 – Характеристика пружно-еластичних властивостей судинної стінки загальної сонної артерії пацієнтів досліджуваних груп, $M \pm m$

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Товщина КІМ лівої ЗСА, мм	0,50±0,001*#	0,49±0,001	0,48±0,002	0,45±0,003
Товщина КІМ правої ЗСА, мм	0,51±0,001*#	0,49±0,001	0,48±0,002	0,47±0,001
D _{min} , мм	6,16±0,20	6,59±0,21#	6,001±0,17	5,74±0,16
delta D, мм	0,90±0,040	0,79±0,04	0,80±0,03	0,93±0,10
CAS	1,77±0,15	1,62±0,10	1,47±0,08	1,67±0,20
CC, мм ² /кПа	0,13±0,01	0,15±0,02	0,14±0,01	0,16±0,01
SI	3,41±0,19#	3,73±0,20#	2,89±0,21	2,93±0,32
ЕМ, кПа	40,37±2,42	49,14±2,81#	44,24±2,36	38,52±2,29
PWV, м/с	4,14±0,12	4,64±0,13#	4,38±0,11	4,05±0,23
AI, %	20,54±4,40	10,61±2,93	12,90±3,22	16,19±6,30

Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.

Діти з МАЖХП відрізнялись від контрольної групи достовірним збільшенням індексу жорсткості (SI) судинної стінки. Показники, що характеризують пружність та розтяжність стінки судини (delta D, CAS, CC) пацієнтів з МАЖХП практично не відрізнялись або відрізнялись незначно від аналогічних показників групи контролю. Максимальний показник товщини КІМ склав $(0,51 \pm 0,001)$ мм й був найбільшим у дітей з МАСТ (1 група), що суттєво відрізняло цих хворих від контрольної групи та дітей з надмірною вагою без стеатозу (рис.4.15).

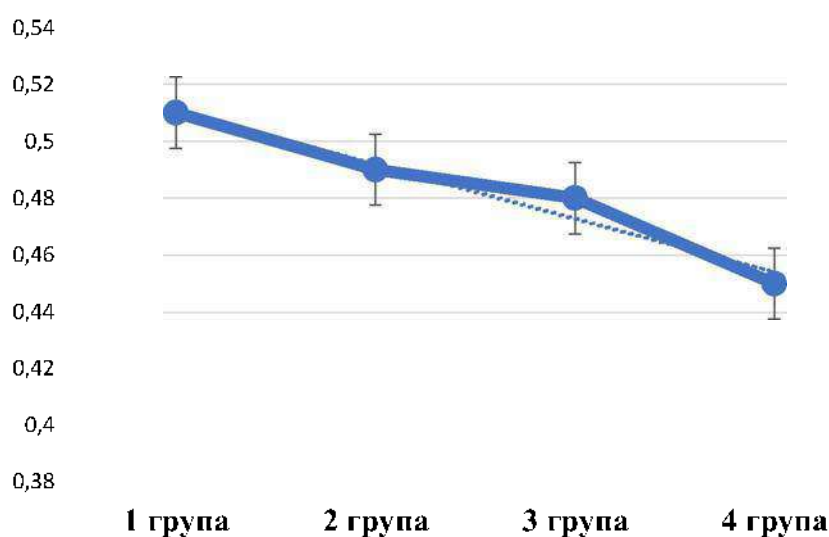


Рисунок 4.15 – Порівняльна характеристика середніх значень КІМ досліджуваних груп

Результати кореляційного аналізу асоціації показника КІМ з антропометричними та метаболічними параметрами в 1 групі пацієнтів наведені в таблиці 4.23. Виявлений значущий прямий кореляційний зв'язок КІМ з ІМТ ($r=+0,58$; $p=0,001$), обводом талії ($r=+0,60$; $p=0,0007$), рівнем інсуліну ($r=+0,64$; $p=0,0003$) та НОМА-ІР ($r=+0,40$; $p=0,025$).

Таблиця 4.23 – Кореляційні зв'язки КІМ у дітей з МАСГ

Показник	Коефіцієнт (r)	Значущість (p)
ІМТ	+0,58	0,01
Обвод талії	+0,60	0,01
Обвод стегна	+0,30	0,07
ОТ/ОС	-0,10	0,32
ФЛ	-0,24	0,12
Загальний ХС	-0,09	0,33
ТГ	-0,03	0,45
ЛПВГ	0,05	0,41
ЛПНГ	-0,12	0,29
ЛПДНГ	-0,03	0,44
КА	-0,02	0,47
Інсулін	+0,64	0,01
НОМА-ІР	+0,40	0,03

В мультиваріантичному регресійному аналізі з'ясовано, що рівень інсуліну ($\beta=0,00014$; $p=0,00767$) та обвод талії ($\beta=0,00024$; $p=0,01623$) є значущими предикторами показника КІМ (табл. 4.24).

Таблиця 4.24 – Мультиваріантна регресійна модель впливу на показник КІМ

Показник	β	95% довірчий інтервал	p
Інсулін	0,00014	0,000042-0,000248	0,00767
Обвод талії	0,00024	0,000049-0,000432	0,01623

Отже, за даними нашого дослідження пацієнти з МАЖХП характеризувались підвищенням значення КІМ, але достовірність відмінностей спостерігалась лише у дітей з МАСГ. У нашому дослідженні

виявлений значущий кореляційний зв'язок показника КІМ з антропометричними параметрами, що характеризують наявність ожиріння (ІМТ) та тип розподілу жирової тканини (ОТ), а також параметрами інсулінорезистентності. Значущими предикторами товщини КІМ за даними регресійної моделі нашого дослідження стали рівень інсуліну та показник обводу талії.

Таким чином, встановлено, що основні структурні зміни паренхіми печінки у дітей з МАЖХП відбуваються за рахунок збільшення розмірів правої та лівої часток печінки, підвищення ехогенності паренхіми, що супроводжується зміною зернистості тканини, погіршенням візуалізації печінкових вен, феноменом ДЗУ та зростанням жорстко-еластичних властивостей паренхіми, які, в свою чергу, позитивно корелюють з жировим індексом. Зміни структури ПЗ у дітей з МАЖХП спостерігаються частіше, ніж в групі контролю, ехогенність паренхіми ПЗ підвищується зі збільшенням ваги тіла та з прогресуванням стеатозу печінки.

З'ясовано, що жорсткість печінки у пацієнтів з МАЖХП є вищою, ніж у дітей з ожирінням ($p < 0,05$), з максимальними значеннями в групі з МАСГ ($4,7 \pm 1,0$) кПа. У дітей з МАСГ частота виявлення фібротичних змін печінки різного ступеню склала 12,9% проти 6% у дітей з простим стеатозом ($p < 0,05$), частота важких ступенів стеатозу (S3 - 29%) також була вищою ($p < 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки між жорсткістю печінки, концентраціями жовчних кислот, та показниками ліпідного спектру свідчать про можливість регуляції жовчнокислотного складу з метою попередження прогресування структурних змін печінки.

У дітей з МАСГ спостерігається достовірно збільшення об'єму ЖМ, зростає частота виявлення біліарного складу (76,9%), що супроводжується значущим зниженням кон'югованих з таурином та гліцином фракцій ЖК в міхуровій жовчі. Гіпофункція ЖМ асоціюється з зростанням жорсткості печінки та показника САР та негативно корелює з вмістом кон'югованих з таурином та гліцином фракцій ЖК.

За даними нашого дослідження пацієнти з МАСГ характеризувались достовірним підвищенням значення КІМ ($p < 0,05$). Виявлено значущий кореляційний зв'язок показника КІМ з антропометричними параметрами, що характеризують наявність ожиріння (ІМТ) та тип розподілу жирової тканини (ОТ), а також параметрами інсулінорезистентності. Значущими предикторами товщини КІМ за даними регресійної моделі нашого дослідження стали рівень інсуліну та показник обводу талії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [11, 13, 16, 18, 25, 27, 31, 34, 39, 52].

РОЗДІЛ 5

АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЕННЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АПОПТОЗУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ НЕЧІНКИ У ДІТЕЙ

Залежність вмісту цитокінів від ступеню пошкодження печінки. У дітей з ожирінням (1-3 групи) спостерігались достовірно вищі концентрації циркулюючих прозапальних цитокінів IL-6 та TNF α порівняно з групою контролю, причому їх рівні у дітей із МАСГ були максимальними, але відмінності між показниками дітей з МАСГ (1 група), простим стеатозом (2 група) та ожирінням (3 група) не були значущими (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Залежність рівнів цитокінів від ступеню ушкодження печінки, Me (Q25; Q75)

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
IL-6, пг/мл	3,61 (0,11; 5,02)*	2,73 (0,35; 4,45)*	2,32 (0,67; 4,91)*	1,01 (0,20; 1,11)
IL-10, пг/мл	2,42 (0,61; 7,52)*#	2,52 (0,73; 8,95)*#	4,82 (1,88; 10,93)*	8,72 (5,45; 11,44)
TNF α , нг/мл	1,51 (0,22; 1,92)*	1,15 (0,25; 3,2)*	1,21 (0,32; 3,65)*	0,21 (0,12; 0,28)
TNF- α / IL-10	0,61 (0,33; 3,16)*#	0,51 (0,19; 1,03)*	0,44 (0,09; 0,85)*	0,02 (0,01; 0,11)

Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.

Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою.

Медіани рівнів IL-6 та TNF α у хворих 1 групи перевищували в 3,6 рази ($p < 0,05$) та в 7,5 рази ($p < 0,05$), відповідно, у хворих 2 групи - в 2,7 рази

($p < 0,05$) та в 5,8 рази, ($p < 0,05$), відповідно, у хворих 3 групи - в 2,3 рази ($p < 0,05$) та в 6,0 разів ($p < 0,05$), відповідно, показники контрольної групи. Медіани рівнів протизапального цитокіну IL-10 були достовірно нижчими у хворих з ожирінням (1-3 групи) порівняно з контрольною групою. Ступінь зниження IL-10 була максимальною в 1 групі, де медіана його рівня була в 2,0 рази ($p < 0,05$) та 3,6 рази ($p < 0,05$) нижчою, ніж у хворих 3 та 4 групи, відповідно. Співвідношення $TNF\alpha/IL-10$ також було достовірно вищим у хворих 1-3 груп: цей показник перевищував значення контрольної групи у дітей 1 групи в 29,0 разів ($p < 0,05$), у дітей 2 групи – в 25,7 рази ($p < 0,05$), у дітей 3 групи – в 21,0 рази ($p < 0,05$). Крім того, рівень $TNF-\alpha/IL-10$ у дітей 1 групи був достовірно вищим, ніж у дітей 3 групи.

Таким чином, діти з простим стеатозом (2 група) та МАСГ відрізнялись від дітей з ожирінням (3 група) достовірним зниженням IL-10 ($p < 0,05$), в той же час діти з МАСГ мали достовірні відмінності за співвідношенням $TNF-\alpha/IL-10$ ($p < 0,05$).

Характеристика кореляційних зв'язків циркулюючих цитокінів у дітей з МАЖХП. Рівень IL-6 у дітей з МАЖХП продемонстрував присутність прямого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили з рівнем інсуліну ($r = 0,432$; $p < 0,05$), індексом НОМА-IR ($r = +0,42$; $p < 0,01$), ІМТ ($r = +0,37$; $p < 0,05$), $TNF\alpha$ – з рівнем інсуліну ($r = +0,53$; $p < 0,05$), індексом НОМА-IR ($r = +0,52$; $p < 0,01$), з обводом талії ($r = +0,47$; $p = 0,01$), співвідношення $TNF\alpha/IL-10$ – з ІМТ ($r = +0,33$; $p < 0,05$), обводом талії ($r = +0,38$; $p = 0,03$) та обводом стегна ($r = +0,33$; $p = 0,03$). Рівень IL-10 виявив негативну кореляційну залежність з ступенем стеатозу печінки ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

Залежність показників вуглеводного обміну від ступеню ушкодження печінки. Діти з ожирінням (1-3 групи) продемонстрували статистично значущі відмінності середніх рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR порівняно з контрольною групою, крім того, діти 1 та 2 груп значуще відрізнялись за цими показниками від дітей з ожирінням без стеатозу (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Залежність показників вуглеводного обміну від ступеню ушкодження печінки, Me (Q25;Q75)

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
Інсулін, мкОД/мл	27,91 (22,61;36,41)*#	24,81 (15,32; 35,33)*#	19,01 (13,35;28,82)*	12,32 (8,52; 14,85)
Глюкоза, ммоль/л	5,01 (4,72; 5,23)*#	4,82 (4,52; 5,23)	4,62 (4,22; 5,24)	4,62 (4,33; 4,82)
НОМА- IR	6,22 (5,23; 8,52)*#	5,32 (3,05; 7,72)*#	4,01 (2,72;5,98)*	2,02 (1,62; 2,54)
Примітка 1. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою. Примітка 2. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою.				

У хворих 1 групи виявлено збільшення медіани рівня інсуліну в 2,3 рази, ($p<0,05$), індексу НОМА-IR в 2,6 рази ($p<0,05$) відносно показників контрольної групи, в 1,5 рази ($p<0,05$) та в 1,6 рази ($p<0,05$), відповідно, відносно показників 3 групи. У дітей 2 групи медіана концентрації інсуліну збільшувалась в 1,3 рази ($p<0,05$) та в 2,0 рази ($p<0,05$) порівняно з показниками 3 та 4 групи, відповідно. Індекс НОМА-IR в 2 групі також був підвищений в 1,4 рази ($p<0,05$) та в 2,2 рази ($p<0,05$) порівняно з їх рівнем у 3 та 4 групі, відповідно.

Характеристика кореляційних зв'язків показнику НОМА-IR у дітей з МАЖХП. У дітей з МАЖХП показник ПОМА-IR продемонстрував присутність прямого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили з антропометричними параметрами, що характеризують ступінь ожиріння та тип розподілу жирової тканини: з ІМТ ($r=+0,44$; $p=0,01$) та обводом талії ($r=+0,33$; $p=0,03$), відповідно (табл. 5.3). Крім того, виявлена кореляція НОМА-IR з сонографічними параметрами кількісного оцінювання стеатозу - CAP ($r=+0,36$; $p=0,01$), ступенем стеатозу печінки ($r=+0,44$; $p<0,05$).

Таблиця 5.3 – Кореляційні зв'язки НОМА-IR

Показник	ІМТ	ОТ	САР	Ступінь стеатозу	p
НОМА-IR	$r=+0,44$	$r=+0,33$	$r=+0,36$	$r=+0,44$	$p<0,05$
Примітка. p – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.					

Отже, надмірний розвиток жирової тканини у дітей з ожирінням без МАЖХП супроводжується формуванням прозапального патерну цитокінового профілю, певною мірою «компенсованого» зростанням протизапального IL-10, у сполученні з ознаками інсулінорезистентності. Поява ектопічних осередків жирової тканини у вигляді МАЖХП, прогресування ступеню стеатозу та ушкодження гепатоцитів призводить до зростання активності запалення та рівня інсулінорезистентності, сягаючи максимуму при МАСГ. Сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α / IL-10, НОМА-IR демонструють позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем ожиріння, типом розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки та показником САР.

Залежність вмісту цитокератину-18 від ступеня пошкодження печінки. Вміст СК18 в сироватці крові хворих 1 групи достовірно перевищував показники 2, 3 та 4 груп (в 1,6 рази, в 2,0 рази, в 1,6 рази, відповідно, $p<0,05$) (табл. 5.4, рис. 5.1).

Таблиця 5.4 – Залежність вмісту СК-18 від ступеню ушкодження печінки, Me (Q25; Q75)

Показник од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
СК18, U/l	115,75 (91,6; 176,8)*#	49,9 (24,3; 94,6)	43,3 (40,5; 70,4)	59,2 (57,6; 63,7)
Примітка 1. – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою.				
Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою.				
Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

У дітей з МАСГ виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем СК18 та ступенем фіброзу печінки ($r=+0,39$; $p<0,05$), ступенем стеатозу печінки ($r=+0,78$; $p<0,001$), рівнем інсуліну ($r=+0,28$; $p<0,05$).

Залежність МАСК-3 від ступеня пошкодження печінки. Представники 1 групи мали достовірно вищі середні значення індексу МАСК-3 порівняно з 2, 3 та 4 групами ($p<0,05$) (табл. 5.5, рис. 5.2).

Таблиця 5.5 – Залежність рівнів МАСК-3 від ступеня пошкодження печінки, Me (Q25; Q75)

Показник	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
МАСК-3	0,18 (0,08; 0,27)	0,02 (0,01; 0,04)	0,03 (0,02; 0,05)	0,01 (0,01; 0,01)
Примітка 1. – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 2 групою. Примітка 2. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 3. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою				

Таким чином, середній рівень СК18 у дітей з МАСГ підвищувався в 1,6 рази ($p<0,05$) порівняно з показниками дітей контрольної групи. Медіана СК18 хворих з МАСГ в 1,6 рази ($p<0,05$) та 2,0 рази ($p<0,05$) перевищувала показники 2 та 3 груп, відповідно. При порівнянні середніх значень розрахункового індексу МАСК-3 виявлено достовірне підвищення цього показника в дітей з МАСГ порівняно з іншими групами ($p<0,05$).

Отже, результати нашого дослідження свідчать, що достовірне зростання вмісту СК18 ($p<0,05$) є характерною ознакою пацієнтів з МАСГ. Рівні СК18 демонструють позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем фіброзу та стеатозу печінки, а також параметрами метаболічного профілю

(рівнем інсуліну). Діти з МАСГ відрізняються достовірним підвищенням комбінованого розрахункового індексу МАСК-3 ($p<0,05$).

Таким чином, проведене нами дослідження механізмів запалення та інсулінорезистентності при МАЖХП у дітей продемонструвало, що експансія жирової тканини з розвитком її ектопічних осередків супроводжується формуванням «прозапального» наттерну цитокінового профілю з суттєвим зростанням активності продукції IL-6 та TNF α ($p<0,05$) і зниженням продукції IL-10 ($p<0,05$). Встановлено, що діти з МАСГ відрізняються від дітей з ожирінням достовірним підвищенням TNF α / IL-10 ($p<0,05$). Виявлено, що елевация прозапальних цитокінів у дітей з МАЖХП супроводжується достовірним підвищенням середніх рівнів інсуліну та НОМА-IR ($p<0,05$). З'ясовано, що сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α / IL-10, НОМА-IR демонструють позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем ожиріння, типом розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки та показником САР ($p<0,05$).

Дослідження механізмів апонтозу при МАЖХП у дітей продемонструвало значуще підвищення вмісту сироваткового маркеру апоптотичної загибелі гепатоцитів – СК18 у дітей з МАСГ ($p<0,05$). Виявлено достовірне зростання комбінованого з СК18 розрахункового маркеру МАСК-3 у дітей з МАСГ ($p<0,05$). Підтверджено наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем СК18 та ступенем фіброзу печінки ($r=+0,39$; $p<0,05$), ступенем стеатозу печінки ($r=+0,78$; $p<0,001$), рівнем інсуліну ($r=+0,28$; $p<0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [3, 6, 8, 17, 22, 23, 26, 28, 29, 36].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ГЕПЕТИЧНИХ ТА ЕПІГЕПЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ

6.1 Роль генетичної варіабельності FXR- та TLR-сигналіngu у формуванні та прогресуванні метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

6.1.1 Вивчення впливу SNV Asp299Gly (rs4986790) гену TLR4 на ймовірність розвитку та перебіг метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей

Для дослідження впливу генетичної варіабельності *TLR4* діти з МАЖХП та діти з ожирінням без стеатозу були розподілені на 2 підгрупи: діти з нормальним варіантом Asp299Asp та діти з SNP Asp299Gly (rs4986790) гену *TLR4* у гетерозиготному стані. Групи не мали значущих відмінностей за віковим та статевим розподілом.

За результатами молекулярно-генетичного дослідження загальна частота виявлення носійства SNV Asp299Gly (rs4986790) гену *TLR4* у гетерозиготному стані в обстежених дітей склала 15,8% (табл. 6.1). Частота зустрічаємості SNV Asp299Gly (rs4986790) гену *TLR4* у дітей з МАЖХП склала 20,0%, у дітей без стеатозу печінки – 11,1% ($p>0,05$). Гомозиготне носійство SNV Asp299Gly (rs4986790) гену *TLR4* не виявлено в жодного з обстежених пацієнтів.

Розподіл генотипів SNV rs4986790 гена *TLR4* серед обстежених пацієнтів, ($n=76$) наведено у табл. 6.1.

Таблиця 6.1 – Розподіл генотипів SNV rs4986790 гена *TLR4* серед обстежених пацієнтів, (n=76)

Генотип	МАЖХП (n=40)		Ожиріння (n=36)		Загалом (n=76)		p
	n	%	n	%	n	%	
AA	32	80,0	32	88,9	64	84,2	0,5
AG	8	20,0	4	11,1	12	15,8	0,3

За частотою виявлення нормального (299Asp) та мутантного (299Gly) алелів діти з МАЖХП достовірно не відрізнялись від групи порівняння: серед дітей з МАЖХП алель 299Asp зустрічався з частотою 90,0%, алель 299Gly – 10,0%, в групі порівняння частота виявлення мутантного алелю 299Gly складала 5,6%, нормального алелю 299Asp - 94,4% ($p>0,05$) (рис. 5.1).

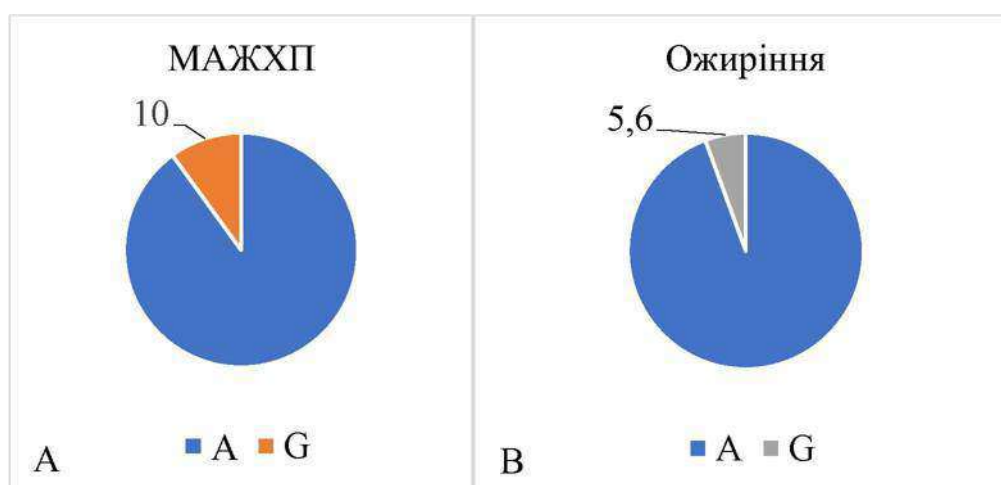


Рисунок 6.1 – Частота виявлення алелів 299Asp та 299Gly гену *TLR4* у дітей з МАЖХП (А) та ожирінням (В), %

Не знайдено значущих відмінностей показників жорсткості печінки між носіями AA- та AG-генотипів SNV rs4986790 гену *TLR4* хворих з МАЖХП, але жорсткість печінки у дітей з МАЖХП була вищою, ніж у дітей без стеатозу незалежно від генотипу хворого ($p>0,05$) (рис. 6.2).

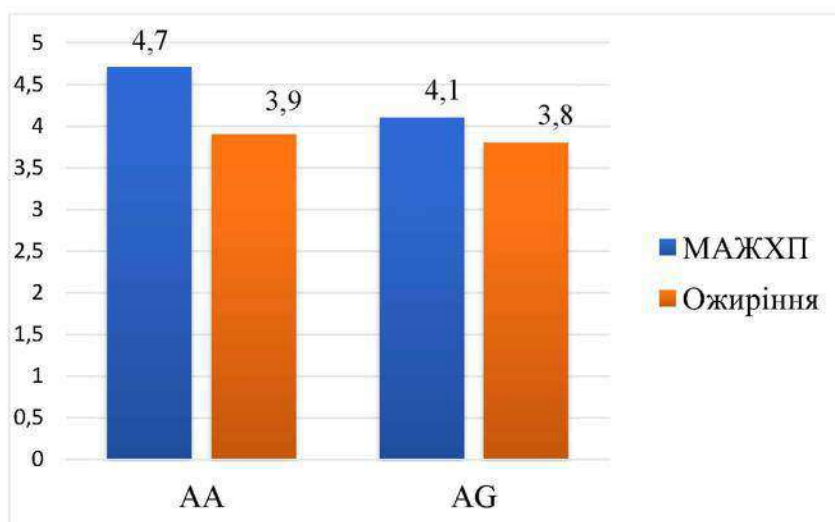


Рисунок 6.2 – Характеристика жорсткості печінки в залежності від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, кПа

Виявлені значущі відмінності між дітьми з МАЖХП та дітьми з ожирінням при порівнянні середніх значень САР, що характеризують ступінь жирової інфільтрації печінки, але відмінності між підгрупами з різними генотипами *TLR4* не були значущими (рис. 6.3).

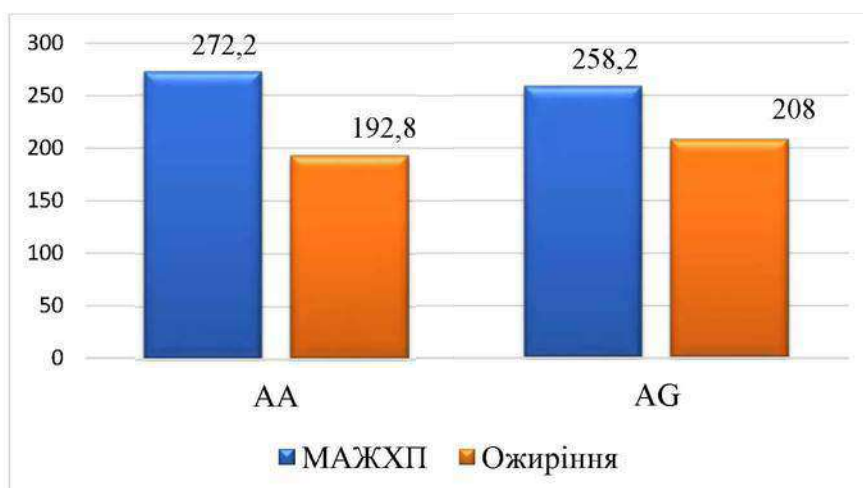


Рисунок 6.3 – Характеристика ступеня жирової інфільтрації печінки за показником САР в залежності від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, дБ/м

Порівняльна характеристика середніх значень рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів сироватки крові обстежених пацієнтів в залежності від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4* представлені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2 – Залежність цитокінового профілю обстежених дітей від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR*, Me (Q25;Q75)

Показник, од. виміру	МАЗХП (n=40)		Ожиріння (n=36)	
	AA (n=32)	AG (n=8)	AA (n=32)	AG (n=4)
IL-6, пг/мл	0,6 (1,18; 4,4)*	0,3 (0,23; 1,73)	1,1 (0,43; 2,2)*	0,1 (0,1; 0,1)
TNF α , пг/мл	0,5 (0,28; 2,23)*	0,15 (0,1; 0,28)	0,6 (0,2; 1,05)	0,15 (0,13; 0,18)
IL-10, нг/мл	1,35 (0,68; 2,55) [#]	4,05 (2,08; 5,28) [^]	4,85 (2,48; 10,5)*	2,95 (1,63; 4,28)
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – рівень значущості відмінностей порівняно з дітьми з ожирінням з AG-генотипом за критерієм Мана-Уїтні. Примітка 2. [#] – $p < 0,05$ – рівень значущості відмінностей порівняно з дітьми з ожирінням з AA-генотипом за критерієм Мана-Уїтні. Примітка 3. [^] – $p < 0,05$ – рівень значущості відмінностей порівняно з дітьми з МАЗХП з AA-генотипом за критерієм Мана-Уїтні.				

Відмінною особливістю хворих на МАЗХП з варіантом Asp299Gly був достовірно більш високий рівень вмісту IL-10 порівняно з хворими з варіантом Asp299Asp гену *TLR4*. В той же час у дітей з варіантом Asp299Asp без стеатозу нечінки спостерігався достовірно вищий рівень концентрації IL-6 ($p < 0,05$), порівняно з особами з поліморфним варіантом Asp299Gly гену *TLR4*. Був виявлений прямий позитивний кореляційний зв'язок помірної сили між варіантом Asp299Gly гену *TLR4* та рівнем IL-10 ($r = +0,46$; $p < 0,05$).

Слід відзначити, що діти, хворі на МАЗХП, незалежно від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4* відрізнялись від дітей без стеатозу достовірно вищими рівнями інсуліну та HOMA-IR. У дітей з варіантом Asp299Asp гену *TLR4*, хворих на МАЗХП, відзначалися вищі значення HOMA-IR порівняно з хворими з варіантом Asp299Gly гену *TLR4* ($p > 0,05$) (таблиця 6.3).

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем вмісту ІЛ-6 та інсуліном ($r=+0,40$; $p<0,01$), індексом НОМА-ІР ($r=+0,36$; $p<0,05$) у дітей, хворих на МАЖХП.

Таблиця 6.3 – Залежність показників вуглеводного обміну обстежених дітей від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, Me (Q25;Q75)

Показник, од. виміру	МАЖХП (n=40)		Ожиріння (n=36)	
	АА (n=32)	АГ (n=8)	АА (n=32)	АГ (n=4)
Інсулін, мкОД/мл	32,2 (24,2; 39,3)*	24,8 (17,2; 36,3)*	21,3 (14,8; 28,2)	19,4 (13,0; 28,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,12 (5,0; 5,4)	5,08 (4,8; 5,4)	5,0 (4,5; 5,3)	5,1 (4,7; 5,4)
НОМА-ІР	6,5 (4,2; 8,6)*	6,2 (3,8; 8,3)*	4,45 (3,1; 6,6)	4,1 (3,1; 6,6)
Примітка. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей порівняно з показниками дітей з ожирінням за критерієм Мана-Уїтні.				

Таким чином, перебіг МАЖХП у пацієнтів з Asp299Asp генотипом *TLR4* супроводжується виснаженням пула ІЛ-10 без значущих змін жорсткості паренхіми печінки. На відміну від пацієнтів з Asp299Asp генотипом, хворі на МАЖХП з Asp299Gly-генотипом характеризуються підвищеними рівнями ІЛ-10 відносно рівнів проанальних цитокінів.

Дослідження показників ліпідного обміну в групах дітей зі стеатозом печінки в залежності від поліморфізму гену *TLR4* виявило деякі особливості ліпідного спектру носіїв SNV rs4986790 гену *TLR4* (табл. 6.4).

У дітей з SNV rs4986790 гену *TLR4* були виявлені зміни вмісту окремих фракцій лінопротеїдів, а саме збільшення рівнів ФЛ та ЛПВГ. У дітей з МАЖХП носіїв SNV rs4986790 гену *TLR4* вміст ФЛ в сироватці крові збільшувався на 22% ($p<0,05$), порівняно з пацієнтами з АА-генотипом, а

вміст ЛПВГ в середньому зростав на 38%, порівняно з пацієнтами з АА-генотипом.

Таблиця 6.4 – Залежність показників ліпідного обміну обстежених дітей від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, $M \pm m$

Показник, од. виміру	МАЗХП (n=40)		Ожиріння (n=36)	
	АА (n=32)	АГ (n=8)	АА (n=32)	АГ (n=4)
ФЛ, ммоль/л	2,38±0,15	2,92±0,14*	2,36±0,25	2,56±0,09
ХС, ммоль/л	4,06±0,14	4,67±0,47	4,31±0,17	4,20±0,65
ТГ, ммоль/л	1,36±0,45	0,86±0,07	0,61±0,06	0,62±0,17
ЛПВГ	0,86±0,05	1,13±0,19*	0,83±0,06	1,15±0,06*
ЛППГ	2,75±0,12	2,91±0,35	2,92±0,16	3,05±0,61
ЛПДНГ	0,44±0,06	0,63±0,21	0,28±0,03	0,28±0,08
КА	3,67±0,87	4,05±0,24	3,12±0,28	3,90±0,61
Примітка. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками хворих в порівнянні з носіями генотипу АА.				

Значення КА пацієнтів обох груп достовірно не відрізнялись. Оскільки ФЛ і ЛПВГ виконують захисну функцію в організмі, зменшуючи ризик розвитку дисліпідемії і ступінь ушкодження печінки, слід зазначити, що у носіїв SNV *TLR4* Asp299Gly формується більш сприятливий ліпідний профіль.

Порівняльний аналіз продемонстрував достовірне зниження в порції В жовчі дітей з поліморфним варіантом генотипу *TLR4* вмісту білку, зниження рівня ХС вдвічі ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) і ХК в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з нормальним генотипом (табл. 6.5).

Залежність біохімічного складу порції В жовчі обстежених дітей від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, $M \pm m$ наведено у табл. нижче.

Таблиця 6.5 – Залежність біохімічного складу порції В жовчі обстежених дітей від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, M±m

Показник, од. виміру	МАЖХП (n=40)		Ожиріння (n=36)	
	AA (n=32)	AG (n=8)	AA (n=32)	AG (n=4)
Білірубін, моль/л	494,06±136,07	243,68±141,08	412,42±0,77	–
Білок, ммоль/л	5,14±0,61	2,23±0,45**	5,13±0,40	–
ХС, ммоль/л	1,69±0,22	0,90±0,04*	2,31±0,76	–
ГА, ммоль/л	0,79±0,20	1,03±0,80	0,80±0,26	–
ХК, ммоль/л	10,25±1,58	6,26±0,11*	12,72±2,75	–
ТХ, ммоль/л	0,83±0,42	0,48±0,04	2,08±0,66	–
ТДОХ, моль/л	2,55±0,57	1,75±0,16	2,52±0,45	–
ГХ, ммоль/л	3,54±0,56	1,66±0,06	2,66±0,60	–
ГДОХ, ммоль/л	3,23±0,78	2,26±0,04	3,37±0,67	–
Примітка 1. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм в порівнянні з дітьми з МАЖХП з AA-генотипом.				
Примітка 2. ** – $p<0,001$ – значущість відмінностей за U-критерієм в порівнянні з дітьми з МАЖХП з AA-генотипом.				

В порції С зберігалась подібна тенденція змін, а саме: зниження концентрації білку в 3,4 рази, ХС – в 1,3 рази (табл. 6.6). Отримані нами дані дають підставу припустити, що А-алель збільшує ризик розвитку дисліпідемій і порушень синтетичної функції печінки.

Таблиця 6.6 – Залежність біохімічного складу порції С жовчі обстежених дітей від генотипу SNV rs4986790 гену *TLR4*, M±m

Показник, од. виміру	МАЖХП (n=40)		Ожиріння (n=36)	
	AA (n=32)	AG (n=8)	AA (n=32)	AG (n=4)
1	2	3	4	5
Білірубін, моль/л	82,03±18,87	25,20±4,30	156,76±33,57	–
Білок, ммоль/л	4,08±0,54	1,18±0,61*	3,70±0,50	–
ХС, ммоль/л	0,60±0,04	0,46±0,00*	0,88±0,30	–

Продовження таблиці 6.6

1	2	3	4	5
ГА, ммоль/л	0,61±0,18	1,28±0,13*	0,33±0,19	—
ХК, ммоль/л	2,91±0,36	2,44±0,20	3,33±0,55	—
ТХ, ммоль/л	0,36±0,12	0,00±0,00	0,41±0,10	—
ТДОХ, моль/л	0,53±0,11	1,00±0,32	0,77±0,15	—
ГХ, ммоль/л	0,88±0,12	0,00±0,00	1,05±0,25	—
ГДОХ, ммоль/л	1,05±0,23	1,32±0,10	1,20±0,30	—
Примітка. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за U-критерієм в порівнянні з дітьми з МАЖХП з АА-генотипом.				

Таким чином, аналізуючи вплив SNV rs4986790 гену *TLR4* на ймовірність розвитку МАЖХП, слід зазначити, що мінливість гена *TLR4* в 299 позиції не має чіткого зв'язку з ймовірністю розвитку МАЖХП у дітей. Зміни цитокінового профілю у дітей з нормальним генотипом *TLR4* характеризуються достовірним зниженням протизапального цитокіну IL-10. Характер запального процесу при МАЖХП у дітей з SNV rs4986790 гену *TLR4* відрізняється підвищенням продукції протизапального цитокіну IL-10. Дисліпідемія, яка розвивається у дітей з SNV *TLR4* Asp299Gly, характеризується зростанням ліпопротеїнових фракцій, що виконують протективну функцію (ФЛ, ЛПВГ).

В цілому, враховуючи рівень поширеності SNV rs4986790 гену *TLR4* в дитячій популяції (15,8%) й особливості перебігу захворювання у хворих з АА-генотипом, носії АА-генотипу *TLR4* з МАЖХП вважаються здатними до більш сприятливого перебігу захворювання.

6.1.2 Вивчення взаємозв'язку наявності поліморфізму rs11110390(C/T) гену *NR1H4* з ймовірністю розвитку та перебігом метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей

Для дослідження асоціації SNV rs11110390 гена *NR1H4* з лабораторно-інструментальними даними був проведений внутрішньогруповий аналіз серед дітей з МАЖХП: за даними молекулярно-генетичного обстеження діти з МАЖХП розподілені на 3 підгрупи - діти з CC-генотипом, діти з СТ-генотипом, діти з ТТ-генотипом SNV rs11110390 гену *NR1H4*. Групу порівняння щодо поширеності поліморфного варіанту SNV rs11110390 гену *NR1H4* склали діти з ожирінням без МАЖХП.

За результатами молекулярно-генетичного обстеження SNV rs11110390 гена *NR1H4* у гетерозиготному стані (СТ) був виявлений у 51,3% всіх обстежених дітей, у гомозиготному (ТТ) – у 10,5% (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Характеристика розподілу алелів та генотипів SNV rs11110390 *NR1H4* в досліджуваних групах

SNP ID	Частота алелю							Частота генотипу						
	Групи	Загальна		МАЖХП		Ожиріння		Групи	Загальна		МАЖХП		Ожиріння	
rs11110390	Алель	п	%	п	%	п	%	Генотип	п	%	п	%	п	%
	С	97	63,8	47	58,8	50	62,4	СС	29	38,2	14	35,0	15	41,7
								СТ	39	51,3	19	47,5	20	55,6
	Т	55	36,2	33	41,2*	22	30,6	ТТ	8	10,5	7	17,5*	1	2,8
	Всього	152	100	80	100	72	100	Всього	76	100	40	100	36	100
Примітка.* – $p < 0,05$ – значущість відмінностей за точним критерієм Фішера порівняно з дітьми з ожирінням.														

У 35% дітей з МАЖХП спостерігалось носійство СС-генотипу *NR1H4*, у 47,5% дітей виявлений СТ-генотип *NR1H4*, у 17,5% - ТТ-генотип гена

NR1H4 (табл. 5.7). Частота виявлення поліморфного варіанту гену *NR1H4* у гомозиготному стані (ТТ) у дітей з МАЖХП достовірно відрізнялась від групи порівняння (17,5% проти 2,8%, $p < 0,05$). Частота виявлення мінорного (Т) алелю серед дітей з МАЖХП була достовірно вищою й склала 41,2 % (табл. 6.7).

Асоціація SNV rs11110390 NR1H4 зі змінами антропометричних параметрів

Дослідження асоціативного зв'язку генотипу *NR1H4* з антропометричними параметрами продемонструвало зростання середніх значень ІМТ та обводу талії у гетеро- та гомозиготних носіїв SNV rs11110390 *NR1H4*, але відмінності не були достовірними ($p > 0,05$) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8 – Антропометричні показники хворих на МАЖХП в залежності від генотипу rs11110390 *NR1H4*, $M \pm m$

Показники, од. виміру	Генотипи			p
	CC (n=14)	CT (n=19)	TT (n=7)	
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$23,8 \pm 3,9$	$24,9 \pm 4,3$	$26,3 \pm 3,3$	0,2
Обвод талії, см	$81,3 \pm 3,2$	$82,7 \pm 2,8$	$84,7 \pm 1,9$	0,4
Примітка. p – значущість відмінностей між показниками хворих з ТТ-генотипом та СС-генотипом.				

Асоціація SNV rs11110390 NR1H4 зі змінами біохімічних параметрів. При порівнянні середніх показників активності печінкових трансаміназ не було знайдено значущих відмінностей між підгрупами, але середні рівні γ -глутамілтранспентідази (ГГТ) були достовірно вищими у дітей-носіїв ТТ-генотипу *NR1H4* (рис. 6.4).

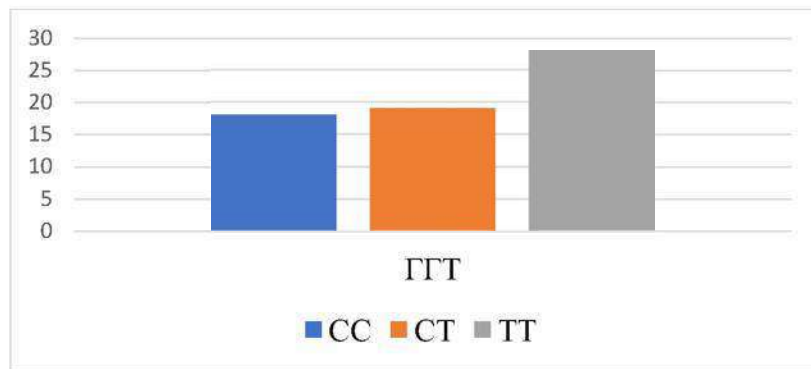


Рисунок 6.4 – Характеристика середніх рівнів ГГТ в залежності від генотипу rs11110390 *NR1H4*, U/l

Асоціація SNV rs11110390 NR1H4 зі структурними змінами печінки.
При порівнянні середніх значень показника жорсткості печінки в залежності від генотипу *NR1H4* встановлено, що діти з TT-генотипом характеризувались достовірно вищими середніми показниками жорсткості паренхіми печінки порівняно з пацієнтами з CC та CT-генотипами ($p < 0,05$) (рис. 6.5A).

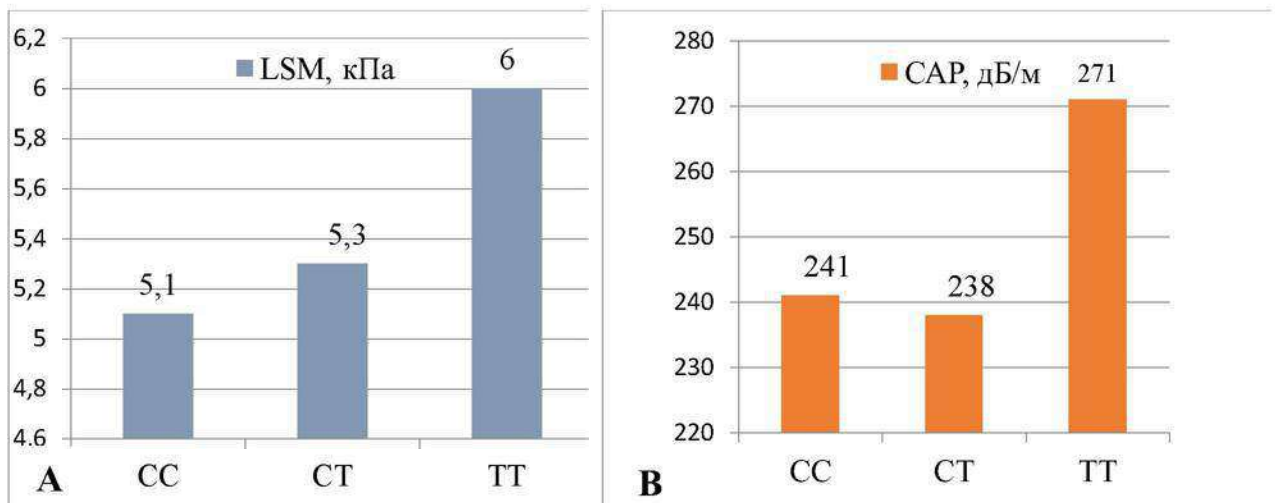


Рисунок 6.5 – Характеристика жорсткості, кПа (A) та еластичності, дБ/м (B) печінки в залежності від генотипу rs11110390 *NR1H4*

Пацієнти з TT-генотипом також відрізнялись від носіїв CT- та CC-генотипів вищими рівнями CAP, але відмінності між групами носили характер тенденції ($p = 0,1$) (рис. 6.5B).

Асоціація SNV rs11110390 NR1H4 зі змінами цитокінового профілю.
Порівняльна характеристика медіани рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів сироватки крові обстежених пацієнтів в залежності від генотипу *NR1H4* представлені у табл. 6.9.

Таблиця 6.9 – Залежність цитокінового профілю хворих на МАЖХП від генотипу rs11110390 *NR1H4*, Me (Q25; Q75)

Імунологічні показники, од. виміру	Генотип		
	CC (n=14)	CT (n=19)	TT (n=7)
IL6, пг/мл	0,9 (0,4; 1,3)	2,3* (0,3; 5,5)	2,1* (0,2; 4,3)
TNF α , нг/мл	0,7 (0,4; 1,1)	2,1* (0,4; 3,8)	1,1 (0,2; 2,0)
IL10, шг/мл	2,6 (1,1; 4,1)	4,7* (2,2; 7,3)	1,5* (0,1; 2,9)
TNF α / IL10	0,6 (0,1; 1,1)	0,6 (0,3; 0,8)	2,1* (0,7; 4,9)
Примітка.* – <0,05 – значущість відмінностей порівняно з дітьми з CC-генотипом.			

Пацієнти з СТ-генотипом поліморфного варіанту *NR1H4* на відміну від хворих з СС-генотипом характеризувались підвищенням рівнів прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6, але баланс цитокінів зберігався завдяки односпрямованому зростанню концентрації протизапального цитокіну IL-10. Пацієнти з ТТ-генотипом rs11110390 *NR1H4* відрізнялись від хворих з СС-генотипом rs11110390 *NR1H4* нижчим рівнем IL-10 ($p<0,05$) й зсувом балансу цитокінів у бік прозапальних (зростання TNF- α /IL-10, $p<0,05$).

Асоціація SNV rs11110390 NR1H4 зі змінами ліпідного профілю.
Дослідження показників ліпідного обміну в залежності від наявності поліморфізму гену *NR1H4* продемонструвало, що у дітей з ТТ-генотипом rs11110390 *NR1H4* спостерігалось зростання коефіцієнту атерогенності за рахунок зсуву балансу ЛПВГ/не-ЛПВГ у бік зменшення ЛПВГ, але відмінності не набули достатньої значущості (таб. 6.10).

Таблиця 6.10 – Залежність показників ліпідного обміну хворих на МАЖХП від генотипу rs11110390 *NR1H4*

Біохімічні показники, од. виміру	Генотип			p
	CC (n=14)	CT (n=19)	TT (n=7)	
ТАГ, ммоль/л	1,2 ± 0,8	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,2
ЛПВГ, ммоль/л	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,4
Не-ЛПВГ, ммоль/л	3,0 ± 0,3	2,5 ± 0,3	3,2 ± 0,2	0,9
ЛПДНГ, ммоль/л	0,9 ± 0,3	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,06
КА	3,5 ± 1,4	3,7 ± 1,4	3,9 ± 0,9	0,2
Примітка. p – значущість відмінностей між показниками хворих з TT-генотипом та CC-генотипом за U-критерієм.				

Асоціація SNV rs11110390 NR1H4 зі змінами біохімічного складу жовчі.
Порівняльний аналіз середніх значень концентрації фракцій жовчних кислот у пацієнтів в залежності від генотипу rs11110390 *NR1H4* продемонстрував значуще зростання концентрації ТХ та ТДОХ у жовчі В, а також ТХ у жовчі С (табл. 6.11).

Таблиця 6.11 – Залежність біохімічного складу жовчі дітей з МАЖХП від генотипу rs11110390 *NR1H4*

Біохімічні показники, од. виміру	Генотип			p
	CC (n=14)	CT (n=19)	TT (n=7)	
ТХ у жовчі В, ммоль/л	0,4 ± 0,1	0,9 ± 0,1	2,9 ± 0,1	<0,05
ТДОХ у жовчі В, ммоль/л	0,8 ± 0,2	1,4 ± 0,2	2,7 ± 0,3	<0,05
ТХ у жовчі С, ммоль/л	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,5 ± 0,1	<0,01
Примітка. p – значущість відмінностей між показниками хворих з TT-генотипом та CC-генотипом за U-критерієм.				

Таким чином, поліморфний варіант SNV rs11110390 *NR1H4* TT має зв'язок з підвищенням ймовірності розвитку МАЖХП у дітей. Зміни співвідношення фракцій жовчних кислот жовчі у пацієнтів з TT-генотипом характеризуються достовірним зростанням ТХ та ТДОХ у міхуровій та печіркової жовчі, що супроводжується достовірним зростанням ГГТ,

збільшенням жорсткості паренхіми печінки та ступеня жирової інфільтрації печінки (за показником CAP). Зміни цитокінового профілю у дітей з СТ-генотипом *NR1H4* характеризуються вищими рівнями прозапальних цитокінів – IL-6, TNF- α , але збереженням балансу запальної відповіді за рахунок компенсаторного зростання протизапального цитокіну IL-10, в той час як діти з ТТ-генотипом характеризуються зсувом балансу у бік прозапальних цитокінів за рахунок редукції рівня IL-10. В цілому, враховуючи рівень поширеності ТТ-генотипу SNV *NR1H4* в дитячій популяції (10,5%), особливості перебігу захворювання у хворих з поліморфним генотипом, слід вважати носіїв ТТ-генотипу здатними до розвитку несприятливого перебігу захворювання, що вимагає своєчасної корекції існуючих метаболічних розладів.

6.2 Роль епігенетичних факторів в механізмах розвитку та прогресування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки

Порівняльний аналіз відмінностей концентрації мікроРНК-122 в сприватці дітей досліджуваних груп продемонстрував наявність достовірного підвищення рівня циркулюючої miR-122 у дітей з ожирінням (3 група) на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$) та у хворих з простим стеатозом (2 група) та МАСГ (1 група) на відміну від дітей 3 групи ($p < 0,05$) (табл. 6.12).

Таблиця 6.12 – Залежність експресії miR-122 від ступеню ушкодження печінки, $M \pm m$

Показник, од. виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
miR-122, rel.unit	$0,59 \pm 0,30^{*}\#$	$0,53 \pm 0,10^{*}\#$	$0,26 \pm 0,10\#$	$0,03 \pm 0,01$
Примітка 1. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 3 групою. Примітка 2. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Мана-Уїтні порівняно з 4 групою.				

Аналіз кореляційних зв'язків вмісту miR-122 продемонстрував присутність позитивної асоціації з показниками розподілу жирової тканини (обвод талії, УЗ жировий індекс), рівнем ГГТ, параметрами еластичності (CAP) та жорсткості печінки (LSM), рівнями TNF α , IL-10, інсуліну, негативну кореляцію з анаеробним індексом, ЛПВГ та вмістом фекальної масляної кислоти (C4) (табл. 6.13).

Таблиця 6.13 – Кореляційні зв'язки вмісту miR-122 з клініко-лабораторними параметрами

Показник, од. виміру	Коефіцієнт кореляції	p
Обвод талії, см	+0,30	0,046
УЗ жировий індекс	+0,39	0,019
ГГТ, У/л	+0,32	0,018
CAP, дБ/м	+0,43	0,002
LSM печінки, кПа	+0,58	0,002
TNF α , ш/мл	+0,39	0,004
IL-10, нг/мл	+0,42	0,048
Інсулін, мкОд/мл	+0,28	0,045
ЛПВГ, ммоль/л	-0,29	0,033
Анаеробний індекс	-0,42	0,037
C4	-0,62	0,033
Примітка. p – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.		

Медіани рівнів циркулюючої lncRNA MEG3 в 1, 2, 3 та 4 групах склали 145,91 (24,31; 223,52), 123,45 (18,21; 201,12), 29,32 (5,94; 81,12), 2,41 (0,72; 3,91) умовних юнітів, відповідно. Медіани рівнів циркулюючої miR-421 в 1, 2, 3 та 4 групах склали 30,82 (5,21; 74,73), 27,04 (4,02; 69,03), 14,53 (6,73; 35,62), 1,94 (0,32; 3,64) умовних юнітів, відповідно. Рівні циркулюючих lncRNA MEG3 та miR-421 в досліджуваних групах змінювались в одному напрямку. Так, порівняльний аналіз вмісту циркулюючих lncRNA MEG3 та miR-421 продемонстрував наявність достовірного підвищення як lncRNA

MEG3, так і miR-421 у дітей з ожирінням (3 група) порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), а також у хворих з МАСГ (1 група) та простий стеатоз (2 група) порівняно з показниками дітей 3 групи ($p < 0,05$) (рис. 6.6).

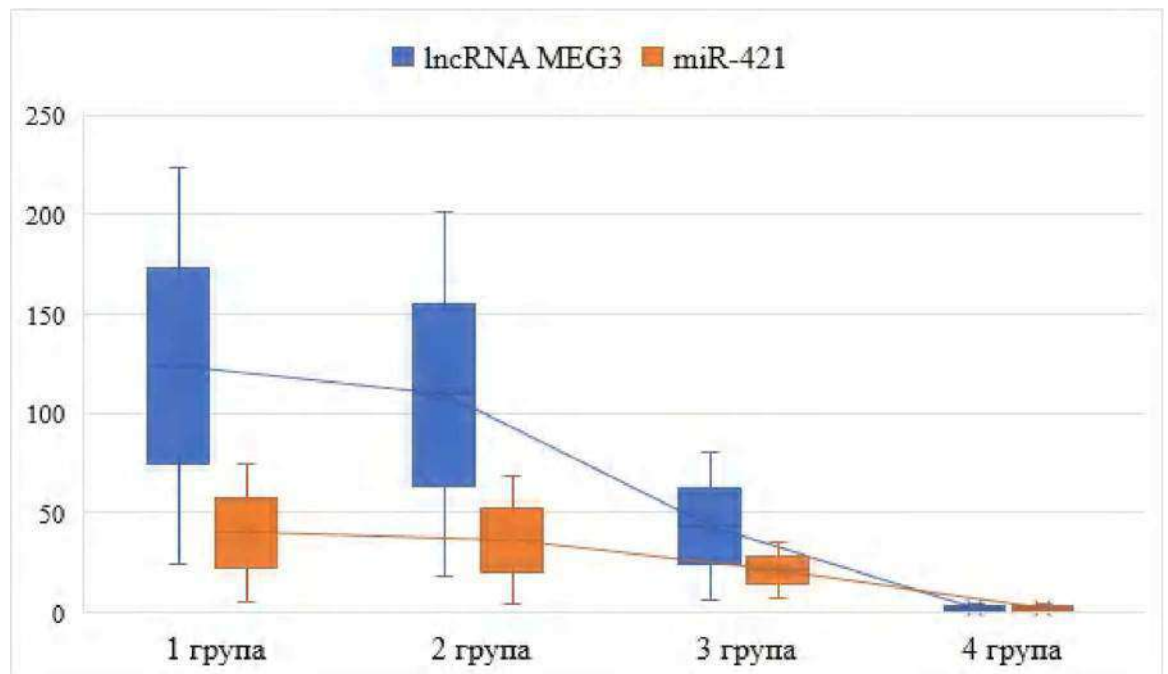


Рисунок 6.6 – Експресія трапскриптів lncRNA MEG3 та miR-421 в досліджуваних групах

Апаліз кореляційних зв'язків вмісту циркулюючих lncRNA MEG3 та miR-421 продемонстрував присутність позитивної асоціації середньої сили з показниками, що характеризують розподіл жирової тканини (обвод талії, жпровий індекс), ступенем ожиріння (ІМТ) (табл. 6.14), параметрами еластичності паренхіми печінки (CAP, КЗУ, жорсткість печінки), ступенем стеатозу підшлункової залози за даними УЗД (табл. 6.15). Виявлений позитивний кореляційний зв'язок вмісту miR-421 з рівнем TNF α , співвідношенням прозапальних та протизапальних цитокінів TNF α /IL10, негативний кореляційний зв'язок з вмістом ЛПВГ (табл. 6.16). Вміст циркулюючих lncRNA MEG3 та miR-421 продемонстрував тенденцію до позитивного кореляційного зв'язку з HOMA-IR ($p=0,12$; $p=0,11$, відповідно).

Таблиця 6.14 – Кореляційні зв'язки транскриптомних маркерів та антропометричних параметрів

Показник, од.виміру	lncRNA MEG3		miR-421	
	r	p	r	p
ІМТ, кг/м ²	+0,38	=0,01	+0,37	=0,01
Обвод талії, см	+0,39	=0,01	+0,37	=0,01
ЖІ	+0,31	=0,05	+0,33	=0,05
Примітка. p – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.				

Таблиця 6.15 – Кореляційні зв'язки транскриптомних маркерів та структурних змін печінки та ПЗ

Показник, од. виміру	lncRNA MEG3		miR-421	
	R	p	r	p
КЗУ ПЗ, дБ/см	+0,17	=0,40	+0,28	=0,16
Ступінь стеатозу ПЗ (УЗД)	+0,37	=0,02	+0,45	=0,01
LSM печінки, кПа	+0,53	=0,02	+0,44	=0,04
САР, дБ/м	+0,39	=0,01	+0,42	=0,01
КЗУ печінки, дБ/см	+0,39	=0,01	+0,42	=0,01
Примітка. p – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.				

Таблиця 6.16 – Кореляційні зв'язки транскриптомних, імунологічних та метаболічних маркерів

Показник, од. виміру	lncRNA MEG3		miR-421	
	r	P	r	p
ЛПВГ, ммоль/л	-0,17	=0,21	-0,32	=0,02
ІЛ10, мкмоль/л	-0,10	=0,50	+0,12	=0,91
TNF α , мкмоль/л	+0,23	=0,09	+0,42	=0,01
TNF α / ІЛ10	+0,1	=0,20	+0,38	=0,01
СК18, U/l	+0,05	=0,83	+0,16	=0,49
НОМА-ІР	+0,22	=0,12	+0,23	=0,11
Примітка. p – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.				

Отже, порівняльний аналіз вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 у сироватці крові дітей досліджуваних груп продемонстрував наявність достовірного підвищення lncRNA MEG3 і miR-421 у дітей з ожирінням порівняно з групою контролю ($p<0,05$), а також у хворих з МАЖХП незалежно від клінічної форми захворювання (1 та 2 групи) порівняно з показниками дітей 3 групи ($p<0,05$). Виявлена присутність позитивної асоціації середньої сили вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 з показниками, що характеризують розподіл жирової тканини, ступенем ожиріння, параметрами еластичності та жорсткості паренхіми печінки, ступенем стеатозу підшлункової залози. Вміст miR-421 позитивно корелював з рівнем $\text{TNF}\alpha$, співвідношенням прозапальних та протизапальних цитокінів, негативно - з вмістом ЛПВГ. Вміст циркулюючих lncRNA MEG3 та miR-421 продемонстрував тенденцію до позитивного кореляційного зв'язку з HOMA-IR.

Таким чином, результати дослідження впливу варіабельності TLR4- та FXR-сигналіну на ризик розвитку МАЖХП продемонструвало, що поширеність поліморфного варіанту Asp299Gly SNP rs4986790 *TLR4* в досліджуваній когорті склала 15,8%, поліморфного варіанту SNP rs11110390 *NR1H4* TT- 10,5%. Аналіз відмінностей частоти виявлення досліджуваних поліморфних варіантів серед дітей з МАЖХП та ожирінням без стеатозу дозволив встановити, що носійство AG-генотипу SNP rs4986790 *TLR4* не має чіткого зв'язку з ймовірністю розвитку захворювання, в той час як присутність TT-генотипу поліморфного варіанту SNP rs11110390 *NR1H4* підвищує ризик розвитку МАЖХП у дітей ($p<0,05$). Перебіг захворювання у дітей з AG-генотипом SNP rs4986790 гену *TLR4* супроводжується підвищенням вмісту IL-10 ($p<0,05$) та дисліпідемією зі зростанням концентрації ФЛ, ЛПВГ ($p<0,05$), що асоціюється з більш сприятливим метаболічним профілем. Характерними особливостями перебігу МАЖХП у дітей з TT-генотипом SNP rs11110390 *NR1H4* є зростання ТХ та ТДОХ у міхуровій та печінковій жовчі ($p<0,05$), що супроводжується зростанням ГГТ

($p < 0,05$), збільшенням жорсткості паренхіми печінки ($p < 0,05$), формуванням прозапального цитокінового профілю за рахунок редукції рівня IL-10 ($p < 0,05$), що дозволяє вважати дітей з TT-генотипом SNP rs11110390 *NR1H4* здатними до несприятливого перебігу захворювання.

Встаповлено, що рівень мікроРНК-122 продемонстрував достовірне підвищення в сироватці крові дітей з МАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням ($p < 0,05$). Виявлена позитивна асоціація вмісту miR-122 з показниками розподілу жирової тканини, рівнем ГГТ, параметрами еластичності та жорсткості печінки, рівнями TNF α , IL-10, інсуліну, негативну кореляцію з анаеробним індексом, ЛПВГ та вмістом фекальної масляної кислоти (C4).

Встаповлено, що вміст lncRNA MEG3 та miR-421 продемонстрував наявність достовірного підвищення у дітей з МАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням ($p < 0,05$). Виявлена присутність кореляційного зв'язку вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 з показниками, що характеризують розподіл жирової тканини, ступенем ожиріння, параметрами еластичності та жорсткості паренхіми печінки, ступенем стеатозу підшлункової залози, рівнями прозапальних та протизапальних цитокінів, ліпідним спектром, HOMA-IR. Значуща елевация вмісту транскриптомних маркерів у сироватці крові дітей, хворих на МАЖХП та ожиріння, міцний позитивний кореляційний зв'язок з ступенем жирової інфільтрації та жорсткості тканини печінки падають підстав для використання цих маркерів для діагностики та моніторингу перебігу МАЖХП у дітей.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [4, 5, 12, 24, 35, 42, 45, 46].

РОЗДІЛ 7

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ НЕІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ І АЛГОРИТМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАБОЛІЧНО- АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

7.1 Діагностична цінність неінвазивних маркерів метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, які не залежать від клінічної форми захворювання

В клінічній практиці першим кроком в діагностиці МАЖХП є виявлення підвищених рівнів печінкових трансаміназ та/або сонографічних ознак стеатозу при рутинному ультразвуковому дослідженні.

Діагностична цінність рівня АЛТ, отримана в нашому дослідженні мала достатню площу під ROC-кривою, але характеризувалась низьким рівнем чутливості (48,89%) при високому рівні специфічності (97,78%), отже непридатною для скринінгу (рис.7.1) (табл. 7.1).

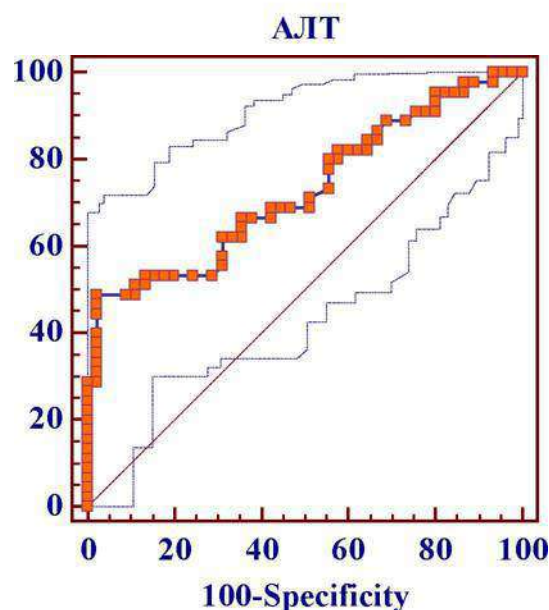


Рисунок 7.1 – ROC-крива АЛТ для діагностики МАЖХП

Таблиця 7.1 – Діагностична цінність АЛТ для діагностики МАЖХП

Показники, од. виміру	АЛТ
Порогове значення, U/l	>21,10
Чутливість, %	48,89
Специфічність, %	97,78
AUC	0,73
95% ДІ	0,62-0,82
p (AUC)	<0,0001
Позитивне прогностичне значення, %	95,70
Негативне прогностичне значення, %	65,70

УЗД на сьогодні також вважається недостатньо чутливим способом для визначення початкових стадій жирової інфільтрації печінки, тому не рекомендоване для скринінгу. Отже, через відсутність специфічних для МАЖХП клініко-лабораторних та інструментальних маркерів існує необхідність розробки та втілення цих маркерів для активного скринінгу в групах ризику, а саме серед дітей з надмірною вагою та ожирінням.

7.1.1 Діагностична цінність маркерів, що характеризують тип розподілу жирової тканини

Даними нашого дослідження підтверджено, що характерним для хворих з МАЖХП є абдомінальний тип ожиріння, тому оцінка характеру розподілу жирової тканини є необхідним компонентом діагностичного пошуку. Зазвичай, оцінка типу ожиріння відбувається шляхом антропометричних вимірів обводу талії, обводу стегон, розрахунку ОТ/ОС та співставлення с центильними значеннями відповідно віку та статі. Запропонований нами на підставі математичної обробки антропометричних показників антропометричний індекс (AI), який містить співставлення обводу талії, обводу стегон, значення 90 th обводу талії та віку дитини,

продemonстрував значущі відмінності у дітей з МАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу печінки. Для визначення порогового значення для діагностики МАЖХП проведений ROC-аналіз (рис. 7.2). За даними ROC-аналізу перевищення АІ значення 1,64 свідчить про наявність МАЖХП (чутливість – 82,1% , специфічність – 77,3%, AUC 0,736) (табл.7.2).

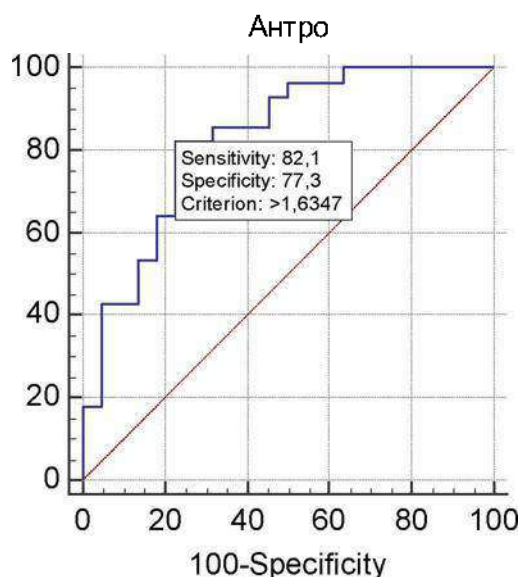


Рисунок 7.2 – ROC-крива АІ для діагностики МАЖХП

Таблиця 7.2 – Діагностична цінність АІ для діагностики МАЖХП

Показники, од. виміру	АІ
Порогове значення, УІ	1,64
Чутливість, %	82,10
Специфічність, %	77,30
AUC	0,74
95% ДІ	0,66-0,92
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	73,30
Негативне прогностичне значення, %	84,60

AI продемонстрував чіткий позитивний кореляційний зв'язок з показником CAP та жорсткістю парепхіми печінки (рис. 7.3, табл. 7.3)

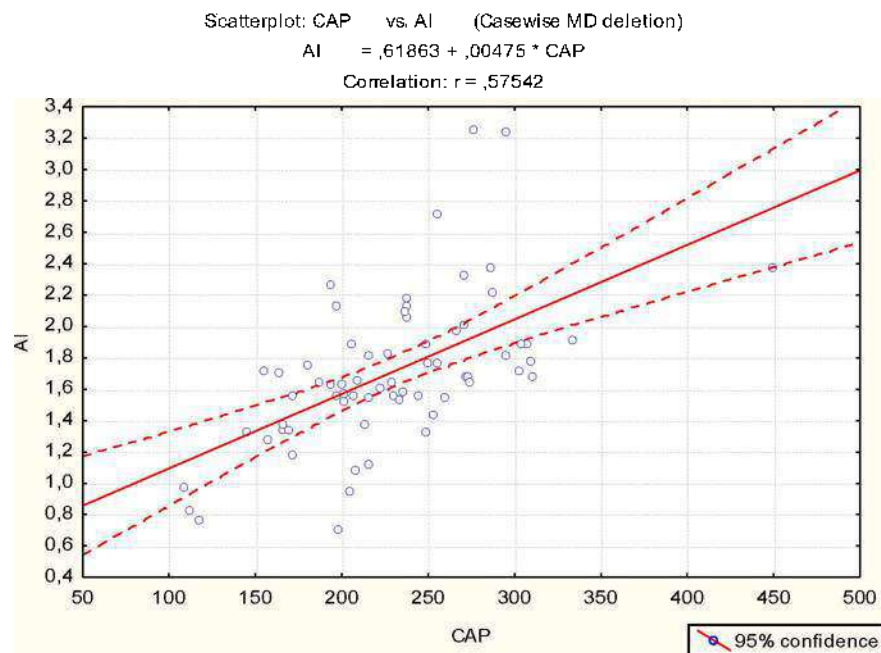


Рисунок 7.3 – Кореляція між показником CAP та AI

Таблиця 7.3 – Кореляційні зв'язки AI з даними транз'єнтної еластографії печінки

Показник	LSM, кПа	CAP, дБ/м ²	P
AI	+0,26	+0,58	p<0,05
Примітка. p – значущість відмінностей за критерієм Спірмена.			

Таким чином, AI, за допомогою виключно антропометричних параметрів, дозволяє удоскопалити ефективність діагностики МАЖХП, оскільки має кращі, ніж АЛТ, показники діагностичної цінності, й корелює з параметрами, що характеризують жорсткість (LSM) (<0,05) та ступінь жирової інфільтрації печінки (CAP) (<0,05), отже придатний для скринінгу на МАЖХП у дітей на першій ланці медичної допомоги.

Нами запропоновано спосіб УЗ-оцінки типу розподілу жирової тканини, який полягає в співставленні товщини підшкірного жиру та

надчеревного жиру й розрахунку жирового індексу черевної стінки. Порівняння показників ЖІ серед досліджуваних груп виявило достовірні відмінності пацієнтів з МАЖХП (1-2 групи) від дітей з ожирінням. ROC-аналіз дозволив визначити порогове значення ЖІ, що складає 0,35 й свідчить про наявність МАЖХП (чутливість -88,9%, специфічність – 85,0%, AUC 0,894) (рис.7.4, табл.7.4).

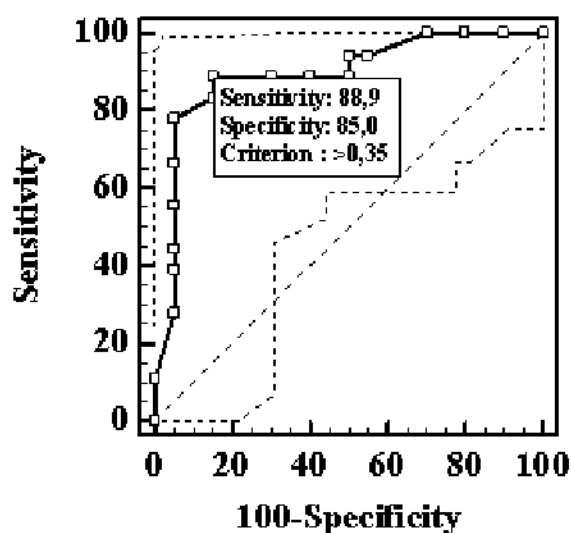


Рисунок 7.4 – ROC-крива ЖІ для діагностики МАЖХП

Таблиця 7.4 – Діагностична цінність ЖІ для діагностики МАЖХП

Показники, од. виміру	ЖІ
Порогове значення, U/I	0,35
Чутливість, %	88,90
Специфічність, %	85,0
AUC	0,89
95% ДІ	0,75-0,97
p (AUC)	<0,0001
Позитивне прогностичне значення, %	84,20
Негативне прогностичне значення, %	89,50

Таким чином, УЗ-оцінка розподілу жирової тканини з визначенням ЖІ має вищі, ніж АЛТ, показники діагностичної цінності, дозволяє підвищити ефективність діагностики й може бути придатною для скринінгу на МАЖХП у дітей на першій ланці медичної допомоги.

7.1.2 Діагностична цінність комбінованого розрахункового маркеру індексу стеатозу печінки

Запропонований нами для неінвазивної діагностики МАЖХП розрахунковий індекс стеатозу (ІС) печінки, що ґрунтується на математичному обчислюванні та співставленні антропометричних (ОТ, 90th ОТ), біохімічних показників (ГГТП, ЛПВГ) та віку дитини продемонстрував значущі відмінності у дітей з МАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу печінки ($p < 0,05$).

За даними ROC-аналізу визначено порогове значення ІС, яке складає 0,24 і свідчить про наявність МАЖХП (чутливість – 82,1% , специфічність – 88,5%, AUC 0,721) (рис. 7.5, табл. 7.5).

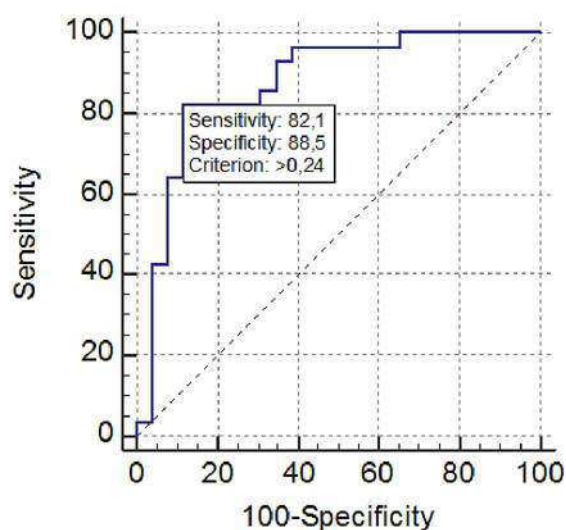


Рис.7.5 – ROC-крива показнику ІС для діагностики МАЖХП у дітей

Таблиця 7.5 – Діагностична цінність ІС для діагностики МАЖХП у дітей

Показники, од. виміру	ІС
Порогове значення, УІ	0,24
Чутливість, %	82,10
Специфічність, %	88,50
AUC	0,72
95% ДІ	0,66-0,92
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	84,30
Негативне прогностичне значення, %	86,80

ІС продемонстрував позитивний кореляційний зв'язок з параметрами, що характеризують жорсткість паренхіми печінки та ступінь жирової інфільтрації паренхіми печінки (табл. 7.6).

Таблиця 7.6 – Кореляційні зв'язки ІС з даними транз'єнтної еластографії печінки

Показник	Жорсткість печінки, кПа	SAP, дБ/м ²	P
ІС	+0,33	+0,57	<0,05

Таким чином, за результатами дослідження діагностичної цінності шляхом ROC-аналізу комбінований розрахунковий індекс стеатозу ІС характеризувався вищим, ніж у АЛТ, показником чутливості (82,10 % та 48,89 %, відповідно) щодо виявлення МАЖХП та достатньо високим рівнем специфічності (88,50%).

Ба більше, комбінований розрахунковий індекс стеатозу ІС продемонстрував значущий позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з параметрами, що характеризують ступінь жирової інфільтрації печінки (SAP) (<0,05), а також слабкої сили - з показником, що вимірює жорсткість паренхіми печінки (LSM) (<0,05).

Отже, розроблений нами комбінований розрахунковий індекс стеатозу (ІС) печінки, який ґрунтується на простому математичному обчислюванні та співставленні антропометричних (ОТ, 90th ОТ), біохімічних показників (ГГТП, ЛПВГ) та віку дитини продемонстрував придатність для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП в дитячій популяції і може бути використаний для скринінгу на МАЖХП у дітей на першій ланці медичної допомоги.

7.1.3 Діагностична цінність гепаторенального індексу

ГРІ ґрунтується на автоматичному обчисленні відмінностей ехогенності паренхіми печінки та нирок, що дозволяє виключити вплив суб'єктивності оператора. В нашому дослідженні ГРІ продемонстрував значущі відмінності у дітей з МАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу печінки ($p < 0,05$). За даними ROC-аналізу визначено порогове значення ГРІ для діагностики МАЖХП, що складає 1,27 і свідчить про МАЖХП у дітей з ожирінням (при чутливості 92,9%, специфічності 84,6%, $AUC = 0,901$ (95% ДІ 0,72-0,98), $p < 0,0001$)) (рис. 7.6, табл. 7.7).

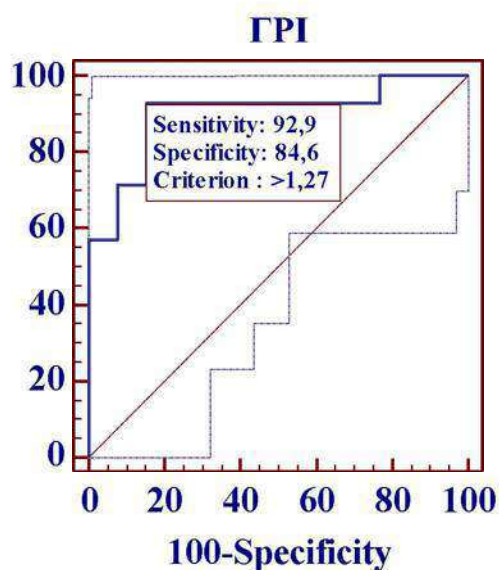


Рисунок 7.6 – ROC-крива показнику ГРІ

Таблиця 7.7 – Діагностична цінність ГРІ у виявленні МАЖХП у дітей

Показники, од. виміру	ГРІ
1	2
Порогове значення, УЛ	1,27
Чутливість, %	92,90
Специфічність, %	84,60
AUC	0,90
95% ДІ	0,72-0,98
p (AUC)	<0,0001
Позитивне прогностичне значення, %	82,00
Негативне прогностичне значення, %	94,00

Таким чином, ГРІ має відмінні показники діагностичної точності й придатний для скринінгу на МАЖХП.

7.1.4 Діагностична цінність miR-122

Враховуючи відсутність відмінностей рівнів циркулюючої miR-122 у дітей з різними клінічними формами МАЖХП був проведений ROC-аналіз з метою визначення порогового значення концентрації miR-122 для діагностики МАЖХП у дітей з ожирінням.

Граничне значення концентрації miR-122 для розмежування дітей з МАЖХП від дітей з ожирінням без стеатозу печінки склало 0,413 умовних юнітів, що з чутливістю 60%, специфічністю 89,1%, AUC 0,755 ($p < 0,05$) дозволить діагностувати МАЖХП у дітей з ожирінням (рис.7.7, табл.7.8). За отриманими нами даними, miR-122 має вищий показник чутливості, ніж АЛТ, для виявлення МАЖХП, отже є придатною для скринінгу на МАЖХП у дітей з ожирінням.

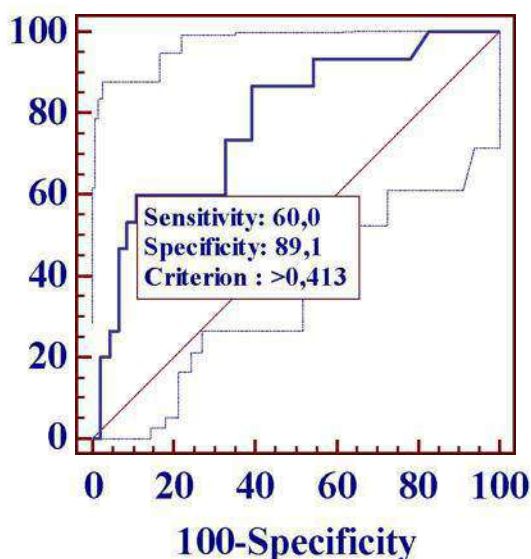


Рисунок 7.7 – ROC-крива рівня miR-122 у дітей для діагностики МАЖХП

Таблиця 7.8 – Діагностичні характеристики miR-122

Показники, од. виміру	miR-122
Порогове значення, U/l	>0,41
Чутливість, %	60,00
Специфічність, %	89,10
AUC	0,76
95% ДІ	0,56-0,95
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	80,50
Негативне прогностичне значення, %	74,70

Таким чином, неінвазивні розрахункові маркери (AI, IC), маркери УЗ-оцінювання розподілу жирової тканини (ЖІ) та змін ехогенності печінки (ГРІ), транскриптомні маркери (miR-122) мають високі показники діагностичної цінності й можуть бути використані для скринінгу на МАЖХП у дітей на етапах амбулаторної та неспеціалізованої шпитальної допомоги, не потребують вартісної апаратури, скорочують час обстеження й з високим рівнем чутливості і специфічності дозволяють виділити групу хворих, що

потребують обстеження в спеціалізованих медичних закладах для підтвердження діагнозу.

7.2 Діагностична цінність неінвазивних маркерів, що дозволяють диференціювати клінічну форму захворювання

7.2.1 Діагностична цінність стеатометрії та 2D-SWE печінки при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки

Середні значення КЗУ у пацієнтів з простим стеатозом та МАСГ, за даними нашого дослідження, не мали значущих відмінностей, а жорсткість печінки у дітей з МАСГ була значно вищою, ніж у дітей з простим стеатозом ($p < 0,05$). За допомогою ROC-аналізу показники стеатометрії та 2D-SWE печінки були співставлені з даними транзієнтної еластографії (Fibroscan®). Обрані порогові значення КЗУ для діагностики МАЖХП та жорсткості для діагностики МАСГ з оптимальними рівнями чутливості та специфічності (табл. 7.9).

Таблиця 7.9. – Діагностична цінність стеатометрії та 2D-SWE для діагностики простого стеатоза та МАСГ у дітей

Показники, од. виміру	Стеатоз	МАСГ
	КЗУ, дБ/см	2D-SWE, кПа
Порогове значення	2,03	5,28
Чутливість, %	83,30	84,60
Специфічність, %	62,90	77,10
AUC	0,79	0,91
95% ДІ	0,68-0,90	0,83-0,96
P (AUC)	<0,0001	<0,0001

Пороговий рівень КЗУ для діагностики будь-якого ступеня стеатозу склав 2,03 дБ/см. Чутливість порогового значення КЗУ (2,03 дБ/см) для діагностики МАЖХП склала 83,3%, специфічність – 62,9%, розрахований показник площі під ROC-кривою (AUC) дорівнював 0,789 ($p < 0,0001$) й відповідав прийнятному рівню інформативності (рис. 7.8А).

Пороговий рівень жорсткості паренхіми печінки для діагностики МАСГ склав 5,28 кПа з чутливістю 84,6%, специфічністю 77,1% та найвищим рівнем інформативності (AUC = 0,91; $p < 0,0001$) (рис. 7.8В).

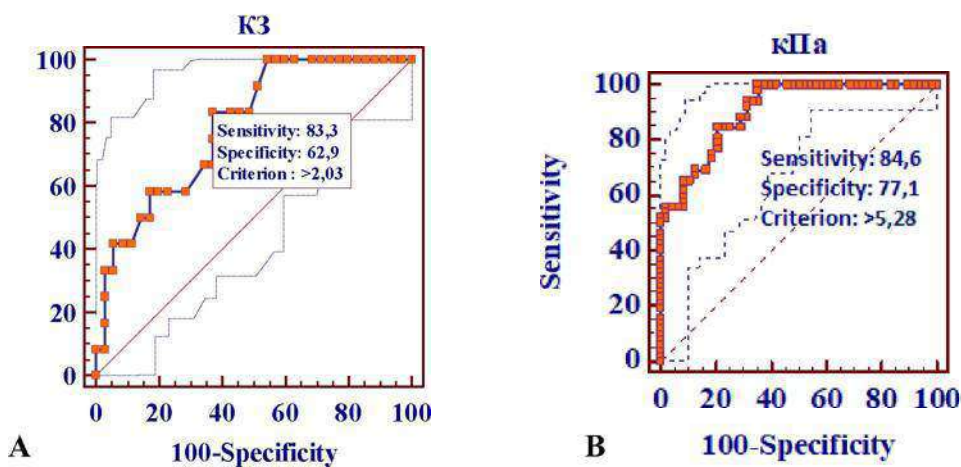


Рисунок 7.8 – ROC-криві КЗУ (А) та жорсткості печінки (В) для діагностики простого стеатозу та МАСГ

Таким чином, проведення мультипараметричного УЗД, що дозволяє поєднати 2D-SWE для кількісної оцінки жорсткості печінки і стеатометрію, вважається доцільним для диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ. Комбінація зсувнохвильової еластографії та стеатометрії може бути точним, безпечним, практичним та корисним діагностичним інструментом для оцінки жорстко-еластичних властивостей печінки й може бути рекомендована для проведення ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики МАСГ у дітей.

7.2.2 Діагностична цінність СК18 та МАСК-3

Рівні СК18 продемонстрували значущі відмінності у дітей з МАСГ ($p < 0,05$). Порогове значення СК18 для діагностики МАСГ за даними ROC-аналізу склало 87,4 U/l (чутливість 81,8%, специфічність 70,0%, AUROC 0,74; $p < 0,05$) (рис. 7.9, табл. 7.10).

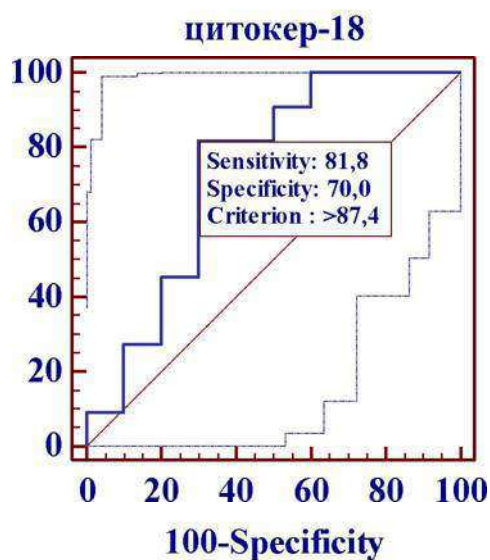


Рисунок 7.9 – ROC-крива рівня СК18 у дітей для діагностики МАСГ

Таблиця 7.10. Діагностична цінність СК18 при МАСГ

Показники, од. виміру	СК-18
Порогове значення, U/l	87,40
Чутливість, %	81,80
Специфічність, %	70,00
AUC	0,74
95% ДІ	0,66-0,92
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	73,30
Негативне прогностичне значення, %	84,60

За результатами нашого дослідження отримані достатньо високі порівняно з даними транзієнтної еластографії показники діагностичної точності СК18 для діагностики МАСГ у дітей: чутливість порогового значення СК18 ($\geq 87,4$ U/l) склала 81,8%, специфічність – 70,0%, AUC 0,74 ($p < 0,05$).

Оптимальний пороговий рівень МАСК-3 для діагностики МАСГ, за даними ROC-аналізу, склав 0,05 (чутливість 90,9%, специфічність 84,6%, AUC 0,96 ($p < 0,05$)) (рис.7.10, табл. 7.11). Цей індекс продемонстрував найвищий рівень інформативності серед неінвазивних маркерів.

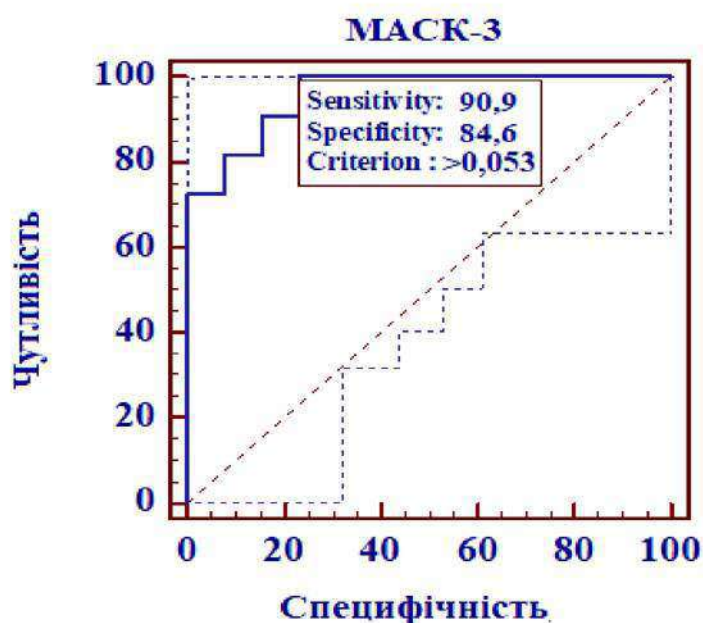


Рисунок 7.10 – ROC-крива МАСК-3

Таблиця 7.11 – Діагностична цінність МАСК-3 при МАСГ

Показники, од. виміру	МАСК-3
1	2
Порогове значення, U/l	0,05
Чутливість, %	90,90
Специфічність, %	84,60

Продовження таблиці 7.11

1	2
AUC	0,96
95% ДІ	0,79-0,999
p (AUC)	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	83,30
Негативне прогностичне значення, %	91,70

Отриманий нами показник діагностичної точності МАСК-3 для МАСГ (AUC 0,96; $p < 0,05$) суттєво перевищив діагностичну точність показнику СК18 (AUC 0,74; $p < 0,05$).

Враховуючи значно вищі показники діагностичної точності транз'єнної еластографії нечінки у виявленні фіброзу будь-якого ступеню, у тому числі розвинутого, при МАСГ порівняно з іншими методиками візуалізації та неінвазивними маркерами, на нашу думку, поєднання МАСК-3 та транз'єнної еластографії є доцільним для поліпшення ефективності селекції недіатричних хворих щодо проведення біопсії нечінки й активного терапевтичного втручання. Створений нами діагностичний алгоритм представлений на рис 7. 11.

Таким чином, покрокове використання неінвазивних спроваткових (СК18) та асоційованих з ними розрахункових (МАСК-3) маркерів дозволяє, по-перше, диференціювати різні клінічні форми МАЖХП – простий стеатоз та МАСГ, по-друге, відокремити серед пацієнтів з МАСГ здатних до швидкого прогресування (так званий «фібротичний» варіант МАСГ), які потребують активного терапевтичного втручання, по-третє, оптимізувати стратегію відбору щодо проведення біопсії печінки, отже, в цілому, удосконалити ефективність менеджменту цих хворих.

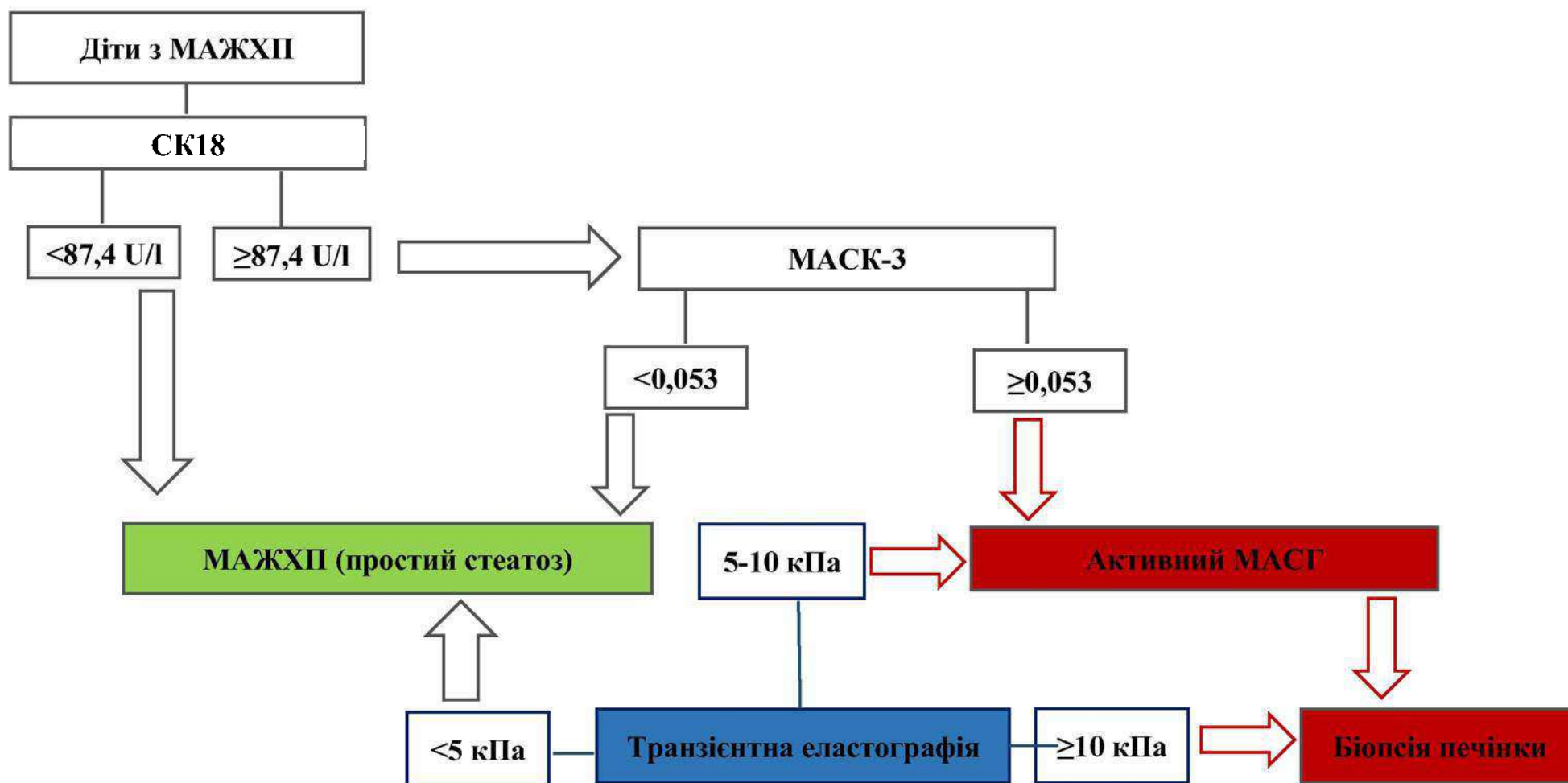


Рисунок 7.11 – Алгоритм діагностики МАСГ за допомогою CK18 та MACK-3

Таким чином, СК18 є надійним скринінговим маркером, що дозволяє відмежувати пацієнтів з МАСГ від хворих з простим стеатозом. Перевага комбінованого розрахункового індексу МАСК-3 полягає у підвищенні діагностичної точності й реалізації можливості виявлення здатних до швидкого прогресування форм МАЖХП. Поєднання МАСК-3 з транзійтною еластографією у педіатричній популяції допоможе раціоналізувати відбір пацієнтів з МАСГ для проведення морфологічного дослідження печінки й мінімізувати ризики для хворих.

7.2.3 Діагностична цінність НОМА-IR та TNF- α /IL-10

Виявлені нами в ході дослідження відмінності середніх рівнів НОМА-IR та співвідношення TNF- α /IL-10 у дітей з простим стеатозом та МАСГ дозволили визначити порогові значення для диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ. За допомогою ROC-аналізу проведена оцінка площі під ROC-кривою для вивчених показників й розраховані показники діагностичної цінності. Визначено, що для неінвазивної діагностики простого стеатозу велику площу під ROC-кривою має показник НОМА-IR (AUC 0,69), а для МАСГ - НОМА-IR (AUC 0,75) та співвідношення TNF- α /IL-10 (AUC 0,72) (табл. 7.12).

Таблиця 7.12 – Діагностична цінність НОМА-IR та TNF- α /IL-10 при МАЖХП

Показники, од. виміру	Простий стеатоз	МАСГ	
	НОМА-IR	НОМА-IR	TNF- α /IL-10
Порогове значення	$\geq 3,60$	$\geq 4,90$	$\geq 0,58$
Чутливість, %	78,60	77,50	75,70
Специфічність, %	52,00	61,70	65,70
AUC	0,69	0,75	0,72
95% ДІ	0,61-0,76	0,68-0,81	0,64-0,79
P (AUC)	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Встановлено, що перевищення НОМА-ІР порогового рівня 3,6 свідчить про наявність простого стеатозу печінки (чутливість 78,6%, специфічність 52,0%) (рис.7.12А), тоді як значення індексу НОМА-ІР більше 4,9 свідчить про МАСГ у дітей (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %) (рис. 7.12В). Також ROC-аналіз продемонстрував відмінні характеристики показнику $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ для діагностики МАСГ. Встановлено, що перевищення $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-10}$ порогового рівня 0,58 свідчить про наявність МАСГ у дітей (чутливість 75,7 %, специфічність 65,7 %).

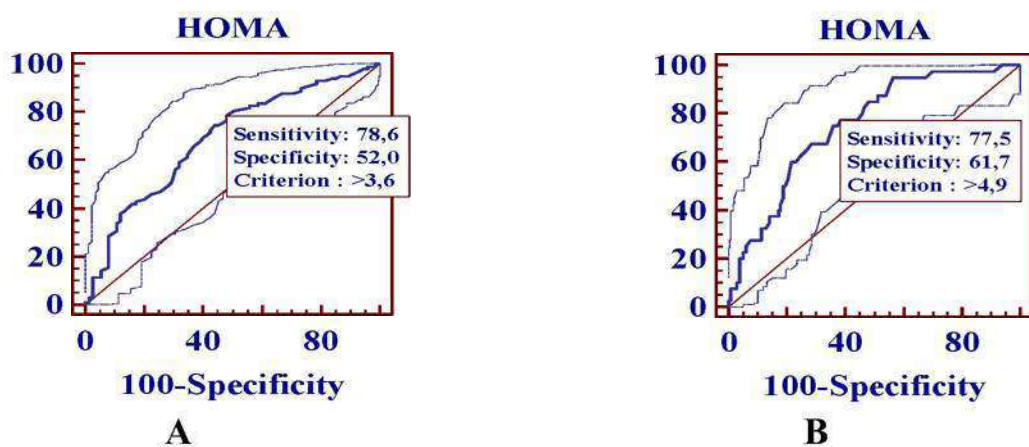


Рисунок 7.12 – ROC-крива індексу НОМА для діагностики простого стеатозу печінки (А) та МАСГ (В)

Отже, наші дані демонструють, що НОМА-ІР має достатній рівень інформативності для неінвазивного скринінгу на МАЖХП у дітей з ожирінням, а також достатню чутливість для селекції хворих на МАСГ.

Серед маркерів запалення за нашими даними, найвищу діагностичну точність для діагностики МАСГ мало співвідношення $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, чутливість порогового значення $\geq 0,58$ склала 75,7%, специфічність – 65,7 (AUC 0,72).

Поєднання НОМА-ІР та $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ дозволяє підвищити специфічність, а комбінація вказаних маркерів з транзієнтною еластографією надає можливість створити алгоритм діагностики різних форм МАЖХП у дітей та селекції пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу.

Алгоритм діагностики МАЖХП з застосуванням НОМА-ІР та $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ представлений на рис. 7.13.

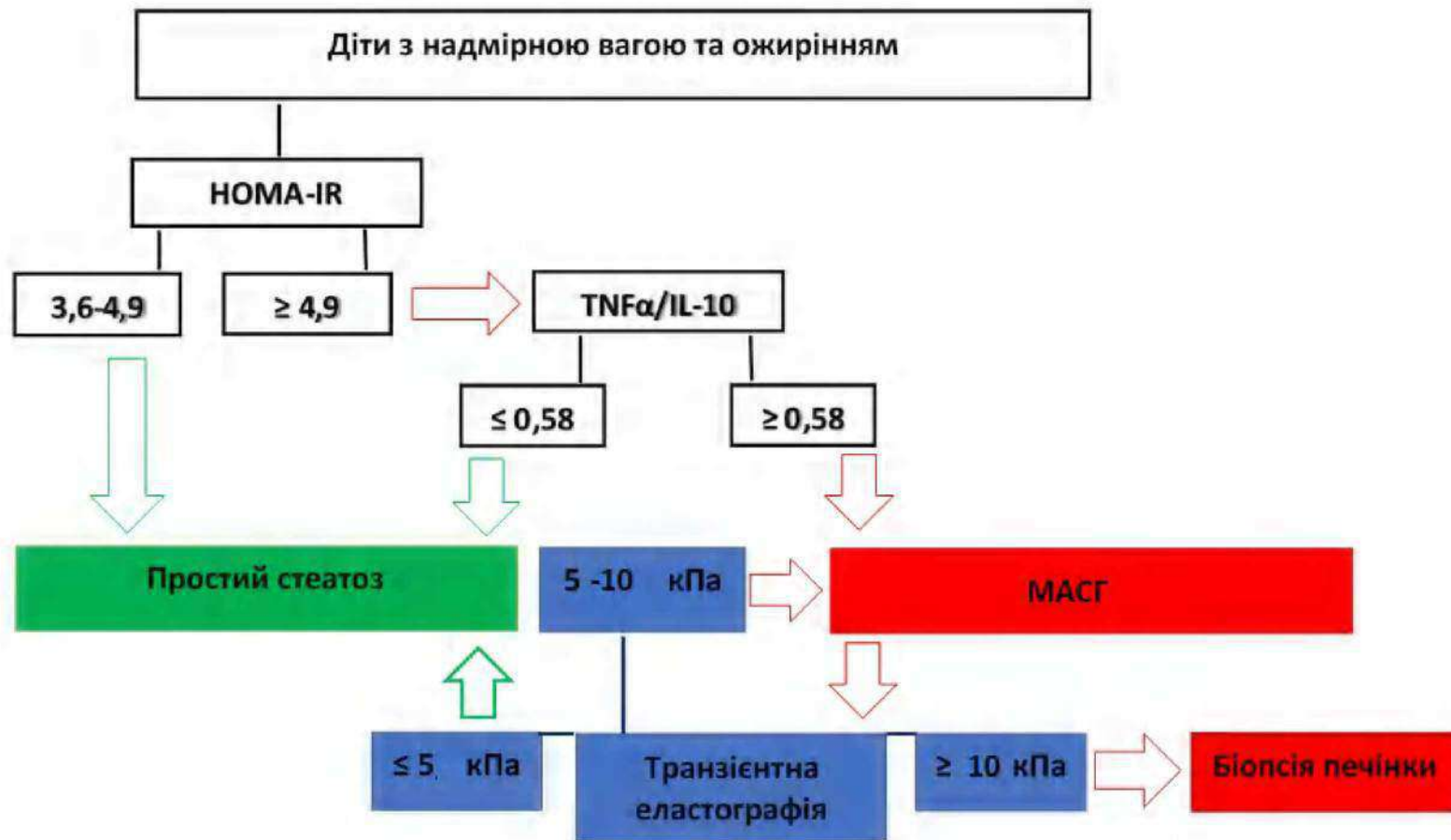


Рисунок 7.13 – Алгоритм диференційної діагностики простого стеатозу та MASG за допомогою HOMA-IR та TNFα/IL-10

Таким чином, розраховані порогові значення HOMA-IR та $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ можуть бути впроваджені для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП, диференційної діагностики різних форм МАЖХП (простого стеатозу та МАСГ) та селекції хворих з ризиком несприятливого перебігу на ранніх етапах надання медичної допомоги дітям з ожирінням.

7.3 Діагностична цінність транскриптомних маркерів в діагностиці фіброза печінки

За даними нашого дослідження, рівень АЛТ характеризується недостатньою чутливістю для скринінгу на фіброз печінки (рис.7.14, табл. 7.13).

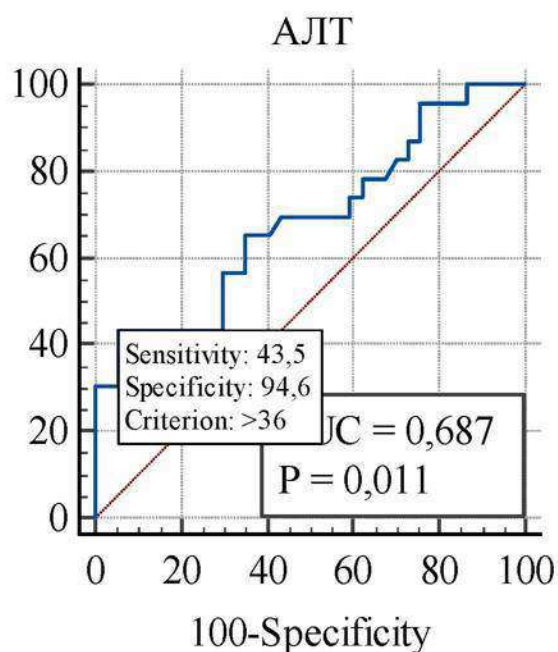


Рисунок 7.14. – ROC-крива рівня АЛТ у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Таблиця 7. 13 – Діагностична цінність АЛТ у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Показники, од. виміру	АЛТ
Порогове значення, У/л	>36,00
Чутливість, %	43,50
Специфічність, %	94,60
AUC	0,69
95% ДІ	0,56-0,80
p (AUC)	0,01
Позитивне прогностичне значення, %	83,30
Негативне прогностичне значення, %	72,90

Враховуючи присутність позитивної асоціації сироваткового вмісту miR-122 з жорсткістю паренхіми печінки ($r=+0,58$; $p=0,001$) були визначені параметри діагностичної інформативності цього показника для діагностики фіброзу печінки (рис.7.15, табл.7.14). Для порогового значення 0,56 чутливість склала 75%, а специфічність 100%, AUC 0,84 ($p=0,015$). 100% рівень специфічності дозволяє значно підвищити ефективність селекції хворих з фіброзом печінки.

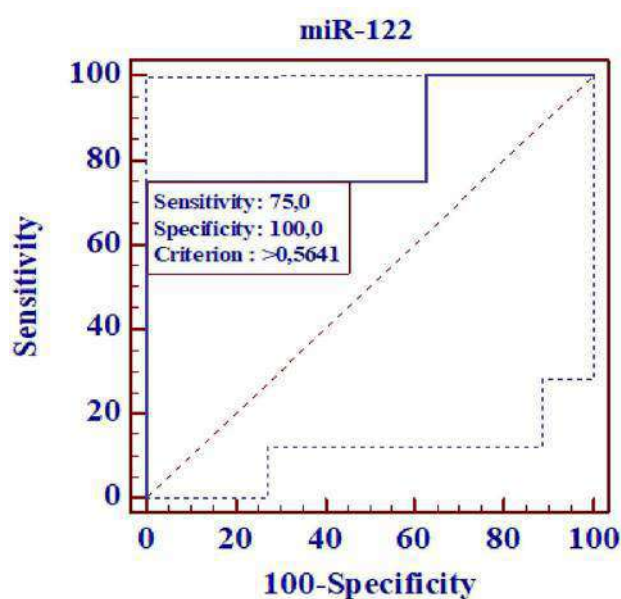


Рисунок 7.15 – ROC-крива рівня miR-122 у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Таблиця 7.14 – Діагностична цінність miR-122 у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Показники, од. виміру	miR-122
Порогове значення, УЛ	>0,56
Чутливість, %	75,00
Специфічність, %	100,00
AUC	0,84
95% ДІ	0,38-1,00
p (AUC)	0,02
Позитивне прогностичне значення, %	100,00
Негативне прогностичне значення, %	94,10

Позитивну кореляцію з жорсткістю паренхіми печінки також продемонстрували lncRNA MEG3 ($r=+0,53$; $p=0,02$) та miR-421 ($r=+0,44$; $p=0,04$).

За даними ROC-аналізу пороговий рівень lncRNA MEG3 для діагностики фіброзу склав 82,7 ум. од. (чутливість 80,0%, специфічність 89,5%, AUC 0,80) (рис. 7.15, табл.7.14)

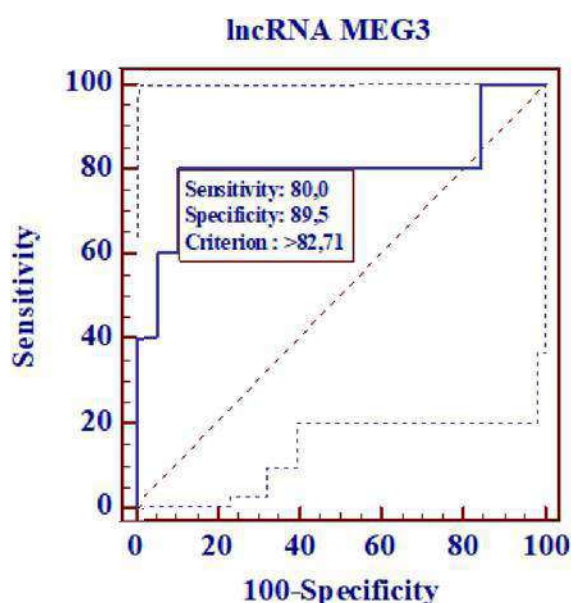


Рисунок 7.15 – ROC-крива рівня lncRNA MEG3 у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Таблиця 7.14 – Діагностична цінність lncRNA MEG3 у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Показники, од. виміру	lncRNA MEG3
Порогове значення, U/l	>82,71
Чутливість, %	80,00
Специфічність, %	89,50
AUC	0,80
95% ДІ	0,56 - 0,93
p (AUC)	0,04
Позитивне прогностичне значення, %	66,70
Негативне прогностичне значення, %	94,40

За даними ROC-аналізу пороговий рівень miR-421 для діагностики фіброзу склав 31,4 ум. од. (чутливість 80,0%, специфічність 72,7%, AUC 0,85) (рис. 7.16, табл.7.15)

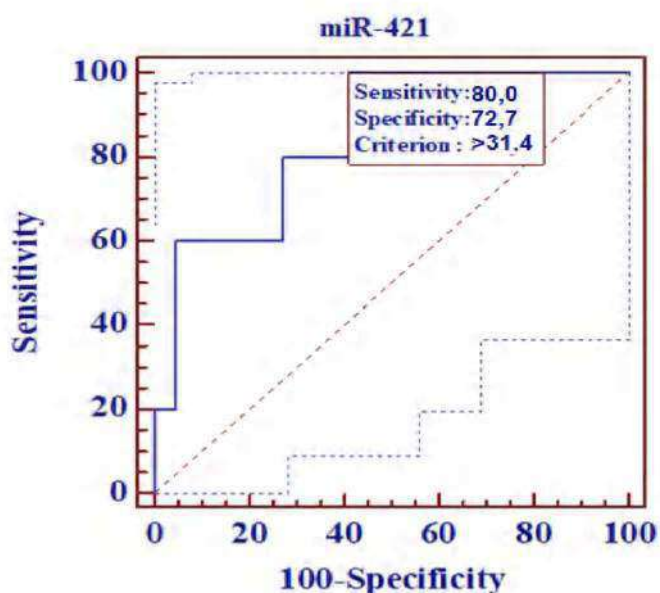


Рисунок 7.16 – ROC-крива рівня miR-421 у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Таблиця 7.15 – Діагностична цінність miR-421 у дітей для діагностики фіброзу печінки при МАЖХП

Показники, од. виміру	miR-421
Порогове значення, U/l	>31,40
Чутливість, %	80,00
Специфічність, %	72,70
AUC	0,85
95% ДІ	0,66-0,9
p (AUC)	0,0001
Позитивне прогностичне значення, %	40,00
Негативне прогностичне значення, %	94,10

Таким чином, проведене нами дослідження підтвердило, що неінвазивні розрахункові маркери (AI, IC), маркери УЗ-оцінювання розподілу жирової тканини (ЖІ) та ехогенності печінки (ГРІ), транскриптомні маркери (miR-122) демонструють високий рівень інформативності щодо діагностики МАЖХП у дітей. Порогові рівні AI 1,64 (чутливість 82,1, специфічність 77,30, AUC 0,74; $p < 0,05$), IC 0,24 (чутливість 82,1, специфічність 88,50, AUC 0,72; $p < 0,05$), ЖІ 0,35 (чутливість 88,90, специфічність 85,00, AUC 0,89; $p < 0,05$), ГРІ 1,27 (чутливість 92,90, специфічність 84,60, AUC 0,90; $p < 0,05$), miR-122 0,41 ум.од (чутливість 60%, специфічність 89,1%, AUC 0,76; $p < 0,05$) можуть бути використані для скринінгу на МАЖХП у дітей на етапах амбулаторної та неспеціалізованої шпитальної допомоги, що дозволить підвищити ефективність діагностики, скоротити тривалість обстеження й виділити групу хворих, що потребують обстеження в спеціалізованих медичних закладах для підтвердження діагнозу.

Проведення мультипараметричного УЗД, яке поєднує 2D-SWE для кількісної оцінки жорсткості печінки (пороговий рівень 5,28 кПа, чутливість 84,6%, специфічність 77,1%, AUC =0,91; $p < 0,05$) і стеатометрію (пороговий рівень 2,03 дБ/см, чутливість 83,3%, специфічність 62,9%, AUC 0,79; $p < 0,05$),

вважається доцільним для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ.

СК18 демонструє достатні рівні діагностичної точності для порогового значення 87,4 У/Л (чутливість 81,8%, специфічність 70,0%, AUROC 0,74; $p < 0,05$) в діагностиці МАСГ, а поєднання СК18 з метаболічними параметрами у розрахунковому індексі МАСК-3 (пороговий рівень 0,05, чутливість 90,9%, специфічність 84,6%, AUC 0,96; $p < 0,05$) може бути рекомендовано для селекції хворих з несприятливим перебігом захворювання. Діагностичний алгоритм, який ґрунтується на комбінації СК18, МАСК-3 і транз'єнтної еластографії дозволить удосконалити ранню діагностику МАЖХП, диференційну діагностику МАСГ, а також селекцію хворих з активним перебігом МАСГ для проведення біопсії печінки та активного терапевтичного втручання.

НОМА-IR має достатній рівень інформативності для неінвазивного скринінгу на МАЖХП у дітей з ожирінням (пороговий рівень 3,6, чутливість 78,6%, специфічність 52,0%, AUC 0,69; $p < 0,05$), а також достатню чутливість для селекції хворих на МАСГ (пороговий рівень 4,9, чутливість 77,5%, специфічність 61,7%, AUC 0,75; $p < 0,05$). Співвідношення $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, демонструє достатню інформативність (порогове значення $\geq 0,58$, чутливість 75,7%, специфічність – 65,70, AUC 0,72; $p < 0,05$) для діагностики МАСГ.

Діагностичний алгоритм, що ґрунтується на комбінації НОМА-IR, $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ і транз'єнтної еластографії дозволяє удосконалити ранню діагностику різних форм МАЖХП у дітей та провести селекцію пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу захворювання

Транскриптомні маркери (miR-122, miR-421, lncRNA MEG3) за показниками діагностичної точності вважаються придатними для ранньої діагностики фіброзу печінки при МАЖХП у дітей.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [30, 33, 40, 47-51].

РОЗДІЛ 8

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ НЕЧІНКИ У ДІТЕЙ І ОБҐРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Для виявлення комплексних факторів, що якомога повніше пояснюють існуючі зв'язки між досліджуваними показниками та їх вплив на ймовірність розвитку МАЖХП, був проведений факторний аналіз. Перевага застосування факторного аналізу полягає в тому, що структура взаємозв'язків дозволяє сконцентрувати в отриманих факторах, значно більше інформації, ніж в окремо взятій вихідній кількісній змінній. При цьому в один фактор об'єднуються показники, які сильно корелюють між собою. Була побудована нервісна матриця факторних навантажень (кореляцій). Далі проведена процедура обертання отриманої факторної структури методом варімаксного нормалізованого обертання з побудовою остаточної матриці факторних навантажень.

Факторний аналіз дозволив виявити 6 груп факторів, які є необхідними орієнтирами для визначення ризику розвитку МАЖХП (табл. 8.1).

Таблиця 8.1 – Значення дисперсії виявлених факторів

Фактори		I	II	III	IV	V	VI
Дисперсія	загальна	8,12	5,65	4,98	4,18	3,98	3,60
	питома вага, %	11,90	8,30	7,30	6,20	5,90	5,30

Перший фактор склав 11,9 % в загальній дисперсії і включив в себе ознаки, серед яких найбільші факторні навантаження несуть показники, що характеризують метаболічний ризик: антропометричні характеристики пацієнта, які дають інформацію про наявність ожиріння, тип розподілу жирової тканини а саме, вага, ІМТ Z score, обводи талії та стегон, кардіоваскулярні характеристики (САТ, ДАТ, ознаки артеріальної гіпертензії

– перевищення САТ граничних нормативних значень для певного віку та статі), характеристики чутливості тканин до інсуліну (рівень інсуліну, НОМА-IR). Цей фактор був визначений як «метаболічний ризик» (табл. 8.2).

Таблиця 8.2 – Факторні навантаження за чинником «метаболічний ризик»

№ з/п	Складові чинники	Факторні навантаження
1	Вік	0,57
2	Вага	0,82
3	IMT Z score	0,52
4	Обвод талії	0,73
5	Обвод стегна	0,63
6	САТ	0,70
7	САТ>90 th	0,60
8	ДАТ	0,62
9	Інсулін	0,65
10	НОМА-IR	0,62

Другий фактор, питома вага якого в загальній дисперсії склала 8,3%, визначили компоненти, що мають відношення до функціонального стану печінки, а саме активність печінкових трансаміназ – АЛТ, АСТ, а також лужної фосфатази. У зв'язку з цим фактор був позначений як "функціональний стан печінки" (табл. 8.3).

Таблиця 8.3 – Факторні навантаження за чинником «функціональний стан печінки»

№ з/п	Складові чинники	Факторні навантаження
1	Лужна фосфатаза	-0,55
2	АЛТ	-0,67
3	АСТ	-0,61

Третій фактор був сформований з трьох ознак і в загальній дисперсії він склав 7,3%. За змістом фактор характеризує стан ліпідного обміну пацієнта. Цей фактор був визначений як «дисліпідемія» (табл. 8.4).

Таблиця 8.4 – Факторні навантаження за чинником «дисліпідемія»

№ з/п	Складові чинники	Факторні навантаження
1	Загальний холестерин	-0,60
2	ТАГ	-0,72
3	ЛПДНГ	-0,63

Четвертий фактор в загальній дисперсії склав 6,2% й об'єднав спадкові чинники, тому був визначений як «спадковість» (табл. 8.5)

Таблиця 8.5 – Факторні навантаження за чинником «спадковість»

№ з/п	Складові чинники	Факторні навантаження
1	Носійство SNV Asp299Gly гена <i>TLR4</i>	-0,50
2	Носійство SNV rs11110390 <i>NR1H4</i>	-0,52
3	Наявність ожиріння в матері	-0,41
4	ІМТ матері	0,42

П'ятий фактор сгрупував показники, які характеризують активність запалення, він об'єднав прозапальні цитокіни – IL-6, TNF α , CK18 й отримав назву «активність запалення та апоптозу» (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Факторні навантаження за чинником «активність запалення та апоптозу»

№ з/п	Складові чинники	Факторні навантаження
1	IL-6	-0,54
2	TNF α	-0,64
3	CK18	-0,78

Останній, шостий фактор об'єднав характеристики екскреторної функції печінки, що забезпечує травлення жирів, а також ознаки біліарної дисфункції, тому отримав назву «біліарна дисфункція» (табл. 8.7).

Таблиця 8.7 – Факторні навантаження за чинником «біліарна дисфункція»

№ з/п	Складові чинники	Факторні навантаження
1	Стеаторея	-0,81
2	Дуоденогастральний рефлюкс	-0,50
3	Гіпокінезія ЖМ	-0,52

Таким чином, формування МАЖХП у дітей є складним процесом взаємодії факторів спадковості, метаболічного ризику, який формується у дітей з надмірною вагою та ожирінням, що супроводжується розвитком асоційованої з системним запаленням інсулінорезистентності, порушень ліпідного обміну на тлі біліарної дисфункції (рис. 8.1).



Рисунок 8.1 – Провідні фактори впливу на розвиток МАЖХП у дітей

Характеристика факторів ризику розвитку простого стеатозу та МАСГ. Для з'ясування клінічної значущості клінічних, антропометричних та анамнестичних даних у формуванні простого стеатозу та МАСГ був проведений регресійний аналіз. Оцінювали вплив факторів, що значуще відрізняли досліджувані групи: чоловіча стать, вік понад 9 років, наявність ожиріння матері, ожиріння батька, перебування в пубертатному періоді, вага при народженні більше 4 кг, вага при народженні менше 2,5 кг, тривалість грудного вигодовування менше 6 міс, наявність ожиріння, абдомінального ожиріння, присутність ознак метаболічного синдрому, СНБР, гінокінезії ЖМ та гішотонії СФО.

Метою аналітичного дослідження було виявлення наявності відмінностей факторів ризику простого стеатозу та МАСГ, оцінка вагомості їх впливу, вивчення сталості незалежного асоціативного зв'язку при мультиваріантному аналізі.

При уніваріантному регресійному аналізі встановлено, що з розвитком простого стеатозу печінки асоційовані такі фактори, як чоловіча стать, вік понад 9 років, наявність ожиріння у матері та батька, присутність ожиріння, абдомінальний тип розподілу жирової тканини, метаболічний синдром та СНБР (табл. 8.8).

Таблиця 8.8 – Уніваріантний логістичний аналіз клініко-анамнестичних факторів, асоційованих з простим стеатозом печінки у дітей

Фактори ризику	OR	95% ДІ	p
1	2	3	4
Чоловіча стать	2,70	1,38-2,59	0,003
Вік понад 9 років	1,85	1,74-1,97	0,017
Ожиріння матері	4,36	2,13-8,89	0,0003
Ожиріння батька	2,94	1,32-6,54	0,006
Пубертат	1,30	0,65-2,53	0,30
Вага при народженні більше 4 кг	2,07	0,82-5,22	0,11

Продовження таблиці 8.8

1	2	3	4
Вага при народженні менше 2,5 кг	0,92	0,63-3,62	0,90
Тривалість грудного вигодовування менше 6 міс	1,78	0,88-3,60	0,10
Ожиріння	3,43	1,72-6,82	0,0004
Метаболічний синдром	1,35	1,15-1,80	0,006
Абдомінальне ожиріння	5,97	2,65-13,78	0,00003
СНБР	2,37	1,13-4,99	0,046
Гіпокіпезія ЖМ	1,70	0,86-3,34	0,12
Гішотонія СФО	1,75	0,91-3,35	0,08

При аналізі загальної моделі значущих факторів (таб. 8.9) виявлено, що незалежну асоціацію з простим стеатозом печінки залишають вік пацієнта більше 9 років, наявність абдомінального тину ожиріння, присутність ознак метаболічного синдрому та ожиріння матері. Таким чином, ожиріння батька, чоловіча стать та СНБР втрачають асоціативний зв'язок при вивченні загальної моделі.

Таблиця 8.9 – Мультиваріантний регресійний аналіз факторів, асоційованих з стеатозом печінки

Фактори ризику	OR	95% ДІ	p
Модель 1			0,0000001
Стать (чол./жіноча)	1,99	0,89-4,43	0,09
Вік понад 9 років	1,89	1,75-2,05	0,012
Ожиріння матері	2,60	1,12-6,02	0,02
Ожиріння батька	2,03	0,59-5,54	0,17
Ожиріння	2,20	0,97-5,03	0,055
Метаболічний синдром	1,56	1,17-1,90	0,011
Абдомінальне ожиріння	2,83	1,14-6,02	0,003
СНБР	2,06	0,87-4,85	0,11

При уніваріантному аналізі факторів ризику МАСГ доведено наявність значущого зв'язку чоловічої статі, наявності ожиріння матері, ваги при народженні більше 4 кг, ожиріння, абдомінального ожиріння, метаболічного синдрому, СНБР, гіпокінезії ЖМ з розвитком МАСГ (таб. 8.10).

Таблиця 8.10 – Уніваріантний логістичний аналіз анамнестичних факторів, асоційованих з МАСГ

Фактори ризику	OR	95% ДІ	p
Чоловіча стать	1,35	1,15-1,83	0,011
Вік понад 9 років	0,99	0,86-1,15	0,90
Ожиріння матері	1,41	1,18-1,93	0,03
Ожиріння батька	0,59	0,23-1,49	0,25
Пубертат	1,49	0,70-1,35	0,29
Вага при народженні більше 4 кг	1,34	1,14-1,93	0,002
Вага при народженні менше 2,5 кг	0,72	0,15-3,38	0,68
Грудне вигодовування менше 6 міс	0,95	0,42-2,13	0,91
Ожиріння	1,24	1,06-1,49	0,05
Метаболічний синдром	2,89	1,38-6,09	0,004
Абдомінальне ожиріння	1,28	1,19-1,91	0,02
СНБР	1,44	1,20-1,96	0,046
Гіпокінезія ЖМ	1,41	1,19-1,88	0,026
Гішотонія СФО	1,09	0,52-2,27	0,051
Примітка 1. OR – відношення шансів. Примітка 2. 95% ДІ – довірчий інтервал. Примітка 3. p – значущість відмінностей.			

При мультиваріантному аналізі встановлено, що факторами ризику МАСГ є чоловіча стать, ожиріння матері, вага при народженні, ожиріння, метаболічний синдром, СНБР, гіпокінезія ЖМ (табл. 8.11).

Таблиця 8.11 – Мультиваріантний регресійний аналіз факторів, асоційованих з МАСГ

Фактори ризику	OR	95% ДІ	p
Модель 1			0,00007
Чоловіча стать	1,41	1,16-2,07	0,006
Метаболічний синдром	2,95	1,29-6,78	0,0096
Ожиріння матері	1,54	0,21-1,38	0,019
Вага при народженні більше 4 кг	1,31	1,11-1,86	0,025
Абдомінальне ожиріння	0,75	0,25-2,23	0,56
СНБР	1,48	1,20-2,20	0,011
Гіпокінезія ЖМ	1,34	1,14-1,82	0,017

Таким чином, сильними факторами ризику як простого стеатозу, так і МАСГ є ожиріння матері та метаболічний синдром. Вік має вирішальне значення для розвитку стеатозу, в той час як чоловіча стать має вищу вагу для МАСГ. Абдомінальне ожиріння в 2,8 разів підвищує ризик розвитку стеатозу печінки. Для МАСГ велику значущість має такий фактор як вага при народженні. Присутність СНБР та гіпокінезії ЖМ підвищують ризик розвитку МАСГ в 1,4 та 1,38 разів відповідно, що робить очевидним необхідність своєчасної діагностики та корекції цих патологічних станів.

Було розраховано показники OR для цілого спектру кількісних та якісних лабораторних та інструментальних показників. Показники, що мають достатню значущість, представлені в таблиці 8.12.

Таблиця 8.12 – Уніваріантний логістичний аналіз лабораторних та інструментальних показників, асоційованих з МАСГ у дітей

Фактори ризику	OR	95% ДІ	p
1	2	3	4
TT-генотип SNV rs11110390 <i>NR1H4</i>	10,2	10,0-10,3	<0,05
AG-генотип SNV <i>TLR4</i>	2,8	1,8-3,9	<0,05
miR-122	12,4	12,1-12,6	<0,01

Продовження таблиці 8.12

1	2	3	4
miR-421	5,6	4,2-7,3	<0,05
lncRNA MEG3	5,2	4,0-7,8	<0,05
CK18	10,5	8,2-12,6	<0,05
HOMA-IR	6,5	3,7-8,9	<0,01
CAP	13,5	10,1-15,3	<0,05
КЗУ печінки	4,8	3,2-6,1	<0,05
Жорсткість печінки	3,4	2,2-4,0	<0,05
KIM	3,2	2,1-4,2	<0,05

Прогнозування несприятливого перебігу МАЖХП у дітей. Прогресування МАЖХП у дітей, залежить від багатьох медико-біологічних та соціально-гігієнічних факторів. Мультифакторіальна залежність, що існує, створює об'єктивні умови для виникнення як діагностичних, так і прогностичних помилок лікаря щодо визначення тактики лікування, спостереження й профілактики рецидивів захворювання. Одним з засобів, що допомагають орієнтації лікаря при прогнозуванні можливості виникнення та формування несприятливого перебігу захворювання є математичні моделі прогнозування немашинного застосування.

Нами за допомогою математичної програми були оброблені параметри, що включають показники розвитку дитини у перинатальному та постнатальному періодах, відомості про перебіг вагітності та пологів у матері, інформацію про наявність захворювань печінки у батьків дитини, клінічні прояви фонових станів раннього віку, дані щодо перенесених дитячих інфекцій (кір, краснуха, скарлатина, вітряна віспа та ін.), наявність хронічних вогнищ інфекції, дані щодо наявності супутніх захворювань інших органів та систем (ендокрипної та ін.), показники фізичного розвитку дитини, показники динаміки розвитку та перебігу захворювання протягом життя

дитини (вік маніфестації захворювання, кількість та тривалість загострень протягом року), клінічні особливості перебігу захворювання в період спостереження, результати соно-еластографічного, біохімічного, імунологічного та молекулярно-генетичного дослідження.

Наявність вірогідних міжгрупових відмінностей за частотою виявлення несприятливих чинників було використано для оцінки відношення шансів (OR) ризику розвитку МАСГ у дітей. Процедура послідовного аналізу Вальда застосовували для розрахунку прогностичного коефіцієнту (ПК) та показника інформативності ознаки (I_k). ПК розраховувався за формулою:

$$ПК = 10 \times \lg P_1 / P_2, \quad (8.1)$$

де P_1 -частота зустрічальності ознаки в досліджуваній групі,

P_2 -частота зустрічальності ознаки в групі порівняння.

I_k визначали за формулою:

$$I_k = ПК \times 0,5 \times (P_1 - P_2) \quad (8.2)$$

Ознака вважалася інформативною за умови $ПК > 2$, $I_k > 0,5$.

Принцип роботи з системою прогностичних таблиць полягає у складанні прогностичних коефіцієнтів (ПК), які відповідають виявленням ознакам у даної дитини. Вірогідність виникнення МАСГ визначається за сумою ПК. При досягненні суми ПК 6 балів вірогідність дорівнює 80%, ПК=9,5 балів – 90%, ПК=13 балів – 95%. Якщо результат алгебраїчного підсумовування ПК перевершує поріг +13 і вище, то з імовірністю 95% ($p < 0,05$) можна прогнозувати можливість розвитку захворювання, якщо цей сумарний показник складає +20 або +30 балів, надійність точного прогнозу сягає відповідно 99% та 99,9%.

Таким чином, створена математична модель дозволяє педіатру, дитячому гастроентерологу, лікареві загальної практики або лікарям інших спеціальностей на всіх ланках медичної допомоги виділити групу хворих, що з високим рівнем вірогідності страждають на МАСГ, що, певною мірою, дає змогу зорієнтуватися у обсязі діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів (табл. 8.13).

Таблиця 8.13 – Математична модель прогнозу ризику розвитку МАСГ

Ознака	Градації	Вихідні дані		Прогностичний коефіцієнт (ПК)
		P ₁	P ₂	
1	2	3	4	5
Стать	чоловіча	0,81	0,60	+1,30
	жіноча	0,19	0,40	-3,20
ТТ-генотип SNV rs11110390 <i>NR1H4</i>	є	0,23	0,03	+9,10
	немає	0,77	0,97	-1,00
АG-генотип SNV <i>TLR4</i>	є	0,77	0,97	-1,50
	немає	0,13	0,03	+5,10
мікроРНК-122	>0,41	0,62	0,11	+7,30
	<0,41	0,39	0,97	-4,00
мікроРНК-421	>31,40	0,54	0,10	+5,30
	<31,40	0,30	0,90	-3,20
lncRNA MEG3	>82,71	0,73	0,21	+5,50
	<82,71	0,18	0,62	-4,30
СК18	>87,40	0,81	0,29	+4,50
	<87,40	0,19	0,71	-5,70

Продовження таблиці 8.13

1	2	3	4	5
Метаболічний синдром	є	0,35	0,03	+10,80
	немає	0,65	0,97	-1,70
НОМА-IR	>5,70	0,69	0,26	+4,30
	<5,70	0,31	0,74	-3,80
САР	>256	0,65	0,14	+6,60
	<256	0,31	0,86	-4,40
КЗУ печінки	>2,03	0,39	0,11	+5,30
	<2,03	0,62	0,89	-1,60
Жорсткість печінки	>5,28	0,46	0,26	2,50
	<5,28	0,54	0,74	-1,40
СНБР	є	0,65	0,43	1,80
	немає	0,35	0,57	-2,20
Гіпокінезія ЖМ	є	0,500	0,26	2,90
	немає	0,50	0,74	-1,70
КІМ	$\geq 0,5$	0,65	0,46	1,60
	<0,5	0,35	0,54	-2,00

Тестування прогностичної математичної моделі продемонструвало наступні показники її ефективності: чутливість – 76,9%, специфічність – 94,3% ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами факторного аналізу встановлено, що у формуванні МАЖХП у дітей з ожирінням провідну роль грають 6 груп факторів, які характеризують метаболічний ризик (11,9% дисперсії), функціональний стан печінки (8,3%), зміни ліпідного спектру крові (7,3%), спадкову схильність (6,2%), активність запалення та апоптозу (5,9%), функціональний стан жовчного міхура (5,3%).

Шляхом аналітичного дослідження з'ясовано, що спільними факторами ризику простого стеатозу печінки і МАСГ є ожиріння матері та

метаболічний синдром. Вирішальне значення для розвитку стеатогепатозу мають вік (OR 1,89; 95% ДІ 1,75-2,05; $p=0,012$) та абдомінальне ожиріння (OR 2,83; 95% ДІ 1,14-6,02; $p=0,003$), МАСГ – чоловіча стать (OR 1,41; 95% ДІ 1,16-2,07; $p=0,006$), вага при народженні (OR 1,31; 95% ДІ 1,11-1,86; $p=0,025$), присутність СНБР (OR 1,48; 95% ДІ 1,20-2,20; $p=0,011$) та гіпокінезії ЖМ (OR 1,34; 95% ДІ 1,14-1,82; $p=0,017$), що дозволяє визнати необхідність своєчасної діагностики та корекції цих патологічних станів. На підставі уніваріантного логістичного аналізу виділені лабораторно-інструментальні параметри, асоційовані з ризиком розвитку МАСГ у дітей.

За допомогою математичної обробки численних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів створено математичну модель прогнозування ризику розвитку МАСГ у дітей, яка з чутливістю 76,9%, специфічністю 94,3% ($p<0,05$) дозволяє визначити ймовірність несприятливого перебігу захворювання.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [19, 43, 44].

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Значне прискорення темпів зростання захворюваності на МАЖХП в світовій педіатричній популяції призвело до сталого позиціонування її в категорії найпоширеніших хронічних захворювань печінки у дітей [19]. Такий стрімкий підйом пояснюється комбінацією багатьох факторів, серед яких значну питому вагу мають, з одного боку, збільшення абсолютної кількості дітей з ожирінням внаслідок урбанізації і поширення «західного» способу життя, з іншого, - впровадження скринінгу на МАЖХП [293]. Проте Sahota A. K. та співавт. (2020) демонструють, що лише 12,3% дітей з позитивними скринінговими тестами отримують додаткові діагностичні процедури для верифікації діагнозу МАЖХП, отже значна кількість випадків, ймовірно, залишаються не діагностованими [19]. небезпечність «тихої епідемії» МАЖХП полягає, у першу чергу, в зростанні чисельності хворих з тяжкими та незворотними формами уражень печінки (розвинутий фіброз, цироз печінки), по-друге, в збільшенні кількості хворих з МАЖХП-асоційованими коморбідними станами (цукровий діабет 2 типу, дисліпідемії, обструктивне апное сну, депресивні та тривожні розлади та ін.), що значно погіршує якість життя дітей, а також обтяжує функціонування системи охорони здоров'я [294]. Спостереження за природним перебігом МАЖХП протягом 20 років продемонструвало значне скорочення тривалості життя у дітей з МАЖХП порівняно з очікуваним у загальній популяції, 13,8-кратне зростання ризику смертності та потреби в трансплантації печінки у зв'язку з прогресуванням фіброзу та декомпенсації цирозу печінки [4]. Крім того, важливим аспектом педіатричної МАЖХП є вищий ступінь швидкості прогресування порівняно з дорослими, тому пошук біомаркерів ранніх стадій захворювання є визначальним для ефективного лікування [295].

У зв'язку з вищевказаним, метою нашого дослідження стало удосконалення ранньої діагностики та прогнозування ризику несприятливого

перебігу МАЖХП у дітей на підставі вивчення метаболічного профілю, харчової поведінки, якості життя, активності заналення, апонтозу, інсулінорезистентності, варіабельності *NR1H4* та *TLR4*, механізмів епігенетичної регуляції за результатами клінічних досліджень.

Дослідження проводилось у 3 етапи. На 1 етапі проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження з визначенням особливостей метаболічного фенотипу, структурно-функціонального стану печінки, жовчного міхура, мікробіоти кишечника, активності заналення, інсулінорезистентності, апонтозу, харчової поведінки та якості життя, транскриптомних маркерів та генетичної варіабельності дітей з МАЖХП з урахуванням клінічної форми захворювання. В дослідження залучено 236 дітей, які за наявності стеатозу печінки, рівнів печінкових трансаміназ, ІМТ були поділені на 4 групи. 1 групу склали 66 дітей з МАСГ на тлі надмірної ваги та ожиріння. У 2 групу увійшли 75 дітей з простим стеатозом печінки на тлі надмірної ваги та ожиріння. 3 групу склали 70 дітей з надмірною вагою та ожирінням без стеатозу печінки; 4 групу (контрольну) склали 25 дітей з нормальною вагою без стеатозу печінки. Учасникам дослідження проводили клінічний огляд, антропометрію, опитування для визначення якості життя та харчової поведінки, виконували стандартні біохімічні тести з оцінкою активності печінкових трансаміназ, показників вуглеводного, ліпідного обміну. Інструментальні методи включали УЗД органів черевної порожнини в В-режимі, транз'єнтну еластографію, зсувно-хвильову еластографію, дослідження пружно-еластичних властивостей сонних артерій у режимі WT. Проводилось дослідження функціонального стану жовчного міхура шляхом оцінки його скоротливої здатності, визначення СНБР та стану засвоєння лактози шляхом ВДТ. Були проведені молекулярно-генетичні дослідження для визначення SNV rs4986790 *TLR4* та SNV rs11110390 *NR1H4*, вмісту циркулюючих транскриптомних маркерів (miR-122, miR-421, lncRNA MEG3). Проведено дослідження цитокінового профілю, маркеру апонтозу CK18 з розрахунком індексу MACK-3.

За результатами нашого дослідження встановлено, що МАЖХП має певні ознаки статевоспецифічності: МАСГ спостерігався значно частіше у хлопчиків (3,4:1) ($p < 0,05$), що збігається з результатами систематичного огляду та мета-аналізу Riazi K. та співавт. (2022) [296]. Діти з МАЖХП мали вищі показники фізичного розвитку в неонатальному і ранньому дитячому віці ($p < 0,05$), що не суперечить Newton K. P. та співавт. (2017) [297].

Середні показники ІМТ обох батьків у дітей з МАЖХП були вищими, ніж у дітей з ожирінням ($p < 0,05$). Матері дітей з МАСГ значно частіше порівняно з дітьми інших груп мали надмірну вагу або ожиріння ($p < 0,05$), що збігається з даними Soullane S. (2022) [228]. Отримані нами дані є підтвердженням концепції фетального програмування метаболічного фенотипу, яке відбувається, основним чином, за рахунок епігенетичних модифікацій [133].

У дітей з МАЖХП спостерігалось скорочення тривалості грудного вигодовування менше 6 місяців ($p < 0,05$), з найменшою тривалістю його у дітей з МАСГ ($p < 0,05$), що, як і результати Nobili V. та співавт. (2019), свідчить про протективний вплив грудного вигодовування щодо ймовірності розвитку МАЖХП [298]. Застосування антибіотиків на першому році життя, за даними нашого дослідження, асоціюється з підвищенням ризику розвитку МАЖХП, що також збігається з даними Kaliannan K. та співавт. [299]. Атопічний дерматит, за нашими даними, частіше зустрічався в структурі коморбідності МАЖХП, що пояснюється в експериментальній мишиній моделі Seino S. та співавт. (2012) посиленням експресії генів, асоційованих з акумуляцією ліпідів, інсуліновим сигналізмом, глюконеогенезом, й інгібуванням β -оксидації жирних кислот в печінці [300].

За даними нашого дослідження, формування ектопічних осередків жирової тканини з розвитком МАЖХП є наслідком експансії жирової тканини, прогресування ступеню ожиріння, змін розподілу жирової тканини у бік вісцерального типу ожиріння. В той же час, прогресування важкості вісцерального ожиріння у пацієнтів з МАЖХП супроводжується

прогресуванням ступеня тяжкості стеатозу печінки, запалення, ушкодження гепатоцитів й розвитком МАСГ. На підставі виявлення достовірних відмінностей антропометричних та лабораторних даних дітей з МАЖХП були розроблені розрахункові індекси стеатозу – АІ та ІС, які продемонстрували позитивну кореляцію з показниками жорсткості та еластичності печінки ($p < 0,05$).

Отримані у нашій роботі дані демонструють девіації показників якості життя у 40 % дітей із МАЖХП, внаслідок погіршення як фізичного, так і психічного компонентів здоров'я цих хворих, що збігається з даними інших дослідників [301]. Відхилення показників якості життя пацієнтів з МАЖХП є подібними змінам якості життя дітей з іншими хронічними захворюваннями, такими як цукровий діабет 1 типу, бронхіальна астма, захворювання нирок [302] та печінки [303, 304]. Проведене нами дослідження демонструє поєднання порушень психоемоційної сфери та фізичного компонента здоров'я у дітей із МАЖХП, що відрізняє їх від дорослих пацієнтів, якість життя яких погіршується переважно у фізичному субдомени [305]. Аналіз фізичної складової здоров'я дітей із МАЖХП виявив зниження показників суб'єктивного сприйняття загального стану здоров'я внаслідок зниження витривалості та скорочення часу, що витрачається на фізичну активність. Доведено, що перебіг МАЖХП у дітей супроводжується клінічними ознаками гіперінсуліпемії (чорний акаптоз), гепатомегалією, причому частота виявлення цих ознак є вищою при МАСГ ($p < 0,05$). Nobili V. та співавт. (2019) демонструють дещо вищий показник частоти виявлення чорного акаптозу — 33-50 %, але розбіжності можуть бути пояснені різними методами верифікації МАЖХП [181]. З'ясовано, що википлення абдомінального болю у 75% хворих з МАЖХП пов'язано із сукупною патологією стравоходу, шлунка, кишечника, підшлункової залози.

При МАЖХП у дітей найбільший дефіцит спостерігається у рольовому функціонуванні, обумовленому емоційним станом, знижуються також показники життєвої активності та психічного здоров'я ($p < 0,05$). З'ясовано,

що найчастішими симптомами, що впливають на якість життя дітей із МАЖХП, є втома, порушення сну і смуток. Втома вважається одним з найвиснажливіших симптомів не тільки для МАЖХП, но і для багатьох інших хронічних захворювань [306, 307]. У дітей із МАЖХП спостерігається значно вищий ступінь тривожності та більша кількість негативних розладів настрою, випадків негативної самооцінки, ніж у дітей з ожирінням [308].

Діти з МАСГ характеризуються гіршими показниками якості життя порівняно з дітьми з простим стеатозом за рахунок переважно психосоціальної складової здоров'я ($p < 0,05$). За нашими даними, у дітей із МАСГ спостерігається суттєве погіршення емоційного стану, виснаження адаптаційних резервів психоемоційної сфери, що проявляється звуженням кола інтересів, обмеженням участі у повсякденних справах, погіршенням здатності до концентрації при виконанні різних видів діяльності. Вплив структурних змін печінки на якість життя пацієнтів залишається предметом дискусій. Багатоцентрове недіатричне дослідження NASH CRN (2010) не виявило зв'язку між гістологічною активністю МАЖХП та якістю життя хворих [301]. Також не було знайдено кореляції між біохімічними показниками функціонального стану печінки та якістю життя дорослих хворих з МАЖХП [309]. В той же час стадія фіброзу та наявність цирозу визнаються незалежними предикторами порушення фізичної складової здоров'я [49, 50].

Отже, у нашому дослідженні вперше проведено оцінку якості життя дітей із різними клінічними формами МАЖХП (МАСГ, простим стеатозом). Показано, що захворювання негативно впливає на фізичну і психоемоційну складові загального стану здоров'я дітей, обмежує їх життєву активність, накладає негативний відбиток на загальний стан психічного здоров'я вже на етапі простого стеатозу. Прогресування МАЖХП з розвитком МАСГ характеризується посиленням клінічної симптоматики, що супроводжується значущими розладами емоційної сфери дитини та погіршенням загального показника ментального здоров'я.

За результатами нашого дослідження зростання ступеню ушкодження печінки асоціюється зі зростаючим частоті виявлення нездорової харчової поведінки ($p < 0,05$). В структурі нездорової харчової поведінки дітей з МАЖХП виявлено домінування емоціогенного типу ХП ($p < 0,05$), тоді як у дітей з ожирінням без стеатозу превалював рестриктивний тип ХП ($p < 0,05$). Ймовірно, розвитку емоціогенного переїдання сприяють зміни ментального компоненту здоров'я на тлі МАЖХП, а саме, асоційовані з МАЖХП тривожні та депресивні розлади. Для дітей, невідомих щодо альтернативних методів зняття емоційної напруги, прийом їжі є основним способом зняття стресу. В той же час вільний цукор, як потенційно аддиктивна речовина, самостійно може провокувати компульсивне переїдання та харчову залежність [310]. Дієтотерапія, що призначається без урахування особливостей ХП, може призводити до погіршення розладів харчової поведінки, сприяти погіршенню нутритивного статусу та обтяжувати перебіг хвороби [18, 311]. Таким чином, висока частота виявлення нездорової харчової поведінки у дітей з простим стеатозом та МАСГ, на наш погляд, є маркером необхідності її своєчасної діагностики, визначення типу і, водночас, вимогою, яка повинна враховуватись при створенні стратегії ефективного персоналізованого лікування.

За результатами нашого дослідження з'ясовано, що прогресування метаболічної дисфункції у дітей з МАЖХП залежить від ступеня ушкодження печінки: кількість пацієнтів, що відповідають критеріям метаболічного синдрому, та кількість компонентів МС значно зростають у дітей з МАСГ ($p < 0,05$).

Встановлено, що присутність СНБР позитивно корелює з лабораторними маркерами запалення (ШОЕ), індексами фіброзу (APRI), інсулінорезистентності (НОМА-IR). Предикторами розвитку СНБР у дітей з ожирінням є МАЖХП, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, підвищення НОМА-IR, мальабсорбція лактози.

У дітей з МАЖХП виявлено підвищення концентрації фекальних КЖК C2 ($p<0,05$), C4 ($p<0,05$), сумарного вмісту КЖК та зниження вмісту C3 ($p<0,05$), зниження анаеробного індексу ($p<0,05$), що збігається з даними інших дослідників [312, 313]. Wei Y. та колеги (2021) показали, що загальний вміст фекальних SCFA, а також концентрації C2 та C4 позитивно корелюють з ІМТ та показниками розподілу жирової тканини [314]. Гіпотеза про здатність кишкової мікробіоти контролювати масу тіла господаря припускає, що певні групи мікроорганізмів мають вищу швидкість метаболізму поживних речовин, продукуючи більшу кількість SCFAs, тому власники такого типу мікробіоти екстрагують більшу кількість калорій і є схильними до ожиріння [142]. За нашими даними у дітей з МАЖХП спостерігалось значне зменшення кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, збільшення гемолітичних та лактозонегативних штамів *E. coli* та ріст *Candida*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*. Вважається, що порушення співвідношення типів *Firmicutes* і *Bacteroidetes* є підґрунтям розвитку ожиріння і МАЖХП [315, 316]. Діти з метаболічно нездоровим ожирінням демонструють значно нижчу видову та альфа-різноманітність мікробіому [317]. Низьке видове різноманіття, в свою чергу, асоціюється з підвищеним ризиком інсулінорезистентності, дисліпідемії та запалення [318]. Дані нашого дослідження підтвердили присутність кореляційного зв'язку C3 із рівнем IL-6 ($r=+0,29$; $p=0,046$), інсуліном ($r=+0,23$; $p=0,02$), індексом НОМА-IR ($r=+0,23$; $p=0,019$), C2 - з TNF- α ($r=+0,37$; $p=0,01$), AI негативно корелював з рівнем IL-6 ($r=-0,50$; $p<0,05$). Отримані в нашій роботі кореляції C3 з маркерами інсулінорезистентності збігаються з даними Jia Z. та співавт. (2022), які в експериментальній тваринній моделі продемонстрували, що підвищення концентрації C3 сприяє накопиченню ліпідів і активації аутофагії в жировій тканині, отже є промотором ожиріння та інсулінорезистентності [319].

Таким чином, стан кишкової мікрофлори у дітей з МАЖХП та ожирінням характеризується змінами якісного складу та зростанням

метаболічної активності кишкової мікрофлори. Вміст C2, C3 позитивно корелює з концентрацією прозапальних цитокінів, вміст C3 – з рівнем НОМА-IR. На нашу думку, модуляція вмісту SCFA може бути перспективним способом терапевтичного впливу з метою корекції інсулінорезистентності та ожиріння у дітей.

Сонографічними ознаками МАЖХП у дітей з ожирінням є збільшення розмірів правої та лівої часток печінки, підвищення ехогенності паренхіми печінки, погіршення візуалізації печінкових вен, феномен ДЗУ та зростання жорсткості паренхіми. Пацієнти з МАСГ відрізняються вищими середніми значеннями жорсткості печінки ($p < 0,05$), вищою частотою виявлення фібротичних змін печінки різного ступеню, а також достовірно вищою частотою виявлення важких ступенів стеатозу ($p < 0,05$).

Виявлено достовірне збільшення параметрів локальної жорсткості судинної стінки сонних артерій, а саме швидкості пульсової хвилі, модуля еластичності, індексу жорсткості судинної стінки у дітей з МАЖХП. Варто зазначити, що зростання жорсткості артеріальної стінки досліджуваних пацієнтів супроводжувалось збереженням або мінімальними змінами показників, що характеризують пружність та розтяжність стінки судини (ΔD , CAS, CC), що може бути свідченням значного потенціалу компенсаторних здібностей дитини. Зростання судинної жорсткості хворих з МАЖХП у нашому дослідженні було асоційовано з несприятливим метаболічним профілем (дисліпідемією, гіперінсулініемією, інсулінорезистентністю) та переважно абдомінальним типом розподілу жирової тканини, що збігається з даними Rae-Chi Huang зі співавт. (2013), які з'ясували, що підлітки з МАЖХП демонструють достовірне зростання PWV лише за умов присутності кластеру високого метаболічного ризику [320]. Пацієнти з МАСГ характеризувались підвищенням значення КІМ ($p < 0,05$). Отримані нами дані збігаються з даними Topin E. зі співавт. (2014), які продемонстрували, що діти з МАЖХП відрізняються значно вищими рівнями показника КІМ, який корелює зі ступенем стеатозу та рівнем АЛТ [321].

Визначення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій за даними систематичного огляду Yao Zhou та співавт. (2018) визнається одним з маркерів субклінічного атеросклерозу у хворих з МАЖХП [322]. Отримані дані підтверджують припущення, що пацієнти з МАСГ характеризуються вищим рівнем ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, ніж хворі з простим стеатозом [323]. У нашому дослідженні виявлений значущий кореляційний зв'язок показника КІМ з антропометричними параметрами, що характеризують наявність ожиріння (ІМТ) та тип розподілу жирової тканини (ОТ), а також параметрами інсулінорезистентності, що збігається з даними інших авторів [324, 325]. Значущими предикторами товщини КІМ за даними регресійної моделі нашого дослідження стали рівень інсуліну та показник обводу талії. За даними літературних джерел, ожиріння, дисліпідемія та інсулінорезистентність завдають ключового впливу на розвиток судинних ускладнень [326, 327]. Гетерогенність складу жиру та тип розподілу жирової тканини мають критичне значення у розвитку інсулінорезистентності й пов'язаних з нею наслідків [328]. Ендотеліальна дисфункція внаслідок зниження продукції оксиду азоту ендотеліоцитами в умовах інсулінорезистентності та дисліпідемії, активації прокоагулянтних факторів, локальної агрегації тромбоцитів сприяє розвитку структурних змін судинної стінки. Таким чином, даними нашого дослідження підтверджено, що несприятливий метаболічний профіль, який формується при МАЖХП у дітей, супроводжується зростанням локальної судинної жорсткості й товщини КІМ. Вісцеральний тип розподілу жирової тканини при ожирінні та гіперінсулінемія відіграють роль потужних промоторів змін судинної жорсткості.

Отримані у нашому дослідженні дані є підтвердженням гіпотези формування так званого «метаболічно нездорового ожиріння», що відбувається в умовах нерсистенції позитивного енергетичного балансу внаслідок вичерпання компенсаторних можливостей жирової тканини, збільшення маси жирової тканини, переважно, за рахунок гіпертрофії

адиноцитів та зміни спектру цитокінів, що продукуються, у бік прозапального патерну [329]. Так зване «метазапалення» є характерною ознакою дисметаболічних захворювань, включаючи ожиріння і МАЖХП. Отримані дані демонструють, що активність продукції IL-6 та TNF α суттєво зростає, а продукція IL-10 прогресивно знижується при появі ектопічних осередків акумуляції жиру. Наші дані збігаються з результатами інших дослідників, які також демонструють достовірне зростання рівнів IL-6 та TNF α у дітей з МАЖХП [330, 331]. У пацієнтів з МАЖХП продукція IL-6, TNF α та IL-10, відповідно, прямо пропорційно та обернено пропорційно залежить від ступеню жирової інфільтрації печінки та ступеню ушкодження гепатоцитів. Отримані нами дані йдуть всупереч даним Jun-Qi Shi та співавт. [332], які продемонстрували підвищення рівнів IL-10 у пацієнтів з МАСГ, пояснивши подібне зростання своєрідною «компенсацією» запалення, але узгоджуються з даними інших дослідників, які в експериментальних тваринних моделях та клінічних дослідженнях отримали докази протективного впливу IL-10 на ймовірність прогресування МАЖХП [333-336].

Елевація прозапальних цитокінів, за даними нашого дослідження, супроводжується достовірним підвищенням середніх рівнів інсуліну натще та HOMA-IR, ступінь зростання цих показників є найвищою у дітей з МАСГ. Наші дані узгоджуються з даними інших дослідників, які демонструють значне підвищення інсуліну натще та HOMA-IR у дітей з МАЖХП [337, 338], визнають рівень інсуліну натще та HOMA-IR предикторами ризику розвитку МАЖХП у дітей [331], що підтримує концепцію «порочного кола» між ІР та запаленням [339]. ІР жирової тканини може бути як наслідком, так і промотором розвитку печінкової ІР, яка, в свою чергу, виступає ініціатором розвитку та прогресування МАЖХП [340]. TNF α та IL-6, що продукуються гіпертрофованими гепатоцитами або клітинами Купфера, а також ліпополісахариди інтестинального походження активують різні сигнальні шляхи, що призводить до пригнічення інсулінового сигналіну [341]. Таким

чином, отримані нами дані підтримують концепцію опосередкованої запаленням інсулінорезистентності [342]. Зв'язок активності запалення з ІР продемонстрований Park B. H. та співавт. [343], які довели, що пацієнти з високими показниками HOMA-IR характеризуються важчим ступенем лобулярного запалення та фіброзу при гістологічному дослідженні печінки. В нашому дослідженні пацієнти з МАСГ, 12,9% з яких мали фіброз печінки 1-3 ступеня, також мали найвищий ступінь ІР. Дослідження факторів, що впливають на рівень ІР, демонструють що зростання HOMA-IR асоціюється зі збільшенням ступеня жирової інфільтрації печінки [344]. В нашій роботі у дітей з МАЖХП показник HOMA-IR позитивно корелював як зі ступенем ожиріння, зокрема абдомінального ожиріння, так і з ступенем стеатозу печінки та показником CAP.

Отже, поява ектопічних осередків жирової тканини у вигляді МАЖХП, прогресування ступеню стеатозу та ушкодження гепатоцитів супроводжується зростанням активності запалення та рівня інсулінорезистентності. Сироваткові рівні IL-6, TNF α , TNF α /IL-10, HOMA-IR демонструють позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем ожиріння, типом розподілу жирової тканини та ступенем жирової інфільтрації печінки. Таким чином, розуміння ролі запалення та інсулінорезистентності в патогенезі МАЖХП створює нові перспективи щодо розробки нових діагностичних маркерів та спонукає до визначення діагностичної цінності цих показників та впровадження їх в клінічну практику.

Проведене нами дослідження підтвердило значуще підвищення вмісту СК18 у дітей з МАСГ ($p < 0,05$). Отримані нами дані збігаються з даними Fitzpatrick та співавт. (2010), які продемонстрували значне підвищення рівнів СК18 у дітей з морфологічно підтвердженою МАЖХП [162] та Younossi та співавт. (2008), які виявили суттєве зростання СК18 у дітей з МАСГ [163]. Проте велике когортне дослідження Cusi та співавт. (2014) ставить під сумнів діагностичну цінність СК18 при МАЖХП [164]. У нашому дослідженні підтверджено наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем СК18

та ступенем фіброзу печінки ($r=0,39$, $p<0,05$), ступенем стеатозу печінки ($r=0,78$; $p<0,001$). Показано, що динамічні зміни рівня сироваткових фрагментів СК18 пов'язані з односпрямованими змінами активності запалення та ступеня фіброзу печінкової тканини, й можуть бути використані для моніторингу перебігу МАСГ та діагностики розвинутого фіброзу у дорослих і у дітей [345-347]. Комбінований розрахунковий індекс МАСК-3, який поєднує СК18 з маркерами, асоційованими з ушкодженням печінки (АСТ) та інсулінорезистентністю (НОМА1-ІР), продемонстрував відмінну діагностичну точність (93,3%) у виявленні фібротичного тину перебігу МАСГ у дорослих пацієнтів [165]. За даними нашого дослідження СК18 та МАСК-3 продемонстрували високі рівні діагностичної цінності, отже визнані придатними для впровадження в клінічну практику для ранньої діагностики МАСГ у дітей.

У нашому дослідженні встановлено, що носійство поліморфного варіанта Asp299Gly гену *TLR4* зустрічається з частотою 15,8% серед дітей з надмірною вагою та ожирінням, що узгоджується з результатами дослідження Ferwerda B. та співавт. (2007), які приводять 18% частоту виявлення вказаного поліморфізму [348]. Результати нашого дослідження не виявили чіткого зв'язку SNP rs4986790 гена *TLR4* з ймовірністю розвитку МАЖХП у дітей, що збігається з даними Kapil S. та співавт. (2016) [349], але дещо суперечить даним Kiziltas S. та співавт. (2014), які продемонстрували превентивну роль цього поліморфізму у розвитку МАЖХП [350]. Рецептор TLR4 є ключовим сенсором ліпополісахаридів клітинної стінки грамнегативних бактерій, циркулюючих насичених вільних жирних кислот [351, 352]. Зв'язування TLR4 з відповідними лігандами призводить до рекрутингу ефекторних імуніцитів та прогресування пошкодження печінки [341, 353]. Крім того, активація TLR4-асоційованих прозапальних шляхів в метаболічно активних тканинах призводить до порушення реценції інсуліну та формування периферичної та центральної інсулінорезистентності, пригнічення секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, сприяє

активації ліполізу в жировій тканині, акумуляції жиру в печінці й розвитку атеросклерозу, формуючи «порочне коло» дисметаболічних розладів [354]. Вважається, що TLR4 забезпечує молекулярний зв'язок між ожирінням, запаленням та інсулінорезистентністю [355]. В нашому дослідженні пацієнти з МАЖХП з варіантом Asp299Asp гену *TLR4* відрізнялись від хворих з поліморфним варіантом вищими рівнями IL-6, TNF- α ($p > 0,05$) у поєднанні з достовірно нижчими рівнями IL-10 ($p < 0,05$). У пацієнтів з SNV Asp299Gly rs4986790 гену *TLR4*, хворих на МАЖХП, продукція IL-10 зберігалась на достовірно більш високому рівні, що поєднувалось з більш низькими рівнями прозапальних цитокінів, порівняно з хворими з Asp299Asp варіантом гену *TLR4*. Був виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між AG-генотипом гену *TLR4* та рівнем IL-10 ($r = +0,459$; $p < 0,05$). Власна гіпотеза впливу варіанта Asp299Gly гена *TLR4* на характер запальної відповіді представлена на рис. 9.1.

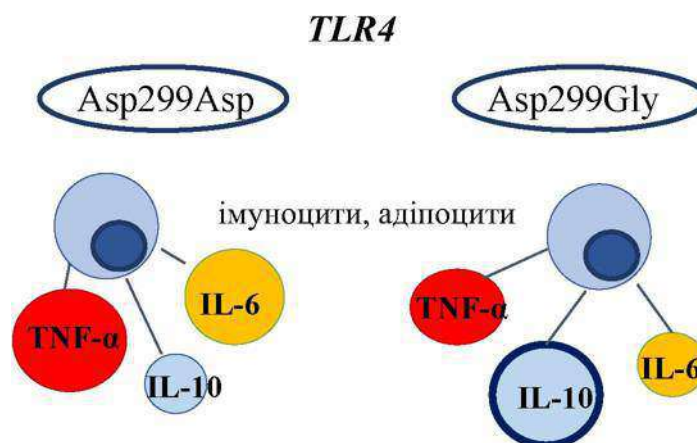


Рисунок 9.1 – Гіпотеза запальної відповіді при МАЖХП в залежності від генотипу SNV rs4986790 *TLR4*

В цілому, за даними нашого дослідження, носійство поліморфного варіанту SNV Asp299Gly rs4986790 гену *TLR4* супроводжується формуванням більш сприятливого метаболічного та цитокінового профілю і,

ймовірно, має протективні властивості щодо розвитку й прогресування МАЖХП.

Частота виявлення мінорного Т-алелю rs11110390 C>T гену *NR1H4* серед дітей з МАЖХП, за нашими даними, склала 41,2%, перевищуючи показник дітей з ожирінням (36,2%, $p<0,05$), та показники поширеності мінорного (Т) алелю в європейській популяції за даними ALFA project (32,4%) [356]. Поширеність гомозиготного носійства SNV rs11110390 C>T гену *NR1H4* серед дітей з МАЖХП склала 17,5% ($p<0,05$), що створює умови для припущення можливості асоціації ТТ-генотипу rs11110390 *NR1H4* з ймовірністю розвитку МАЖХП. За даними досліджень останніх років доведено зв'язок цілого спектру SNV кодуєчих та некодуєчих регіонів гену *NR1H4* з різними дисметаболічними та запальними захворюваннями [357-367]. Van Mil S.W. та співавт. (2009) ідентифікували 4 нових SNV *NR1H4*, що супроводжувались функціональними дефектами ефективності трансляції та активності протеїну, у вагітних з холестазом, висуваючи присутність зв'язку з ймовірністю розвитку холестатичних та дисліпідемічних захворювань [367]. Слід зазначити, що в цілому інтронні мутації (до яких належить і досліджуваний нами SNV) мають важливе функціональне значення завдяки здатності регулювати експресію генів через утворення нефункціональних РНК, підсилення активності транскрипції, контроль швидкості сплайсингу [368].

Присутність ТТ-генотипу rs11110390 *NR1H4*, за нашими даними, була асоційована з порушенням гомеостазу жовчних кислот: діти з ТТ-генотипом демонстрували зростання концентрації кон'югованих з таурином фракцій в печінковій та міхуровій жовчі, яке асоціювалось зі збільшенням жорсткості паренхіми печінки та зростанням активності холестазу. Саме контроль за синтезом, ентерогенатичною циркуляцією та детоксикацією жовчних кислот є провідною функцією FXR та його таргетних генів [369]. Високий рівень експресії в шлунково-кишковому тракті дозволяє FXR грати роль чутливого сенсору концентрації жовчних кислот у печінці та ентероцитах, бути

медіатором негативного зворотного зв'язку, контролю реабсорбції та секреції жовчних кислот в портальний кровоток для збереження бар'єрної функції кишечника. Порушення FXR-сигналіngu в експериментальній моделі стеатозу у мишей призводить до зростання ступеню стеатозу печінки й розвитку ендонлазматичного ретикулярного стресу [370]. Порушення метаболізму жовчних кислот супроводжується значним підвищенням ризику ушкодження печінки [371]. Крім того, пацієнти з МАСГ характеризуються більшою ймовірністю пошкодження печінки вторинними жовчними кислотами [372]. В нашому дослідженні у пацієнтів з ТТ-генотипом SNV rs11110390 *NR1H4* спостерігались достовірно вищі показники жорсткості печінки й тенденція до зростання ступеню жирової інфільтрації при відсутності значущих відмінностей ліпідного спектру, що суперечить даним Martin Heni та співавт. (2013), які демонструють присутність асоціації SNV rs11110390 *NR1H4* з рівнями вільних жирних кислот [362]. Однією з ймовірних причин змін жорсткості печінки при порушенні FXR-сигналіngu може бути активація прозапальних каскадів внаслідок підвищення проникності кишечника. В експериментальному дослідженні Inagaki T. та співавт. (2006) продемонстровано, що FXR відіграє вирішальну роль у підтримці цілісності кишечного епітеліального бар'єру та запобіганні розвитку надмірного бактеріального росту й бактеріальній транслокації [373]. Крім того, FXR здатний до безпосереднього селективного інгібування NF-κB-асоційованої запальної відповіді та забезпечення виживаності гепатоцитів [102]. За нашими даними, у хворих з СТ- та ТТ-генотипом rs11110390 *NR1H4* спостерігалось зростанням концентрації IL-6 та TNF-α, але у дітей з СТ-генотипом баланс цитокінів зберігався завдяки підвищенню продукції IL-10, а у дітей з ТТ-генотипом *NR1H4* спостерігалась значна редукція рівня IL-10, що призводило до зсуву балансу про- та протизапальних цитокінів у бік запалення.

Таким чином, за даними нашого дослідження, SNV rs11110390 *NR1H4* має зв'язок з підвищенням ймовірності розвитку МАЖХП у дітей. В цілому,

враховуючи рівень поширеності ТТ-генотипу SNP *NR1H4* в дитячій популяції (10,5%), особливості перебігу захворювання у хворих з поліморфним генотипом, слід вважати носіїв ТТ-генотипу здатними до розвитку несприятливого перебігу захворювання.

За даними дослідження транскриптомних маркерів встановлено підвищення рівнів miR-122 у дітей з МАЖХП ($p < 0,05$). Виявлена позитивна асоціація вмісту miR-122 з показниками розподілу жирової тканини, рівнем ГГТ, параметрами еластичності та жорсткості печінки, рівнями TNF α , IL-10, інсуліну, негативна кореляція з анаеробним індексом, ЛПВГ та вмістом С4. Виявлено підвищення вмісту lncRNA MEG3 у сироватці крові у дітей з ожирінням та МАЖХП. Отримані нами дані збігаються з результатами Cheng X. та співавт. (2021), які показали зростання рівня експресії lncRNA MEG3 в зразках печінки хворих з МАЖХП та МАСГ в 1,6 та 1,9 рази, відповідно [124]. В той же час, китайські дослідники виявили пригнічення експресії lncRNA MEG3 в тканині печінки хворих на МАЖХП [374]. Підвищення експресії lncRNA MEG3 у дітей з МАЖХП, ймовірно, виконує функцію своєрідного компенсаторного механізму. Підтримкою цієї гіпотези виступають відомі ефекти впливу lncRNA MEG3. На сьогодні найбільш вивченим та доведеним численними експериментальними даними є факт супресивного впливу lncRNA MEG3 на пухлини різного тканевого походження, припаймпи раку печінки, шлунку, жовчного міхура, яєчників, ендометрію та легень, через здатність індукувати апоптоз та інгібувати проліферацію пухлинних клітин [375]. Але в останні роки з'являється все більше доказів зв'язку lncRNA MEG3 з печінковою інсулінорезистентністю [376], ендотеліальною дисфункцією [124], оксидативним стресом [377], печінковим фіброгенозом [378], механізмами диференціації жирових [379] та загибелі печінкових клітин [380], акумуляції ліпідів [374], гомеостазом жовчних кислот [381], тобто ключовими патогенетичними компонентами МАЖХП [382]. Припускають, що lncRNA можуть функціонувати шляхом: 1) безпосереднього зв'язування з ДПК або факторами транскрипції для

регуляції експресії генів на транскрипційному рівні; 2) модулювання активності та стабільності мРНК, miR або білків для регуляції експресії на посттранскрипційному рівні; і 3) втручання в комплекси хроматину для репресії або активації експресії генів епігенетичним способом [383]. В нашій роботі продемонстровані односпрямовані зміни вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 у сироватці крові, що гіпотетично може бути непрямым підтвердженням «спонжингу» цих молекул шляхом конкурентного зв'язування [375, 384]. Здатність lncRNA MEG3 до реципрокної регуляції miR-421 експериментально підтверджена на стовбурових клітинах раку яєчників [385]. Окрім miR-421, lncRNA MEG3 діє як конкурувальна ендогенна РНК шляхом секвестрування кількох miR, включаючи miR-466i-5p, miR-574-5p і miR-770-5p, націлених на так звані хаб-гени, які експресуються в жировій тканині і беруть участь у регуляції запалення, фіброзу та інсулінового сигналіну в умовах інсулінорезистентності [386].

Роль miR-421 в патогенезі МАЖХП була продемонстрована на тваринних моделях захворювання печінки: посилення експресії miR-421 супроводжувалось розвитком оксидативного стресу та порушень ліпідного обміну [387], а також сприяло окисному пошкодженню клітин, викликаючи мітохондріальну дисфункцію [388]. Доведена здатність miR-421 пригнічувати експресію FXR [389], що, в свою чергу, може посилювати активність ліпогенезу, викликати порушення оксидації вільних жирних кислот та циркуляції жовчних кислот. В нашій роботі показано, що рівень miR-421 негативно корелює з рівнями ЛПВГ, що є відображенням впливу miR-421 на ліпідний обмін. Отже, lncRNA MEG3 та miR-421 демонструють протилежні ефекти впливу в контексті МАЖХП, тому продемонстроване в нашій роботі односпрямоване збільшення вмісту циркулюючих miR-421 та lncRNA MEG3 може підтримувати концепцію можливості їх конкурентного зв'язування.

Результати проведенного нами дослідження демонструють зв'язок вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 з показниками, що характеризують ступінь

розвитку та розподіл жирової тканини (обвод талії, жировий індекс, ІМТ). Отримані нами дані збігаються з результатами дослідження Daneshmoghdam J. та співавт. (2021), які продемонстрували позитивний зв'язок експресії lncRNA MEG3 підшкірної жирової тканини з антропометричними індексами ожиріння [389]. Ймовірним поясненням таких змін також може бути припущення про компенсаторний характер змін експресії lncRNA, оскільки доведено, що lncRNA MEG3 бере участь у визначенні напрямку диференціації мезенхімальних стовбурових клітин: а саме інгібує адипогенез і сприяє остеогенезу [378]. Аналіз вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 у сироватці крові хворих на МАЖХП у нашому дослідженні також виявив позитивний кореляційний зв'язок з показниками, що характеризують ступінь ектопічного накопичення жирової тканини в печінці та підшлунковій залозі. Huang P. та колеги (2019) продемонстрували здатність lncRNA MEG3 до пригнічення експресії ліпогенез-асоційованих генів, секреції тригліцеридів, отже до супресії акумуляції ліпідів в гепатоцитах шляхом конкурентного зв'язування з miR-21 [390]. Ймовірно, підвищення рівня lncRNA MEG3 у сполученні з підвищенням miR-421 у дітей з МАЖХП виконує своєрідну «захисну» функцію.

Доведено, що експресія lncRNA MEG3 в ендотелії судин підтримує гомеостаз глюкози та інсуліновий сигналінг, захищаючи ендотелій печінки від клітинного старіння при ожирінні. MEG3-нокаутні мишині моделі ожиріння демонстрували розвиток інсулінорезистентності, яка, всупереч традиційним уявленням про її причинний зв'язок з хронічним запаленням, не мала впливу на показники системного запалення, що дозволило припустити, що інсулінорезистентність, викликана нокаутом MEG3 спричинена іншими механізмами [124]. У нашій роботі вміст lncRNA MEG3 виявив лише тенденцію до позитивної кореляції з індексом HOMA-IR ($p=0,12$), причому, на відміну від miR-421, не було знайдено значущої асоціації з рівнями проанальних та протизанальних цитокінів. В свою чергу, рівень miR-421 також виявив тенденцію до позитивної кореляції з індексом HOMA-IR

($p=0,11$), але її зв'язок з рівнями $\text{TNF}\alpha$ та $\text{TNF}\alpha / \text{IL}10$ був значущим, що збігається з результатами дослідження Braga A. та співавт. (2021), які продемонстрували присутність позитивного кореляційного зв'язку miR-421 з рівнями С-реактивного протеїну та IL-6 у пацієнтів з метаболічним синдромом [391].

Таким чином, ncRNAs, зокрема lncRNA MEG3 та miR-421 , є важливими регуляторами різноманітних клітинних процесів у дітей з МАЖХП та ожирінням, що підтверджується асоціацією їх сироваткових рівнів з метаболічними, антропометричними, імунологічними параметрами. Значуща елевация вмісту lncRNA MEG3 та miR-421 у сироватці крові дітей, хворих на МАЖХП та ожиріння, міцний позитивний кореляційний зв'язок з ступенем жирової інфільтрації та жорсткості тканини печінки надають підстав для використання цих маркерів для діагностики та моніторингу перебігу МАЖХП у дітей.

На 2 етапі нашого дослідження було проведено визначення діагностичної цінності неінвазивних антропометричних, соно-еластографічних, імунологічних, транскриптомних маркерів для діагностики МАЖХП, диференційної діагностики різних клінічних форм МАЖХП та неінвазивної діагностики фіброзу печінки при МАЖХП. На підставі отриманих даних інформативності розроблені діагностичні алгоритми, які поєднали маркери інсулінорезистентності та запалення з транз'єнтною еластографією, а також СК18, MACK-3 з транз'єнтною еластографією і дозволили удосконалити диференційну діагностику різних форм МАЖХП та селекцію хворих з несприятливим перебігом захворювання.

Встановлено, що неінвазивні розрахункові маркери (AI, IC), маркери УЗ-оцінювання розподілу жирової тканини (ЖІ) та ехогенності печінки (ГРІ), транскриптомні маркери (miR-122) демонструють високий рівень інформативності щодо ранньої діагностики МАЖХП у дітей. Порогові рівні AI 1,64 (чутливість 82,1, специфічність 77,3, AUC 0,736, $p<0,05$), IC 0,24 (чутливість 82,1, специфічність 88,5, AUC 0,721, $p<0,05$), ЖІ 0,35 (чутливість 88,9, специфічність 85,0, AUC 0,89; $p<0,05$), ГРІ 1,27 (чутливість 92,9,

специфічність 84,6, AUC 0,90; $p < 0,05$), miR-122 0,41 ум.од (чутливість 60%, специфічність 89,1%, AUC 0,76; $p < 0,05$) здатні відокремити дітей з МАЖХП від дітей з ожирінням і можуть бути рекомендовані для скринінгу на МАЖХП у дітей на етапах амбулаторної та неспеціалізованої шпитальної допомоги.

Отримані нами порогові значення КЗУ збігаються з результатами дослідження Desai та співавт. (2016) [268]. Результати нашого дослідження свідчать про високий рівень інформативності стеатометрії у кількісному оцінюванні стеатозу печінки (AUC 0,789) у дітей: чутливість методу у виявленні МАЖХП склала 83,3%, специфічність 62,9%. Показники, отримані Tada та співавторами (2019) у дорослих пацієнтів продемонстрували значно вищі рівні специфічності (90,9%), але розбіжності можуть пояснюватися відмінностями методик, що були використані, як референтні [392]. Ває J.S. та співавт. (2019) показали, що ступінь стеатозу є єдиним значущим фактором, що має вплив на КЗУ, тоді як фіброз та запалення не мають такого впливу [393]. Отже, стеатометрія з високою інформативністю може бути використана для кількісного оцінювання ступеню жирової інфільтрації печінки. Порівняння діагностичної цінності стеатометрії з іншими УЗ-асоційованими методиками демонструє переваги ТЕ за показниками чутливості, специфічності, інформативності у виявленні стеатозу (87%, 83%, 0,93, відповідно), але доступність ТЕ для загальної клінічної практики обмежена високою вартістю обладнання [268]. Комп'ютерний розрахунок гепаторепального індексу (ГРІ) шляхом порівняння ехогенності печінки та правої нирки також є альтернативою кількісного оцінювання стеатозу з високим рівнем інформативності, але має ряд обмежень, пов'язаних з присутністю хронічних захворювань нирок, можливістю ектопії нирки [394].

Неультразвукові способи візуалізації, зокрема магніто-резонансна спектроскопія (MRS) та магніто-резонансна спектроскопія з визначенням щільності жирової фракції (MRS-PDFF) є більш чутливими для квантифікації стеатозу, ніж ультразвукові, завдяки відмінній кореляції з морфологічною активністю, значно нижчому порогові виявлення стеатозу (5% та 3,5%,

відповідно) [395, 396]. Нерівномірний розподіл жирових включень може вплинути на діагностичну точність дослідження, що вимагає поліпозиційного сканування, значно збільшує тривалість дослідження й вимагає складної експертизи [7, 397]. Використання КТ у діагностиці МАЖХП у дітей є обмеженим, оскільки у дітей демонструє низькі рівні чутливості та інформативності, піддає дитину впливу іонізуючого випромінювання, не здатне диференціювати запалення та фіброз [398, 399]. Таким чином, за нашими даними, стеатометрія з пороговим рівнем КЗУ для діагностики будь-якого ступеня стеатозу 2,03 дБ/см (чутливість 83,3%, специфічність 62,9%, AUC 0,79; $p < 0,0001$) характеризується найбільш вдалим профілем діагностичної точності, доступності, зручності у використанні, безпечності серед УЗ-асоційованих та не-УЗ-асоційованих методик, й може бути впроваджена в клінічну практику для ранньої діагностики МАЖХП у дітей.

У нашому дослідженні 2D-SWE характеризується найвищим рівнем інформативності (AUC 0,91, чутливість 84,6%, специфічність 77,1%, $p < 0,0001$) у виявленні змін жорсткості печінки. Пороговий рівень жорсткості наренхіми печінки дітей з МАСГ у нашому дослідженні склав 5,28 кПа. Наші дані не суперечать результатам Garcovich M. та співавт. (2017), які демонструють чутливість 85%, специфічність 95%, AUC 0,92 для порогового значення 5,1 кПа [400].

Отже, мультипараметричне УЗД, яке поєднує 2D-SWE та стеатометрію, доцільно рекомендувати для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики різних форм МАЖХП у дітей. Показник жорсткості печінки (пороговий рівень 5,28 кПа, чутливість 84,6%, специфічність 77,1%, AUC = 0,91; $p < 0,05$) доцільно використовувати для відмежовування пацієнтів з МАСГ, а КЗУ (пороговий рівень 2,03 дБ/см, чутливість 83,3%, специфічність 62,9%, AUC 0,79; $p < 0,05$) - для ранньої діагностики МАЖХП. Отримані нами дані збігаються з даними інших авторів, які продемонстрували підвищення інформативності при комбінованому застосуванні зсувнохвильової еластографії та стеатометрії з 0,63 до 0,73, а також зростання

інформативності градації ступеню стеатоза, запалення та фіброзу печінки [401].

Чутливість норогового значення СК18 ($\geq 87,4$ U/l) для діагностики МАСГ у дітей склала 81,8%, специфічність – 70,0%, AUROC 0,74 ($p < 0,05$), тобто 81,8% пацієнтів із підозрою на МАСГ можуть бути ідентифіковані за допомогою СК18 і уникнути біопсії печінки. Мультицентрове валідаційне дослідження NASH CRN дорослих пацієнтів з морфологічно підтвердженою МАЖХП показало, що рівень СК18 у плазмі крові є незалежним предиктором МАСГ (AUROC 0,83; 95% ДІ: 0,75-0,91) [161]. Мета-аналіз Musso та співавт. (2011) продемонстрував чутливість 78% (0,64-0,92), специфічність 87% (0,77-0,98), AUROC 0,82 (0,78-0,88) СК18 для діагностики МАСГ у дорослих [402]. У мета-аналізі Lei He та співавт. (2017) встановлено, що СК18 (M30) має помірну точність для відмежування МАСГ від простого стеатозу: AUROC 0,82 (95% СІ, 0,79–0,85), чутливість 0,75 (95% СІ, 0,69–0,81), специфічність 0,77 (95% СІ, 0,68–0,84) [345]. Отримані нами показники чутливості та специфічності СК18 приблизно збігаються з даними мета-аналізу Lei He та співавт., але низький рівень специфічності тесту вимагає його удосконалення, що може бути здійснено шляхом комбінації СК18 з іншими маркерами або візуалізаційними методами [346]. Поєднання СК18 з метаболічними параметрами у розрахунковому індексі МАСК-3 у нашому дослідженні продемонструвало підвищення діагностичної точності (пороговий рівень 0,053, чутливість 90,9%, специфічність 84,6%, AUC 0,96; $p < 0,05$). Враховуючи високі показники діагностичної точності транзійтної еластографії печінки у виявленні фіброзу будь-якого ступеню, у тому числі розвинутого, при МАСГ, на нашу думку, поєднання СК18, МАСК-3 та транзійтної еластографії є доцільним для поліпшення ефективності селекції педіатричних хворих щодо проведення біопсії печінки й активного тераневтичного втручання [226]. Слід зазначити, що в доступній педіатричній науковій літературі ми не знайшли робіт, присвячених індексу МАСК-3, тому наша робота є новаторською спробою удосконалення діагностичного алгоритму шляхом визначення ефективності застосування

цього показника для діагностики здатних до швидкого прогресування форм МАЖХП й визначення осіб, що потребують проведення морфологічного дослідження та інтенсифікації терапії.

На сьогодні, дослідження з залученням 2 когорт загальною чисельністю 7873 дорослих пацієнтів підтвердило відповідність верхнього ліміту HOMA-IR 2,0 нормальному вмісту жиру в печінці [403]. Систематичний огляд та мета-аналіз Arellano-Ruiz P. та співавт. [404] продемонстрував варіабельність порогових рівнів HOMA-IR від 2,3 до 3,59 в діагностиці метаболічного синдрому у дітей та підлітків. 75-й процентиль HOMA-IR в класифікації осіб з будь-якими факторами кардіометаболічного ризику (у тому числі зростання рівня АЛТ > 40 ОД /л) в загальній популяції склав (3,02; AUROC = 0,73, 95 % ДІ = 0,70-0,75), у дітей з нормальною вагою - (1,68; AUROC = 0,76, 95 % ДІ = 0,74-0,79), у дітей з ожирінням (3,42; AUROC = 0,71, 95 % ДІ = 0,69-0,72) і [405]. За результатами нашого дослідження отримані достатньо високі показники чутливості HOMA-IR для діагностики простого стеатозу печінки (пороговий рівень 3,6, чутливість 78,6%, специфічність 52,0%, AUC 0,69) та МАСГ (пороговий рівень 4,9, чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %, AUC 0,75). Отримані нами дані збігаються з даними Kim A. та співавторів (2020), які вважають підвищення HOMA-IR $> 3,0$ значущим предиктором МАЖХП [406]. Prokopowicz Z. та співавтори (2018) продемонстрували високі показники діагностичної точності в виявленні МАЖХП для порогового значення HOMA-IR $> 4,09$ (AUROC = 0,82, чутливість 70,8%, специфічність 83,6%, 95% ДІ 0,73) [331]. Пороговий рівень HOMA-IR 4,9 показав 100% чутливість (ДІ 95%: 96,2-100) та 67,9% специфічність (ДІ 95%: 57,1-78,7) для виявлення стеатозу печінки тяжкого ступеню у дітей з ожирінням [407]. Отже, наші дані демонструють, що HOMA-IR має достатній рівень інформативності для неінвазивного скринінгу на МАЖХП у дітей з ожирінням, а також достатню чутливість для селекції хворих на МАСГ.

За нашими даними, чутливість порогового значення TNF α /IL-10 $\geq 0,58$ для діагностики МАСГ склала 75,7%, специфічність 65,7%, AUC 0,72.

Дослідження Tarantino G. та співавторів [408] навело докази 100% специфічності порогового рівня IL-6 4,6 пг/мл (AUC 0,82) в розмежуванні простого стеатозу печінки та МАСГ. Alaaeddine N. та колеги [409] розраховували показники діагностичної цінності концентрації мРНК TNF α для дорослих пацієнтів: пороговий рівень 100 нг/мл продемонстрував чутливість 66,7%, специфічність 74,1% (AUC 0,685) у виявленні МАСГ.

Доведено, що запропоновані порогові значення НОМА-IR та TNF α /IL-10 можуть бути впроваджені для неінвазивної діагностики МАЖХП. Створено алгоритм діагностики МАЖХП з застосуванням НОМА-IR та TNF α /IL-10, який доцільно рекомендувати для диференційної діагностики різних форм МАЖХП (простого стеатозу та МАСГ) на ранніх етапах надання медичної допомоги дітям з ожирінням.

Чутливість порогового значення miR-122 0,56 для виявлення фіброзу печінки при МАЖХП склала 75%, специфічність 100%, AUC 0,84; $p=0,015$, порогового рівня lncRNA MEG3 82,7 ум. од. - 80,0%, специфічність 89,5%, AUC 0,80; $p=0,044$, порогового рівня miR-421 31,4 ум. од. - 80,0%, специфічність 72,7%, AUC 0,85; $p=0,0001$). Встановлено придатність транскриптомних маркерів (miR-122, miR-421, lncRNA MEG3) для ранньої діагностики фіброзу печінки при МАЖХП у дітей.

На 3 етапі дослідження за допомогою ретроспективного аналізу, аналітичного дослідження, виявлення вірогідних міжгрупових відмінностей, розрахунку відношення шансів для низки чинників, встановлені значущі фактори ризику розвитку різних форм МАЖХП у дітей, на підставі яких створена прогностична таблиця ризику розвитку МАСГ, як варіанту несприятливого перебігу захворювання.

За результатами факторного аналізу з'ясовано, що предикторами МАЖХП у дітей з ожирінням є 6 груп факторів, які характеризують метаболічний ризик (11,9% дисперсії), функціональний стан печінки (8,3%), зміни ліпідного спектру крові (7,3%), спадкову схильність (6,2%), активність запалення та апоптозу (5,9%), функціональний стан жовчного міхура (5,3%).

Встановлено, що снільними факторами ризику простого стеатозу печінки і МАСГ є ожиріння матері та метаболічний синдром. Вирішальними для розвитку стеатогепатозу є вік (OR 1,89, 95% ДІ 1,75-2,05; $p=0,012$) та абдомінальне ожиріння (OR 2,83, 95% ДІ 1,14-6,02; $p=0,003$), МАСГ - чоловіча стать (OR 1,41, 95% ДІ 1,16-2,07; $p=0,006$), вага при народженні (OR 1,31, 95% ДІ 1,11-1,86; $p=0,025$), присутність СНБР (OR 1,48, 95% ДІ 1,20-2,20; $p=0,011$) та гіпокінезії ЖМ (OR 1,34, 95% ДІ 1,14-1,82; $p=0,017$), що підтверджує доцільність діагностики та корекції цих патологічних станів. На підставі математичної обробки численних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів створено математичну модель прогнозування розвитку МАСГ, яка продемонструвала високі показники діагностичної цінності - чутливість 76,9%, специфічність 94,3% ($p<0,05$).

Проведено аналіз можливості модифікації виявлених прогностичних факторів, на підставі чого розроблено диференційований алгоритм менеджменту хворих з МАЖХП та моніторингу його ефективності (рис. 9.2). Неінвазивна стратифікація ризику розвитку МАСГ за допомогою розробленої системи прогнозування дозволяє виявити фактори, які можуть бути модифіковані, зокрема, присутність синдрому надмірного бактеріального росту та зниження скоротливої функції жовчного міхура. Крім того, виявлення нездорової харчової поведінки та визначення її типу, а також дослідження стану засвоєння лактози дозволить своєчасно скоригувати тактику нутритивної терапії. Своєчасна корекція зазначених станів, на нашу думку, є доцільною для поліпшення ефективності лікування та прогнозу перебігу захворювання, причому оцінка якості життя шляхом медико-біологічного онитування вважається придатною для моніторингу ефективності терапевтичних втручань. Персистенція ознак стеатозу та фіброзу печінки, підвищення активності печінкових трансаміназ всупереч проведеного лікування вимагає повторних досліджень для виключення інших виліковних причин ураження печінки та є показанням для проведення біопсії печінки та морфологічного дослідження.

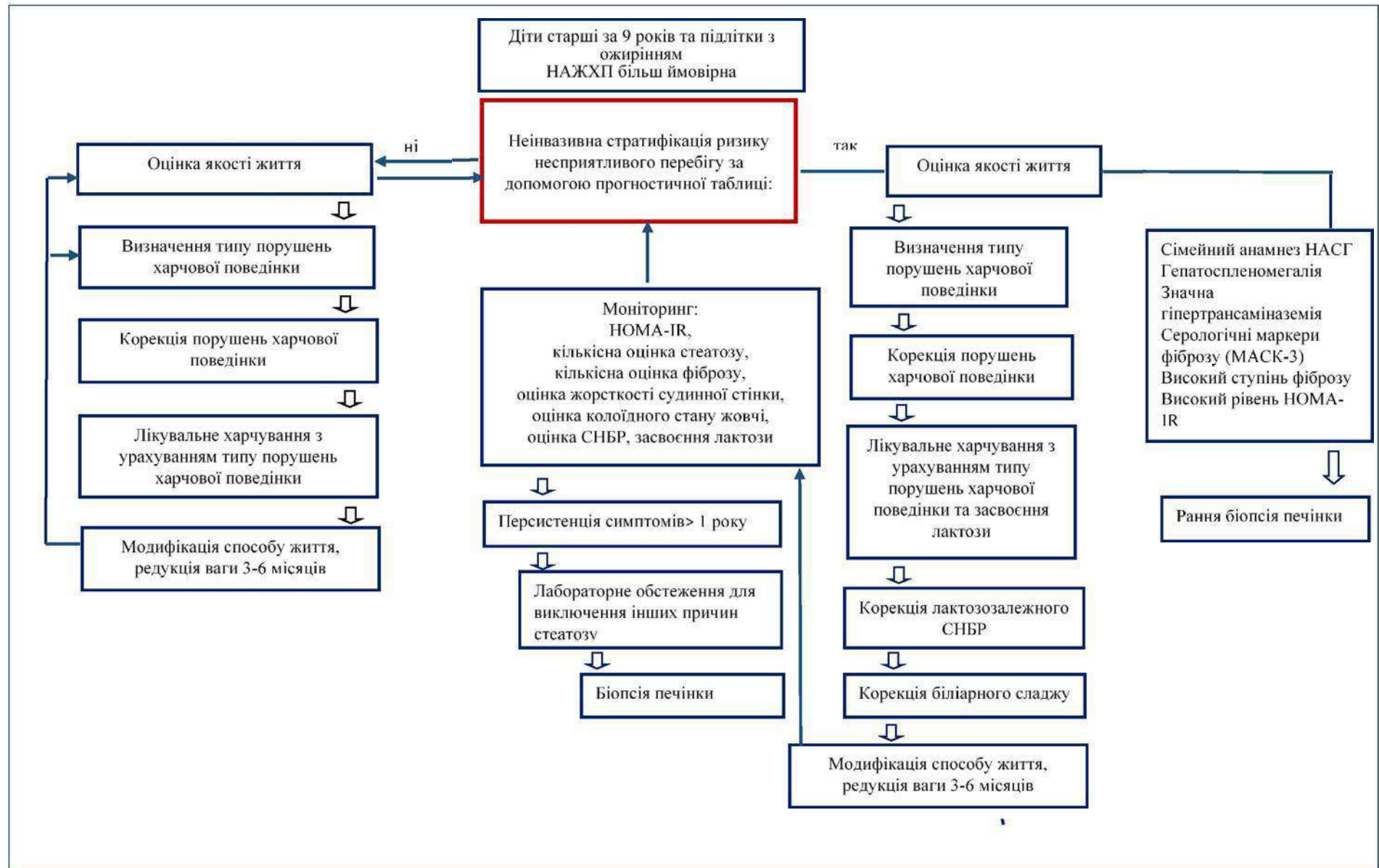


Рисунок 9.2 – Алгоритм менеджменту хворих на МАЖХП та моніторингу його ефективності

Таким чином, результати проведеного дослідження, на нашу думку, є достатньо аргументованою підставою щодо впровадження в практичну діяльність педіатрів, дитячих гастроентерологів та лікарів загальної практики, сімейної медицини розроблених неінвазивних маркерів, діагностичних та диференційно-діагностичних алгоритмів, системи прогнозування несприятливого перебігу та алгоритму персоніфікованого менеджменту хворих з МАЖХП.

ВИСНОВКИ

Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки характеризуються значною поширеністю в дитячій популяції, малосимптомністю клінічного перебігу на ранніх етапах, значною коморбідністю, здатністю до швидкого прогресування з формуванням розвинутого фіброзу та цирозу печінки, що зумовлює зростання смертності від ускладнень. На сьогодні залишаються не визначеними скринінгові та диференційно-діагностичні маркери метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки. Існує нагальна потреба в розробці персоніфікованих підходів для запобігання прогресування МАЖХП із урахуванням впливу чисельних екзогенних та ендогенних чинників. У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та запропоновано вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної педіатрії – удосконалення ранньої діагностики та прогнозування ризику несприятливого перебігу метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки на підставі теоретичного узагальнення даних клінічного дослідження, вивчення механізмів запалення, інсулінорезистентності й апоптозу, метаболічного профілю, харчової поведінки, генетичної варіабельності (*SNV NR1H4* та *TLR4*), стану епігенетичної регуляції та математичного моделювання прогнозу перебігу захворювання.

1. Програмування розвитку певного клінічного фенотипу МАЖХП розпочинається антенатально, що підтверджується вищою частотою виявлення надмірної ваги та ожиріння у матерів дітей з МАСГ порівняно з дітьми з простим стеатозом (69,7% проти 52%; $p < 0,05$), вищим набором ваги матерями за вагітність ($18,5 \pm 1,2$ кг проти $14,9 \pm 0,7$ кг; $p < 0,05$), вищою частотою виявлення маси тіла при народженні більше 4 кг (34,9% проти 17,3%; $p < 0,05$). Характерними клініко-лабораторними ознаками МАСГ є домінування чоловічої статі відносно жіночої (3,4:1) ($p < 0,05$), вищі ступені ожиріння й розвитку вісцеральної жирової тканини ($p < 0,05$), ознаки

цитолітичного синдрому ($p < 0,05$), активність якого обумовлена ступенем розвитку жирової тканини ($r = +0,39$; $p < 0,05$).

2. Наслідками впливу МАЖХП на всі сфери життя дітей є погіршення якості життя у фізичному і психічному субдоменах, обумовлене зниженням показника загального стану здоров'я (МАСГ - 69 балів, простий стеатоз – 58 балів, проти 78; $p < 0,05$), обмеженням життєвої активності (МАСГ – 60 балів, простий стеатоз – 63 бали, проти 88; $p < 0,05$), зниженням загального показника психічного здоров'я (МАСГ - 64 бали, простий стеатоз – 63 бали, проти 88; $p < 0,05$). Характерними змінами фізичного компоненту здоров'я дітей з МАСГ є зростання показника інтенсивності болю (МАСГ – 86 балів, простий стеатоз – 74 бали; $p < 0,05$), обумовлене супутньою патологією біліарного тракту, кишечника, підшлункової залози ($p < 0,05$), психічного компоненту здоров'я – погіршення загального показника психічного здоров'я внаслідок розладів емоційної сфери (МАСГ – 35 балів, простий стеатоз - 67 балів; $p < 0,05$). Домінуючим типом нездорової ХП серед дітей з МАЖХП є емоційний тип (МАСГ - 87,5 %, простий стеатоз – 75 %; $p < 0,05$).

3. Прогресування ступеня ушкодження гепатоцитів супроводжується формуванням нездорового метаболічного фенотипу, що підтверджується зростанням кількості компонентів метаболічного синдрому (МАСГ – 1,85, простий стеатоз – 1,2; $p < 0,05$), питомої ваги дітей з метаболічним синдромом (МАСГ – 34,8 %, простий стеатоз – 14,7 %; $p < 0,05$). Характерною ознакою змін кишечного мікробіому дітей з МАЖХП незалежно від форми захворювання є СНБР (МАСГ – 31,8 %, простий стеатоз – 30,7 %; $p < 0,05$), який слід вважати ймовірним промотором прогресування захворювання за рахунок змін спектру фекальних КЖК – збільшення вмісту С2 (МАСГ – до $0,12 \pm 0,04$ мкг/мл, простий стеатоз - до $0,07 \pm 0,02$ мкг/мл; $p < 0,05$), зниження С3 (МАСГ до $0,05 \pm 0,01$ мкг/мл, простий стеатоз до $0,04 \pm 0,01$; $p < 0,05$), що сприяє прогресуванню активності запалення та інсулінорезистентності. Предиктором розвитку СНБР у дітей з ожирінням слід вважати мальабсорбцію лактози (OR 7,0; $p < 0,05$).

4. Характерними соно-еластографічними ознаками МАСГ у дітей з ожирінням порівняно з дітьми з простим стеатозом є зростання частоти виявлення фібротичних змін печінки різного ступеню (12,9% проти 6%; $p<0,05$), частоти виявлення тяжкого ступеню стеатозу (S3) (29 % проти 12 %; $p<0,05$). Зниження скоротливої функції ЖМ при МАЖХП асоціюється зі зростанням показника CAP ($250,6\pm57,4$ проти $219,5\pm33,5$ дБ/м; $p<0,05$) і жорсткості паренхіми печінки ($4,6\pm1,2$ кПа проти $4,0\pm0,7$ кПа; $p<0,05$), яка негативно корелює з вмістом кон'югованих з таурином та гліцином фракцій жовчних кислот печінкової жовчі ($r=-0,64$; $r=-0,64$, відповідно; $p<0,05$). Придатним для оцінювання кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП сонографічним маркером є товщина КІМ, предикторами якої визнані рівень інсуліну ($\beta=0,00014$; $p=0,00767$) та показник обводу талії ($\beta=0,00024$; $p=0,01623$). Порогове значення КІМ $>0,5$ мм слід вважати ознакою підвищення кардіоваскулярного ризику.

5. Результатом експансії жирової тканини з розвитком її ектонічних осередків (МАЖХП) є формування «метазапального» наттерну цитокінового профілю, асоційованого зі зростанням активності продукції IL-6 (з $1,01$ ($0,20$; $1,11$) пг/мл до $3,61$ ($0,11$; $5,02$) пг/мл, $p<0,05$), TNF α (з $0,21$ ($0,12$; $0,28$) пг/мл до $1,51$ ($0,22$; $1,92$) пг/мл, $p<0,05$) і зниженням продукції IL-10 (з $8,72$ ($5,45$; $11,44$) ш/мл до $2,42$ ($0,61$; $7,52$) ш/мл; $p<0,05$), поєднаного з інсулінорезистентністю та апонтозом гепатоцитів. Характерною ознакою МАСГ слід вважати поєднання підвищення TNF α / IL-10 ($p<0,05$) з елевацією НОМА-IR ($p<0,05$) та СК18, який продемонстрував позитивний кореляційний зв'язок з ступенем фіброзу печінки ($r=+0,39$; $p<0,05$), ступенем стеатозу печінки ($r=+0,78$; $p<0,001$).

6. Ймовірність розвитку МАЖХП є генетично детермінованою: ТТ-генотип SNV rs11110390 NR1H4 у дітей з ожирінням асоціюється з підвищенням ризику розвитку МАЖХП (17,5% проти 2,8%; $p<0,05$). Перебіг МАЖХП також обумовлюється впливом генетичних детермінант: у дітей з ТТ-генотипом SNV rs11110390 NR1H4 спостерігається підвищення

жорсткості паренхіми печінки ($p < 0,05$), формування прозапального цитокінового профілю за рахунок редукції рівня IL-10 ($p < 0,05$), збільшення вмісту TX та TDOX у міхуровій та печінковій жовчі ($p < 0,05$), що є підґрунтям прогресування захворювання, в той час як AG-генотип SNV rs4986790 TLR4 характеризується формуванням сприятливого метаболічного фенотипу, асоційованого з підвищенням вмісту IL-10 ($p < 0,05$), значущим зростанням концентрації сироваткових ФЛ ($p < 0,05$), ЛПВГ ($p < 0,05$).

7. Провідними ознаками МАЖХП-транскриптому є елевация сироваткового вмісту транскриптів miR-122, lncRNA MEG3 та miR-421 ($p < 0,05$), які демонструють позитивний кореляційний зв'язок з ступенем жирової інфільтрації ($r = +0,43$, $r = +0,39$, $r = +0,42$, відповідно; $p < 0,05$) та жорсткості тканини печінки ($r = +0,58$, $r = +0,53$, $r = +0,44$, відповідно; $p < 0,05$), доводять високу діагностичну значущість і можуть бути використані для діагностики МАЖХП та МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей.

8. Скринінг на МАЖХП серед дітей з ожирінням доцільно проводити за допомогою неінвазивних розрахункових індексів (AI, IC), УЗ-маркерів оцінки розподілу жирової тканини (ЖІ) та ехогенності печінки (ГРІ), які мають високий рівень діагностичної точності, є зручними, не потребують вартісного додаткового обладнання, отже можуть бути використані на первинній ланці медичної допомоги. Проведення мультипараметричного УЗД, яке поєднує 2D-SWE і стеатометрію, вважається доцільним для диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ. Діагностичні алгоритми, які ґрунтуються на комбінації СК18, МАСК-3 або НОМА-IR, TNF α /IL-10 і транзйентної еластографії доцільно застосовувати для селекції пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу захворювання, а також селекції хворих для активного терапевтичного втручання. Транскриптомні маркери (miR-122, miR-421, lncRNA MEG3) завдяки високій діагностичній точності є придатними для ранньої діагностики фіброзу печінки при МАЖХП у дітей.

9. Спільними пре- та постнатальними факторами ризику розвитку простого стеатозу і МАСГ є ожиріння матері та наявність метаболічного синдрому ($p < 0,05$). Впрішальне значення для розвитку стеатогенатозу мають вік пацієнта (OR 1,89, 95% ДІ 1,75-2,05; $p = 0,012$), наявність абдомінального ожиріння (OR 2,83, 95% ДІ 1,14-6,02; $p = 0,003$), а для розвитку МАСГ – чоловіча стать (OR 1,41, 95% ДІ 1,16-2,07; $p = 0,006$), маса тіла при народженні > 4 кг (OR 1,31, 95% ДІ 1,11-1,86; $p = 0,025$), присутність СНБР (OR 1,48, 95% ДІ 1,20-2,20; $p = 0,011$), гінокінезія ЖМ (OR 1,34, 95% ДІ 1,14-1,82; $p = 0,017$). Створена нами прогностична модель визначення ймовірності розвитку МАСГ у дітей демонструє високі показники діагностичної значущості (чутливість 76,9%, специфічність 94,3%, $p < 0,05$) є зручною у використанні, адаптованою клінічно, отже є придатною для прогнозування несприятливого перебігу МАЖХП у дітей з ожирінням, що сприятиме поліпшенню діагностики та лікування цієї патології.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для скринінгу на МАЖХП у дітей на етапах амбулаторної та неспеціалізованої шпитальної допомоги рекомендовано використовувати неінвазивні розрахункові маркери (AI, IC), маркери УЗ-оцінювання розподілу жирової тканини (ЖІ) та ехогенності печінки (ГРІ), транскриптомні маркери (miR-122), що дозволить підвищити ефективність ранньої діагностики, скоротити тривалість обстеження й виділити групу хворих, що потребують обстеження в спеціалізованих медичних закладах для підтвердження діагнозу. Значення $AI > 1,64$, $IC > 0,24$, $ЖІ > 0,35$, $ГРІ > 1,27$, $miR-122 > 0,41$ ум. од слід вважати ознаками МАЖХП у дітей з ожирінням.

2. Для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ у дітей з ожирінням доцільно проводити мультипараметричне УЗД, яке поєднує 2D-SWE і стеатометрію. Значення $KЗУ > 2,03$ дБ/см слід розцінювати як ознаку МАЖХП, жорсткості печінки $> 5,28$ кПа – як ознаку МАСГ.

3. Для ранньої діагностики МАСГ рекомендовано проводити визначення СК18, а поєднання СК18 з метаболічними параметрами у розрахунковому індексі МАСК-3 доцільно використовувати для селекції хворих з несприятливим перебігом захворювання. Значення $СК18 > 87,4$ U/l слід вважати патологічною ознакою МАСГ, значення $МАСК-3 > 0,053$ – ознакою «фібротичного» варіанту МАСГ, здатного до швидкого прогресування. Діагностичний алгоритм, який ґрунтується на комбінації СК18, МАСК-3 і транзієнтної еластографії доцільно застосовувати для диференційної діагностики МАСГ і простого стеатозу, а також селекції хворих з активним перебігом МАСГ для проведення біопсії печінки та активного терапевтичного втручання.

4. Для неінвазивного скринінгу на МАЖХП у дітей з ожирінням, а також для диференційної діагностики з МАСГ рекомендовано проводити кількісне оцінювання інсулінорезистентності з розрахунком HOMA-IR.

Значення $\text{HOMA-IR} > 3,6$ слід вважати ознакою МАЖХП, $\text{HOMA-IR} > 4,9$ – ознакою МАСГ. Для діагностики МАСГ у дітей з ожирінням рекомендовано проводити визначення співвідношення $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$. Значення $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10} \geq 0,58$ слід вважати ознакою МАСГ. Діагностичний алгоритм, що ґрунтується на комбінації HOMA-IR , $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ і транзйентної еластографії, доцільно застосовувати для диференційної діагностики різних форм МАЖХП у дітей та селекції пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу захворювання.

5. Для неінвазивної діагностики фіброзу печінки при МАЖХП у дітей з ожирінням рекомендовані до використання транскриптомні маркери - miR-122 , miR-421 , lncRNA MEG3 . Значення $\text{miR-122} > 0,56$, $\text{miR-421} > 82,71$, $\text{lncRNA MEG3} > 31,4$ ум. од. слід вважати ознакою МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки.

6. Оцінку кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП доцільно проводити шляхом УЗ-оцінювання товщини КІМ. Значення $\text{КІМ} > 0,5$ мм слід вважати маркером підвищення кардіоваскулярного ризику у дітей з ожирінням.

7. Для визначення ризику несприятливого перебігу МАЖХП на вторинній ланці медичної допомоги дітям з ожирінням доцільно використовувати прогностичну математичну модель. Результат алгебраїчного підсумовування $\text{ПК} > 13$ слід вважати ознакою 95% ймовірності розвитку МАСГ ($p < 0,05$).

8. Для персоніфікації стратегії лікування МАЖХП у дітей з ожирінням та підвищення її ефективності слід вважати доцільним виявлення нездорової харчової поведінки шляхом медико-біологічного опитування. Для моніторингу ефективності лікувальних заходів доцільно проводити оцінку якості життя пацієнта за допомогою опитувальника SF-36.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem / LeGarf S., Nègre V., Anty R., Gual P. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9 (12). Art. 1915. doi:10.3390/biomedicines9121915.
2. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Г. А. Павлишин та ін. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. Т. 3, № 1. С. 33–39.
3. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: coincidence or comorbidity? / Nobili V., Alisi A., Grimaldi C. et al. *Pediatric obesity*. 2014. Vol. 9 (5). P. e99–e102. URL: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00209.x>
4. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years / Feldstein A. E., Charatcharoenwitthaya P., Treeprasertsuk S. et al. *Gut*. 2009. Vol. 58 (11). P. 1538–1544. URL: <https://doi.org/10.1136/gut.2008.171280>
5. D'Adamo E., Castorani V., Nobili V. The Liver in Children With Metabolic Syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2019. Vol. 10. Article 514. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00514>
6. Di Sessa A., Umamo G. R., Miraglia Del Giudice E. The Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk in Children. *Children*. 2017. Vol. 4 (7). Article 57. URL: <https://doi.org/10.3390/children4070057>
7. Draijer L., Benninga M., Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 13 (5). P. 447–461. URL: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595589>

8. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in young patients / Alkhoury N., Hanouneh I. A., Zein N. N. et al. *Transpl. Int.* 2016. Vol. 29 (4). P. 418–424. URL: <https://doi.org/10.1111/tri.12694>
9. Progression of Fatty Liver Disease in Children Receiving Standard of Care Lifestyle Advice / Xanthakos S. A., Lavine J. E., Yates K. P. et al.; NASH Clinical Research Network. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159 (5). P. 1731–1751.e10. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.034>
10. Goyal N. P., Schwimmer J. B. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 2016. Vol. 20 (2). P. 325–338. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.003>
11. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / Lavine J. E., Schwimmer J. B., Van Natta M. L. et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *JAMA*. 2011. Vol. 305 (16). P. 1659–1668. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.520>
12. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial / Nobili V., Manco M., Devito R. et al. *Hepatology*. 2008. Vol. 48 (1). P. 119–128. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.22336>
13. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease / Perumpail B. J., Khan M. A., Yoo E. R. et al. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23 (47). P. 8263–8276. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
14. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children / Mann J. P., Valenti L., Scorletti E. et al. *Semin. Liver Dis.* 2018. Vol. 38 (1). P. 1–13. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627456>
15. Conjeevaram Selvakumar P. K., Kabbany M. N., Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Not a Small Matter. *Paediatric drugs*. 2018. Vol. 20 (4). P. 315–329. URL: <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0292-2>

16. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / Mann J. P., De Vito R., Mosca A. et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 63 (3). P. 745–753. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.28374>
17. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / Patton, H. M., Lavine, J. E., Van Natta, M. L. et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135 (6). P. 1961–1971.e2. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.050>
18. 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) / M. B. Vos, S. H. Abrams, S. E. Barlow et al. *J. Pediatric Gastroentero. Nutrition*. 2017. Vol. 64, issue 2. P. 319–334. URL: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001482>
19. Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: 2009–2018 / Sahota A. K., Shapiro W. L., Newton K. P. et al. *Pediatrics*. 2020. Vol. 146 (6). P. e20200771. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0771>.
20. Абатуров О. Є., Нікуліна А. О. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки у дітей: навч.-метод. посіб. Дніпро: ЛІРА, 2021. 724 с.
21. Genetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights From Systems Biology / Sookoian S., Pirola C. J., Valenti L., Davidson N. O. *Hepatology*. 2020. Vol. 72 (1). P. 330–346. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.31229>
22. Novel Insights into the Genetic Landscape of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Taliento A. E., Dallio M., Federico A. et al. *Int. J. Envir. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16 (15). 2755. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph16152755>

23. Jonas W., Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol. Metabol.* 2021. Vol. 50. 101111. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101111>
24. Brumbaugh D. E., Friedman J. E. (2014). Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatric Res.* 2014. Vol. 75 (1-2). P. 140–147. URL: <https://doi.org/10.1038/pr.2013.193>
25. Абатуров А. Е., Степанов Ю. М., Завгородняя Н. Ю. МикроРНК при неалкогольной жировой болезни печени у детей. Днепр : ТОВ «Домінанта Прінт», 2019. 250 с.
26. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model" / Fang Y. L., Chen H., Wang C. L., Liang L. *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24 (27). P. 2974–2983. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
27. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity / Shaunak M., Byrne C. D., Davis N. et al. *Arch. Dis. Child.* 2021. Vol. 106 (1). P. 3–8. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318063.
28. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults: NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet.* 2017. Vol. 390 (10113). P. 2627–2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
29. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement / Eslam M., Alkhouri N., Vajro P. et al. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 6 (10). P. 864–873. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.
30. Obesity and overweight: World Health Organization Home Page. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
31. Childhood obesity at the crossroads / Kiess W., Penke M., Sergeyev E. et al. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 28 (5-6). P. 481–484. DOI: 10.1515/jpem-2015-0168.

32. Welsh J. A., Karpen S., Vos M. B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J. Pediatr.* 2013. Vol. 162 (3). P. 496–500.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.08.043.
33. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years / Sharma V., Coleman S., Nixon J. et al. *Obes. Rev.* 2019. Vol. 20 (10). P. 1341–1349. DOI: 10.1111/obr.12904.
34. Body composition trajectories from birth to 5 years and hepatic fat in early childhood / Cohen C. C., Harrall K. K., Gilley S. P. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 116 (4). P. 1010–1018. DOI: 10.1093/ajcn/nqac168.
35. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: the ALSPAC study / Anderson E. L., Howe L. D., Fraser A. et al. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61 (3). P. 626–632. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.018.
36. Chronic Low-grade Inflammation and Haematological, Circulatory, Metabolic, and Hepatic Abnormalities in Childhood Obesity / Baba R., Ando O., Shinohara K., Tanaka J. *Open. J. Pediatr.* 2011. Vol. 1. P. 4–8. DOI: 10.4236/ojped.2011.11002.
37. McNeice K., Sandberg K. Updates in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2020. Vol. 50 (8). 100844. DOI: 10.1016/j.cppeds.2020.100844.
38. Ожиріння в дитячому віці. Статистична оцінка поширеності в Україні: регіональний аспект / Скирда І. Ю., Петишко О. П., Гладун В. М., Завгородня Н. Ю. *Гастроентерологія*. 2016. № 1. P. 8–14.
39. Rising NAFLD and Metabolic Severity During the Sars-CoV-2 Pandemic among Children with Obesity in the United States / Slusher A. L., Hu P., Samuels S. et al. *Obesity.* 2023. Vol. 31 (5). P. 1383–1391. DOI: 10.1002/oby.23728.

40. Polak-Szczybyło E. Low-Grade Inflammation and Role of Anti-Inflammatory Diet in Childhood Obesity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023. Vol. 20 (3). 1682. DOI: 10.3390/ijerph20031682.
41. The Lancet Child Adolescent Health. Children: innocent victims of war in Ukraine. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2022. Vol. 6 (5). 279. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00102-X.
42. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease / Sanyal A. J., VanNatta M. L., Clark J. et al. *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 385 (17). P. 1559–1569. DOI: 10.1056/NEJMoa2029349.
43. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis / Dulai P. S., Singh S., Patel J. et al. *Hepatology*. 2017. Vol. 65 (5). P. 1557–1565. DOI: 10.1002/hep.29085.
44. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in theUK: a population-based study / Abeysekera K. W. M., Fernandes G. S., Hammerton G. et al. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 295–305. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30419-4.
45. Increasing burden of cirrhosis projected to 2040 in Canada: implications for prevention, screening, and management / Flemming J., Djerboua M., Booth C., Terrault. N. *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73. P. S45. DOI: 10.1016/S0168-8278(20)30640-1.
46. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030 / Estes C., Anstee Q. M., Arias-Loste M. T. et al. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69 (4). P. 896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
47. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies / Singh S., Allen A. M., Wang Z. et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13 (4). P. 643–e40. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.

48. Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism*. 2016. Vol. 65 (8). P. 1151–1160. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.010.
49. Assessment of health utilities and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. Sayiner, M. Stepanova, H. Pham et al. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016. Vol. 3 (1). P. e000106. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000106.
50. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network / K. David, K. V. Kowdley, A. Unalp et al.; NASH CRN Research Group. *Hepatology*. 2009. Vol. 49 (6). P. 1904–1912. DOI: 10.1002/hep.22868.
51. Nonalcoholic fatty liver disease / Brunt E. M., Wong V. W., Nobili V. et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015. Vol. 1. 15080. DOI: 10.1038/nrdp.2015.80.
52. Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease / Afendy A., Kallman J. B., Stepanova M. et al. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009. Vol. 30 (5). P. 469–476. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04061.x.
53. Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Dan A. A., Kallman J. B., Wheeler A. et al. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2007. Vol. 26 (6). P. 815–820. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03426.x.
54. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation / Baumeister S. E., Völzke H., Marschall P. et al. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134 (1). P. 85–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.024.
55. Effect of orthotopic liver transplantation on employment and health status / Hunt C. M., Tart J. S., Dowdy E et al. *Liver Transpl. Surg*. 1996. Vol. 2 (2). P. 148–153. DOI: 10.1002/lt.500020211.
56. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep*. 2018. Vol. 20 (2).12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.
57. Incidence of Depression and Anxiety in a Cohort of Adolescents With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Noon S. L., D'Annibale D. A., Schwimmer M.

H. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2021. Vol. 72 (4). P. 579–583. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003024.

58. Obesity in adolescents may be associated with limitations in daily activities and an increased level of anxiety in patients and their parents - preliminary results of a pilot study / Wójcik M., Goncerz D., Piasny M. et al. *Front Endocrinol.* 2022. Vol. 13. 1007765. DOI:10.3389/fendo.2022.1007765.

59. Childhood obesity, cardiovascular and liver health: a growing epidemic with age / Faienza M. F., Chiarito M., Molina-Molina E. et al. *World J. Pediatr.* 2020. Vol. 16 (5). P. 438–445. DOI: 10.1007/s12519-020-00341-9.

60. Obregón A. M., Pettinelli P. P., Santos J. L. Childhood obesity and eating behaviour. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 28 (5-6). P. 497–502. DOI: 10.1515/jpem-2014-0206.

61. Social Determinants of Health. URL: http://www.who.int/social_determinants/en/

62. Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study / Kivimäki M., Vahtera J., Tabák A. G. et al. *Lancet Public Health.* 2018. Vol. 3 (8). P. e365–e373. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30111-7.

63. Community Socioeconomic Deprivation and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Severity / Orkin S., Brokamp C., Yodoshi T. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020. Vol. 70 (3). P. 364–370. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002527.

64. Health-Related Social Needs Facing Youth with NonAlcoholic Fatty Liver Disease / Orkin S., Yodoshi T., Sun Q. et al. *JPGN Rep.* 2022. Vol. 3 (1). P. e153. DOI: 10.1097/pg9.0000000000000153.

65. Advances in pediatric non-alcoholic fatty liver disease: From genetics to lipidomics / Riccio S., Melone R., Vitulano C. et al. *World J. Clin. Pediatr.* 2022. Vol. 11 (3). P. 221–238. DOI: 10.5409/wjcp.v11.i3.221.

66. Day C. P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998. Vol. 114. P. 842–845. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2.
67. Kim H. Y. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease metabolomics. *Clin. Mol. Hepatol.* 2021. Vol. 27. P. 553–559.
68. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010. Vol. 52 (5). P. 1836–1846. DOI: 10.1002/hep.24001.
69. Pafili K., Roden M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol. Metabol.* 2020. Vol. 50. 101122. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
70. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / Lebeaupin C., Vallée D., Hazari Y. et al. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69 (4). P. 927–947. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.008.
71. Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66 (6). P. 1300–1312. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.026.
72. Huby T., Gautier E. L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 22 (7). P. 429–443. DOI: 10.1038/s41577-021-00639-3.
73. Liver macrophages regulate systemic metabolism through non-inflammatory factors / Morgantini C., Jager J., Li X. et al. *Nat. Metabol.* 2019. Vol. 1 (4). P. 445–459. DOI: 10.1038/s42255-019-0044-9.
74. Loomba R., Friedman S. L., Shulman G. I. Mechanisms and Disease Consequences of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell*. 2021. Vol. 184. P. 2537–2564. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
75. Higashi T., Friedman S. L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2017. Vol. 121. P. 27–42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.

76. Oxidative Stress in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review / Delli Bovi A. P., Marciano F., Mandato C. et al. *Front. Med.* 2021. Vol. 8. 595371. DOI: 10.3389/fmed.2021.595371.
77. Molecular mechanism of crosstalk between immune and metabolic systems in metabolic syndrome / Hachiya R., Tanaka M., Itoh M., Suganami T. *Inflamm. Regen.* 2022. Vol. 42 (1). 13. DOI: 10.1186/s41232-022-00198-7.
78. Parola M., Pinzani M. Liver Fibrosis: Pathophysiology, Pathogenetic Targets and Clinical Issues. *Mol. Aspects Med.* 2019. Vol. 65. P. 37–55. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
79. Pal P., Palui R., Ray S. Heterogeneity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Clinical Practice and Research Activity. *World J. Hepatol.* 2021. Vol. 13. P. 1584–1610. DOI: 10.4254/wjh.v13.i11.1584.
80. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Not Time for an Obituary Just Yet! / Singh S. P., Anirvan P., Reddy K. R. et al. *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74. P. 972–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.015.
81. Liver Steatosis: A Marker of Metabolic Risk in Children / Neri C. R., Scapaticci S., Chiarelli F., Giannini C. *Int. J. Mol Sci.* 2022. Vol. 23 (9). 4822. DOI: 10.3390/ijms23094822.
82. Biomarkers and Subtypes of Deranged Lipid Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Mato J. M., Alonso C., Nouredin M., Lu S. C. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25. P. 3009–3020. DOI: 10.3748/wjg.v25.i24.3009.
83. van der Sijde M. R., Ng A., Fu J. Systems genetics: From GWAS to disease pathways. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842 (10). P. 1903–1909. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.04.025.
84. Goldner D., Lavine J. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158 (7). P. 1967–1983.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.048.
85. Ismaiel A., Dumitrascu D. L. Genetic predisposition in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular outcomes-Systematic

review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 50 (10). P. e13331. DOI: 10.1111/eci.13331.

86. Contribution of a genetic risk score to clinical prediction of hepatic steatosis in obese children and adolescents / Zusi C., Mantovani A., Olivieri F. et al. *Dig. Liver Dis.* 2019. Vol. 51 (11). P. 1586–1592. DOI: 10.1016/j.dld.2019.05.029.

87. Lin Y. C., Wu C. C., Ni Y. H. New Perspectives on Genetic Prediction for Pediatric Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. 603654. DOI: 10.3389/fped.2020.603654.

88. Chronic Inflammation-A Link between Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Dysfunctional Adipose Tissue / Petrescu M., Vlaicu S. I., Ciumărnean L. et al. *Medicina.* 2022. Vol. 58 (5). 641. DOI: 10.3390/medicina58050641.

89. Association of small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease in children / Stepanov Yu. M., Zavhorodnia N. Yu., Lukianenko O. Yu. et al. *Гастроентерологія.* 2019. Т. 53, № 4. С. 266–272. DOI: 10.22141/2308-2097.53.3.2019.182406.

90. Lack of association between TLR4 rs4986790 polymorphism and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / García-Bermúdez M., López-Mejías R., González-Juanatey C. et al. *DNA Cell Biol.* 2012. Vol. 31 (7). P. 1214–1220. DOI: 10.1089/dna.2011.1582.

91. Crudele A TLR4 Mutations Are Associated With Endotoxin Hyporesponsiveness in Humans / Arbour N. C., Lorenz E., Schutte B. C. et al. *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25 (2). P. 187–191. DOI: 10.1038/76048.

92. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections / Agnese D. M., Calvano J. E., Hahn S. J. et al. *J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 186 (10). P. 1522–1525. DOI: 10.1086/344893.

93. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock / Lorenz E., Mira J. P., Frees K. L., Schwartz D. A. *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162 (9). P. 1028–1032. DOI: 10.1001/archinte.162.9.1028.
94. Vidyant S., Chatterjee A., Dhole T. N. A single-nucleotide polymorphism in TLR4 is linked with the risk of HIV-1 infection. *Br. J. Biomed. Sci.* 2019. Vol. 76 (2). P. 59–63. DOI: 10.1080/09674845.2018.1559486.
95. TLR4 Asp299Gly polymorphism may be protective against chronic periodontitis / Sellers R. M., Payne J. B., Yu F. et al. *J. Periodontal Res.* 2016. Vol. 51 (2). P. 203–211. DOI: 10.1111/jre.12299.
96. Study of Toll-Like Receptor 4 Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer: Correlation with Clinicopathological Features. / Moaaz M., Youssry S., Moaz A., Abdelrahman M. *Immunol. Invest.* 2020. Vol. 49 (5). P. 571–584. DOI: 10.1080/08820139.2020.171678.
97. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / Kiechl S., Lorenz E., Reindl M. et al. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347 (3). P. 185–192. DOI: 10.1056/NEJMoa012673.
98. Lee Y. H., Bae S. C., Song G. G. Meta-analysis demonstrates association between TLR polymorphisms and rheumatoid arthritis. *Genet. Mol. Res.* 2013. Vol. 12 (1). P. 328–334. DOI: 10.4238/2013.
99. Toll-like receptor polymorphisms and rheumatoid arthritis: a systematic review / Lee Y. H., Bae S. C., Kim J. H., Song G. G. *Rheumatol. Int.* 2014. Vol. 34 (1). P. 111–116. DOI: 10.1007/s00296-013-2666-7.
100. Expression level of human TLR4 rather than sequence is the key determinant of LPS responsiveness / Hajjar A. M., Ernst R. K., Yi J. et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (10). P. e0186308. DOI: 10.1371/journal.pone.0186308.
101. Ajmera V, Loomba R. Advances in the genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;39(3):150-155. doi:10.1097/MOG.0000000000000927.

102. A novel heterozygous NR1H4 termination codon mutation in idiopathic infantile cholestasis / Chen X., Wang L., Shan Q. et al. *World J. Pediatr.* 2012. Vol. 8. P. 67–71. URL: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0299-z>
103. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis / Gomez-Ospina N., Potter C., Xiao R. et al. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. 10713. URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms10713>
104. Pavlovic N., Stanimirov B., Mikov M. Bile Acids as Novel Pharmacological Agents: The Interplay Between Gene Polymorphisms, Epigenetic Factors and Drug Response. *Curr. Pharm. Des.* 2017. Vol. 23 (1). P. 187–215. DOI: 10.2174/1381612822666161006161409.
105. Intestinal Absorption of Bile Acids in Health and Disease / Ticho A. L., Malhotra P., Dudeja P. K. et al. *Compr. Physiol.* 2019. Vol. 10 (1). P. 21–56. DOI: 10.1002/cphy.c190007.
106. Farnesoid x receptor in human metabolism and disease: the interplay between gene polymorphisms, clinical phenotypes and disease susceptibility / I. Koutsounas, S. Theocharis, I. Delladetsima et al. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015. Vol. 11 (4). P. 523–532. DOI: 10.1517/17425255.2014.999664.
107. Natural products as modulators of the nuclear receptors and metabolic sensors LXR, FXR and RXR / Hiebl V., Ladurner A., Latkolik S., Dirsch V. M. *Biotechnol. Adv.* 2018. Vol. 36 (6). P. 1657–1698. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.003.
108. Zaiou M. Noncoding R. N. Asasadditional mediators of epigenetic regulation in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 28 (35). P. 5111–5128. DOI: 10.3748/wjg.v28.i35.5111.
109. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68 (2). P. 268–279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003.
110. Pirola C. J., Sookoian S. Epigenetics factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 16 (6). P. 521–536. URL: <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1765772>.

111. Абатуров О. Є., Бабич В. Л. Світ мікроРНК гепатобіліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16, № 1. С. 84–93. DOI: 10.22141/2224-0551.16.1.2021.226462.
112. Bridges M. C., Daulagala A. C., Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J. Cell Biol.* 2021. Vol. 220 (2). P. e202009045. URL: <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>.
113. Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD / DiMauro S., Scamporrino A., Filippello A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (21). 11905. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms222111905>.
114. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases / Wang X., He Y., Mackowiak B., Gao B. *Gut*. 2021. Vol. 70 (4). P. 784–795. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322526.
115. Circulating MicroRNA-122 and Fibrosis Stage Predict Mortality of Japanese Patients With Histopathologically Confirmed NAFLD / Akuta N., Kawamura Y., Arase Y. et al. *Hepatol. Commun.* 2019. Vol. 4 (1). P. 66–76. DOI: 10.1002/hep4.1445.
116. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis / Pirola C. J., Fernández Gianotti T., Castaño G. O. et al. *Gut*. 2015. Vol. 64 (5). P. 800–812. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306996.
117. Circulating miRNA is a useful diagnostic biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease / Kim T. H., Lee Y., Lee Y. S. et al. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). 14639. DOI: 10.1038/s41598-021-94115-6.
118. MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity-A systematic review / Hutny M., Hofman J., Zachurzok A., Matusik P. *Pediatr. Obes.* 2022. Vol. 17 (6). P. e12880. DOI: 10.1111/ijpo.12880.
119. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Sun C., Liu X., Yi Z. et al. *IUBMB Life*. 2015. Vol. 67 (11). P. 847–852. URL: <https://doi.org/10.1002/iub.1442>

120. Non-Coding RNAs: Novel Players in Insulin Resistance and Related Diseases / Formichi C., Nigi L., Grieco G. E. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (14). 7716. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22147716>
121. Role of Long Non-Coding RNAs and the Molecular Mechanisms Involved in Insulin Resistance / Tello-Flores V. A., Beltrán-Anaya F. O., Ramírez-Vargas M. A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (14). 7256. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22147256>
122. LncRNA MEG3 reverses CCl₄-induced liver fibrosis by targeting NLRC5 / Wu Y. Y., Wu S., Li X. F. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2021. Vol. 911. 174462. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174462>
123. LncRNA-MEG3 inhibits activation of hepatic stellate cells through SMO protein and miR-212 / Yu F., Geng W., Dong P. et al. *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9 (10). 1014. URL: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1068-x>
124. Long non-coding RNA Meg3 deficiency impairs glucose homeostasis and insulin signaling by inducing cellular senescence of hepatic endothelium in obesity / Cheng X., Shihabudeen Haider Ali M. S., Moran M. et al. *Redox Biol.* 2021. Vol. 40. 101863. URL: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101863>
125. Tadokoro T., Morishita A., Masaki T. Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (15). 8139. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22158139>
126. Zhang J. W., Pan H. T. microRNA profiles of serum exosomes derived from children with nonalcoholic fatty liver. *Genes Genomics.* 2022. Vol. 44 (7). P. 879–888. DOI: 10.1007/s13258-021-01150-8
127. Composition and Functions of the Gut Microbiome in Pediatric Obesity: Relationships with Markers of Insulin Resistance / Orsso C. E., Peng Y., Deehan E. C. et al. *Microorganisms.* 2021. Vol. 9 (7).1490. DOI: 10.3390/microorganisms9071490.
128. Microbiota and Metabolic Diseases. / Pascale A., Marchesi N., Marelli C. et al. *Endocrine.* 2018. Vol. 61. P. 357–371. DOI: 10.1007/s12020-018-1605-5.

129. Zwartjes M. S. Z., Gerdes V. E. A., Nieuwdorp M. The Role of Gut Microbiota and Its Produced Metabolites in Obesity, Dyslipidemia, Adipocyte Dysfunction, and Its Interventions. *Metabolites*. 2021. Vol. 11. 531. DOI: 10.3390/metabo11080531
130. Intestinal Microbiota Determines Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice / LeRoy T., Llopis M., Lepage P. et al. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 1787–1794. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303816.
131. Commensal Microbiota Is Hepatoprotective and Prevents Liver Fibrosis in Mice / Mazagova M., Wang L., Anfora A. T. et al. *FASEB J.* 2015. Vol. 29. P. 1043–1055. DOI: 10.1096/fj.14-259515
132. Early Differences in Fecal Microbiota Composition in Children May Predict Overweight / Kalliomäki M., Collado M. C., Salminen S., Isolauri E. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87. P. 534–538. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534.
133. Bertrando S., Vajro P. NAFLD at the Interface of the Mother-Infant Dyad. *Curr. Pharm. Des.* 2020. Vol. 26. P. 1119–1125. DOI: 10.2174/1381612826666200122153055.
134. Tokuhara D. Role of the Gut Microbiota in Regulating Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Front Nutr.* 2021. Vol. 8. 700058. DOI: 10.3389/fnut.2021.700058.
135. Metagenome of Gut Microbiota of Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Zhao Y., Zhou J., Liu J. et al. *Front Pediatr.* 2019. Vol. 7. 518. DOI: 10.3389/fped.2019.00518.
136. Microbiota Analysis and Transient Elastography Reveal New Extra-Hepatic Components of Liver Steatosis and Fibrosis in Obese Patients / Lanthier N., Rodriguez J., Nachit M. et al. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. 659. DOI: 10.1038/s41598-020-79718-9.
137. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities / Schloss P. D., Westcott S. L., Ryabin T. et al. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009. Vol. 75 (23). P. 7537–7541. DOI: 10.1128/AEM.01541-09.

138. The Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Gut Dysbiosis and Shift in the Metabolic Function of the Gut Microbiota / Boursier J., Mueller O., Barret M. et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 63. P. 764–775. DOI: 10.1002/hep.28356.
139. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) as Model of Gut-Liver Axis Interaction: From Pathophysiology to Potential Target of Treatment for Personalized Therapy / Fianchi F., Liguori A., Gasbarrini A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. 6485. DOI: 10.3390/ijms22126485.
140. A core gut microbiome in obese and lean twins / Turnbaugh P. J., Hamady M., Yatsunenko T. et al. *Nature*. 2009. Vol. 457 (7228). P. 480–484. DOI: 10.1038/nature07540.
141. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice / Turnbaugh P. J., Ridaura V. K., Faith J. J. et al. *Sci. Transl. Med.* 2009. Vol. 1 (6). P. 6ra14. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322.
142. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101 (44). P. 15718–15723. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
143. Miura K., Ohnishi H. Role of Gut Microbiota and Toll-like Receptors in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 7381–7391. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7381.
144. Arab J. P., Martin-Mateos R. M., Shah V. H. Gut-Liver Axis, Cirrhosis and Portal Hypertension: The Chicken and the Egg. *Hepatol. Int.* 2018. Vol. 12. P. 24–33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x.
145. Microbial regulation of organism alenergy homeostasis / Cani P. D., VanHul M., Lefort C. et al. *Nat. Metab.* 201. Vol. 1 (1). P. 34–46. DOI: 10.1038/s42255-018-0017-4.
146. Bastos R. M. C., Rangel É. B. Gut microbiota-derived metabolites are novel targets for improving insulin resistance. *World J. Diabetes*. 2022. Vol. 13 (1). P. 65–69. DOI: 10.4239/wjd.v13.i1.65.

147. Jang H. R., Lee H. Y. Mechanisms linking gut microbial metabolites to insulin resistance. *World J. Diabetes*. 2021. Vol. 12 (6). 730–744. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.730.
148. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. et al. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143 (4). P. 913–6.e7. URL: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>.
149. Metabolic phenotypes and the gut microbiota in response to dietary resistant starch type 2 in normal-weight subjects: a randomized crossover trial / Zhang L., Ouyang Y., Li H. et al. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9 (1). 4736. DOI: 10.1038/s41598-018-38216-9.
150. Sandberg J. C., Björck I. M. E., Nilsson A. C. Impact of rye-based evening meals on cognitive functions, mood and cardiometabolic risk factors: a randomized controlled study in healthy middle-aged subjects. *Nutr. J.* 2018. Vol. 17 (1). 102. DOI: 10.1186/s12937-018-0412-4.
151. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes / Zhao L., Zhang F., Ding X. et al. *Science*. 2018. Vol. 59 (6380). P. 1151–1156. DOI: 10.1126/science.aao5774.
152. Gut microbiota and obesity in adults and children: The state of the art / Petraroli M., Castellone E., Patianna V., Esposito S. *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 9. P. 1–9. DOI: 10.3389/fped.2021.657020.
153. Assessment of the intestinal microbiota and fecal shortchain fatty acids content in children with nonalcoholic fatty liver disease / Zavhorodnia N. Yu., Lukianenko O. Yu., Klenina I. A. et al. *Гастроентерология*. 2020. Т. 54, № 1. С. 56–62. DOI:10.22141/2308-2097.54.1.2020.199143.
154. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / Tanase D. M., Gosav E. M., Costea C. F. et al. *J. Diabetes Res.* 2020. 3920196. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>

155. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / Scapaticci S., D'Adamo E., Mohn A. et al. *Front. Endocrinol.* 2021. Vol. 12. 639548. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.639548>
156. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver / Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A. et al. *J. Intern. Med.* 2018. Vol. 283 (4). P. 356–370. URL: <https://doi.org/10.1111/joim.12719>
157. Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping / Liu Z., Zhang Y., Graham S. et al. *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73 (2). P. 263–276 URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.006>
158. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Estimated Insulin Resistance in Obese Youth: A Mendelian Randomization Analysis / Morandi A., DiSessa A., Zusi C. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2020. Vol. 105 (11). dgaa583. URL: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa583>
159. Intrahepatic fat, irrespective of ethnicity, is associated with reduced endogenous insulin clearance and hepatic insulin resistance in obese youths: A cross-sectional and longitudinal study from the Yale Pediatric NAFLD cohort / Tricò D., Galderisi A., Mari A. et al. *Diabetes, Obesity, Metab.* 2020. Vol. 22 (9). P. 1628–1638. URL: <https://doi.org/10.1111/dom.1407>
160. The NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis / Knorr J., Wree A., Tacke F., Feldstein A. E. *Semin. Liver Dis.* 2020. Vol. 40 (3). P. 298–306. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708540>
161. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study / Feldstein A. E., Wieckowska A., Lopez A. R. et al. *Hepatology.* 2009. Vol. 50 (4). P. 1072–1078. DOI: 10.1002/hep.23050.
162. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD / Fitzpatrick E., Mitry R. R.,

Quaglia A. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 51 (4). P. 500–506. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e376be.

163. A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / Younossi Z. M., Jarrar M., Nugent C. et al. *Obes. Surg.* 2008. Vol. 18 (11). P. 1430–1437. DOI: 10.1007/s11695-008-9506-y.

164. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Cusi K., Chang Z., Harrison S. et al. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60 (1). P. 167–174. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.042.

165. Screening for therapeutic trials and treatment indication in clinical practice: MACK-3, a new blood test for the diagnosis of fibrotic NASH / Boursier J., Anty R., Vonghia L. et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 47 (10). P. 1387–1396. DOI: 10.1111/apt.14621.

166. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54 (5). P. 700–713. URL: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>

167. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K. et al. *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73 (1). P. 202–209. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>

168. Степанов Ю. М., Завгородпя Н. Ю., Завгородпя О. Ю. Overlap-синдром хвороби Вільсона й неалкогольної жирової хвороби печінки: чи можливе співіснування (клінічний випадок та огляд літератури). *Гастроентерологія*. 2021. Т. 55, № 1. С. 42–48. DOI: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229435.

169. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease / Schwimmer J. B., Dunn W., Norman G. J. et al. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138 (4). P. 1357–64, 1364.e1-2. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.052.

170. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels / Molleston J. P., Schwimmer J. B., Yates K. P. et al. *J. Pediatr.* 2014. Vol. 164 (4). P. 707–713.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.071.

171. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease / Draijer L. G., Feddoui S., Bohte A. E. et al. *Eur. J. Pediatr.* 2019. Vol. 178 (6). P. 863–870. DOI: 10.1007/s00431-019-03362-3.

172. Koot B. G. P., Benninga M. A. Screening for NAFLD in Children: Do We Know the Optimal ALT Cut-off?. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 65 (5). P. e115. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001667.

173. Younossi Z. M., Henry L. Fatty Liver Through the Ages: Nonalcoholic Steatohepatitis. *Endocr. Pract.* 2022. Vol. 28 (2). P. 204–213. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.12.010.

174. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / Dezsöfi A., Baumann U., Dhawan A. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 60 (3). P. 408–420. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000632.

175. Skelly M. M., James P. D., Ryder S. D. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J. Hepatol.* 2001. Vol. 35 (2). P. 195–199. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00094-0.

176. Kleiner D. E., Makhlouf H. R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin. Liver Dis.* 2016. Vol. 20 (2). P. 293–312. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.011.

177. Comparison of the Phenotype and Approach to Pediatric vs Adult Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Nobili V., Alisi A., Newton K. P., Schwimmer J. B. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150 (8). P. 1798–1810. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.009.

178. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network / Brunt E. M.,

Kleiner D. E., Wilson L. A. et al. *Hepatology*. 2009. Vol. 49 (3). P. 809–820. DOI: 10.1002/hep.22724.

179. Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience / Almeida P., Schreiber R. A., Liang J. et al. *Ann. Hepatol.* 2017. Vol. 16 (5). P. 797–801. DOI: 10.5604/01.3001.0010.2809.

180. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease / Marzuillo P., Grandone A., Perrone L., Miraglia DelGiudice E. *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21 (21). P. 6444–6450. DOI: 10.3748/wjg.v21.i21.6444.

181. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs / Nobili V., Alisi A., Valenti L. et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 16 (9). P. 517–530. DOI: 10.1038/s41575-019-0169-z.

182. Lin C. H., Kohli R. Emerging New Diagnostic Modalities and Therapies of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2020. Vol. 22 (10). 52. DOI: 10.1007/s11894-020-00786-y.

183. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease / Pirmoazen A. M., Khurana A., ElKaffas A., Kamaya A. *Theranostics*. 2020. Vol. 10 (9). P. 4277–4289. DOI: 10.7150/thno.40249.

184. Chen B. R., Pan C. Q. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022. Vol. 46 (1).101755. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101755.

185. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Paige J. S., Bernstein G. S., Heba E. et al. *Am. J. Roentgenol.* 2017. Vol. 208 (5). P. W168–W177. DOI: 10.2214/AJR.16.16726.

186. Quantitative Hepatic Fat Quantification in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and Their Diagnostic Performance / Ozturk A., Grajo J. R., Gee M. S. et al. *Ultrasound Med. Biol.* 2018. Vol. 44 (12). P. 2461–2475. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.019.

187. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis / Karlas T., Petroff D., Sasso M. et al. *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66 (5). P. 1022–1030. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.

188. Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-PDFF as the gold standard / Shin J., Kim M. J., Shin H. J. et al. *BMC Pediatr.* 2019. Vol. 19 (1).112. DOI: 10.1186/s12887-019-1485-8.

189. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / Nobili V., Vizzutti F., Arena U. et al. *Hepatology.* 2008. Vol. 48 (2). P. 442–448. DOI: 10.1002/hep.22376.

190. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Leberelastographie, Update 2017 (Langversion) / Dietrich C. F., Bamber J., Berzigotti A. et al. *Ultraschall in der Medizin.* 2017. Vol. 38 (4). P. e16–e47. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>

191. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage / Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L. et al. *Ultraschall Med.* 2016. Vol. 37 (1). P. 1–5. DOI: 10.1055/s-0035-1567037.

192. Comparison of three ultrasound based elastographic techniques in children and adolescents with chronic diffuse liver diseases / Belei O., Sporea I., Gradinaru-Tascau O. et al. *Med. Ultrason.* 2016. Vol. 18 (2). P. 145–150. DOI: 10.11152/mu.2013.2066.182.bet.

193. Performance of two-dimensional ultrasound shear wave elastography: reference values of normal liver stiffness in children / Galina P., Alexopoulou E., Zellos A. et al. *Pediatr. Radiol.* 2019. Vol. 49 (1). P. 91–98. DOI: 10.1007/s00247-018-4244-3.

194. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shearwave elastography and steatometry in obese children / Stepanov Y., Zavhorodnia N., Lukianenko O. et al. *Georgian Med. News*. 2019. Vol. 295. P. 51–56.
195. Singh S. P., Barik R. K. NonInvasive Biomarkers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Are We There Yet? *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2020. Vol. 10 (1). P. 88–98. DOI: 10.1016/j.jceh.2019.09.006.
196. Noninvasive diagnostic tools for pediatric NAFLD: where are we now? / Mosca A., Panera N., Crudele A., Alisi A. *Exp. Rev. GastroenterolHepatol*. 2020. Vol. 14 (11). P. 1035–1046. DOI: 10.1080/17474124.2020.1801413.
197. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Yin X., Guo X., Liu Z., Wang J. *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol. 24 (3). 2844. DOI: 10.3390/ijms24032844.
198. Xanthakos S. A. Noninvasive Assessment of Nonalcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Fibrosis: Is There a Role for Cytokeratin 18? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2016. Vol. 63 (2). P. 167–168. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001193.
199. Circulating Soluble Fas and Fas Ligand Levels Are Elevated in Children with Nonalcoholic Steatohepatitis / Alkhouri N., Alisi A., Okwu V. et al. *Dig. Dis. Sci*. 2015. Vol. 60 (8). P. 2353–2359. DOI: 10.1007/s10620-015-3614-z.
200. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis / Reinehr T., Woelfle J., Wunsch R., Roth C. L. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97 (6). 21432150. DOI: 10.1210/jc.2012-1221.
201. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: associations with liver fat content and markers of liver damage / Giannini C., Feldstein A. E., Santoro N. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 98 (7). P. 2993–3000. DOI: 10.1210/jc.2013-1250.
202. Complementary Role of Fibroblast Growth Factor 21 and Cytokeratin 18 in Monitoring the Different Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Wu

G., Li H., Fang Q. et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7 (1). 5095. DOI: 10.1038/s41598-017-05257-5.

203. Circulating adipokines in children with nonalcoholic fatty liver disease: possible noninvasive diagnostic markers / Mohamed A. A., Sabry S., Abdallah A. M. et al. *Ann. Gastroenterol.* 2017. Vol. 30 (4). P. 457–463. DOI: 10.20524/aog.2017.0148.

204. Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatokines / Panera N., Della Corte C., Crudele A. et al. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 10 (3). P. 393–403. DOI: 10.1586/17474124.2016.1110485.

205. Role of Soluble Adiponectin Receptor 2 in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children / Aksoy G. K., Artan R., Aksoy C. et al. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019. Vol. 22 (5). P. 470–478. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.5.470.

206. Plasma cathepsin D levels: a novel tool to predict pediatric hepatic inflammation / Walenbergh S. M., Houben T., Hendriks T. et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110 (3). P. 462–470. DOI: 10.1038/ajg.2015.29.

207. Plasma cathepsin D correlates with histological classifications of fatty liver disease in adults and responds to intervention / Walenbergh S. M., Houben T., Rensen S. S. et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 38278. DOI: 10.1038/srep38278.

208. Limited applicability of cathepsin D for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic steatohepatitis / Kamarajah S. K., Khoo S., Chan W. K. et al. *JGH Open.* 2019. Vol. 3 (5). P. 417–424. DOI: 10.1002/jgh3.12178.

209. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children / Alisi A., Manco M., Devito R. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 50 (6). P. 645–649. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c7bdf1.

210. Plasminogen activator inhibitor-1 is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease whereas leptin and adiponectin vary between

genders / Chang M. L., Hsu C. M., Tseng J. H. et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 30 (2). P. 329–336. DOI: 10.1111/jgh.12705.

211. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predicts Quantity of Hepatic Steatosis Independent of Insulin Resistance and Body Weight / Holzberg J. R., Jin R., Le N. A. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 62 (6). P. 819–823. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001096.

212. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease / Jin R., Krasinskas A., Le N. A. et al. *Pediatr. Obes.* 2018. Vol. 13 (1). P. 23–29. DOI: 10.1111/ijpo.12183.

213. Association Between Cytokines and Liver Histology in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Perito E. R., Ajmera V., Bass N. M. et al. *Hepatol. Commun.* 2017. Vol. 1 (7). P. 609–622. DOI: 10.1002/hep4.1068.

214. Predictive Role of Interleukin-18 in Liver Steatosis in Obese Children / Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociej A., Tarasów E. et al. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 3870454. DOI: 10.1155/2018/3870454.

215. Serum Osteocalcin Levels in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Amin S., ElAmrousy D., Elrifay S. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66 (1). P. 117–121. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001768.

216. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease / Mansoor S., Yerian L., Kohli R. et al. *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60 (5). P. 1440–1447. DOI: 10.1007/s10620-014-3494-7.

217. Patel K., Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep.* 2020. Vol. 2 (2). 100067. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100067.

218. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis / Younossi Z. M., Loomba R., Anstee Q. M. et al. *Hepatology.* 2018. Vol. 68 (1). P. 349–360. DOI: 10.1002/hep.29721.

219. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis / Iacobellis A., Marcellini M., Andriulli A. et al. *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (48). P. 7821–7825. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7821.

220. Performance of fibrosis prediction scores in paediatric non-alcoholic fatty liver disease / Jackson J. A., Konomi J. V., Mendoza M. V. et al. *J. Paediatr. Child Health.* 2018. Vol. 54 (2). P. 172–176. DOI: 10.1111/jpc.13689.

221. Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease / Tamaki N., Kurosaki M., Huang D. Q., Loomba R. *Hepatol. Res.* 2022. Vol. 52 (6). P. 497–507. DOI: 10.1111/hepr.13764.

222. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease / Nobili V., Alisi A., Torre G. et al. *Transl. Res.* 2010. Vol. 156 (4). P. 229–234. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.05.008.

223. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease / Lebensztejn D. M., Wierzbicka A., Socha P. et al. *Acta Biochim. Pol.* 2011. Vol. 58 (4). P. 563–566.

224. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver fibrosis in a United States cohort: the Boston children's hospital experience / Lee C. K., Perez-Atayde A. R., Mitchell P. D. et al. *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163 (4). P. 1058–64.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.04.044.

225. Plasma N-terminal propeptide of type III procollagen accurately predicts liver fibrosis severity in children with non-alcoholic fatty liver disease / Mosca A., Comparcola D., Romito I. et al. *Liver Int.* 2019. Vol. 39 (12). P. 2317–2329. DOI: 10.1111/liv.14225.

226. The search for noninvasive methods to identify liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease / Mandelia C., Kabbany M. N., Conjeevaram Selvakumar P. K., Alkhouri N. *Biomark. Med.* 2018. Vol. 12 (3). P. 265–273. DOI: 10.2217/bmm-2017-0038.

227. Baker P. R. 2nd, Friedman J. E. Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128 (9). P. 3692–3703. DOI: 10.1172/JCI120846.

228. Early life programming of nonalcoholic fatty liver disease in children / Soullane S., Willems P., Lee G. E., Auger N. *Early Hum. Dev.* 2022. Vol. 168. 105578. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2022.105578.

229. Goyal N. P., Schwimmer J. B. The genetics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2018. Vol. 22 (1). P. 59–71. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.002.

230. Transgenerational epigenetic inheritance of diabetes risk as a consequence of early nutritional imbalances / Jimenez-Chillaron J. C., Ramon-Krauel M., Ribo S., Diaz R. *Proc. Nutr. Soc.* 2016. Vol. 75. P. 78–89. DOI: 10.1017/S0029665115004231.

231. Intergenerational Inheritance of Hepatic Steatosis in a Mouse Model of Childhood Obesity: Potential Involvement of Germ-Line microRNAs / Ribas-Aulinas F., Ribo S., Casas E. et al. *Nutrients.* 2023. Vol. 15 (5). 1241. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15051241>

232. Chang P. S., Chang P. F., Lin Y. C. Usefulness of the Triglyceride Glucose Index to Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children With Obesity. *J. Pediatr.* 2023; Vol. 255. P. 260–261. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.12.010.

233. Comparison of the Triglyceride Glucose Index and Modified Triglyceride Glucose Indices to Predict Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Youths / Song K., Park G., Lee H. S. et al. *J. Pediatr.* 2022. Vol. 242. P. 79–85.e1. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.11.042>

234. Varied Relationship of Lipid and Lipoprotein Profiles to Liver Fat Content in Phenotypes of Metabolic Associated Fatty Liver Disease / Wu T., Ye J., Shao C. et al. *Front. Endocrinol.* 2021. Vol. 12. 691556. DOI: 10.3389/fendo.2021.691556.

235. Gene Expression Predicts Histological Severity and Reveals Distinct Molecular Profiles of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Hoang S. A., Oseini A., Feaver R. E. et al. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9 (1).12541. DOI: 10.1038/s41598-019-48746-5ю
236. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64 (6). P. 1388–1402. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
237. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the study of liver diseases / Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. *Hepatology.* 2018. Vol. 67. P. 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367.
238. Crudele A, Dato S, Re OL, et al. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Affected by Genetic Variants Involved in Lifespan/Healthspan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(2):161-168. doi:10.1097/MPG.0000000000003123.
239. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood / Molleston J. P., White F., Teckman J., Fitzgerald J. F. *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97 (09). P. 2460–2462.
240. Insights into Nonalcoholic Fatty-Liver Disease Heterogeneity / Arrese M., Arab J. P., Barrera F. *Semin. Liver Dis.* 2021. Vol. 41 (4). P. 421–434. DOI: 10.1055/s-0041-1730927.
241. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження : Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Редакція 01.10.2008. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text
242. Конвенція про права дитини (20 листоп. 2014 р.) URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_021#Text

243. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164). URL: <https://rm.coe.int/168007cf98>

244. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. Adopted by acclamation on 19 October 2005 by the 33 rd session of the General Conference of UNESCO. 12 p. URL: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180>

245. Загальна декларація прав людини. Прийнята і проголошена резолюцією 217 А (III) Генеральної Асамблеї ООН від 10 грудня 1948 року. URL: http://zakon1.rada.gov.ua/rada/show/995_015

246. Загальна декларація про геном людини і права людини. – 11 листопада 1997 р. – URL: <http://unesco.org.ua/ua/archive/documents/downloads/genome.pdf>

247. Типове положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування. Затв. Наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 {із змінами}. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1011-09#n7>

248. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Затв. Наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 {із змінами}. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#n16>

249. Про охорону дитинства: Закон України №2402-III від 26 квітня 2001 р. *Відомості Верховної Ради України*. 2001. № 30. – С. 604–614 (ст. 142).

250. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity [1999, Geneva, Switzerland] / World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>

251. World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>

252. International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years / Xi B., Zong X., Kelishadi R. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 105 (4). P. e1569–83. DOI: 10.1210/clinem/dgz195.

253. McCarthy H. D, Rigby R. A, Stasinopoulos D. M. Hip circumference percentile curves for the UK child and youth population. *Proc. Nutr. Soc.* 2010. Vol. 69 (OCE6). P. E424. DOI: 10.1017/S0029665110002879.

254. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects / De Matteis C., Cariello M., Graziano G. et al. *Sci Rep.* 2021. Vol. 11 (1). 14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3.

255. Vilar-Gomez E., Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68 (2). P. 305–315.

256. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease / Nobili V., Alisi A., Vania A. et al. *BMC Med.* 2009. Vol. 7. P. 21. DOI: 10.1186/1741-7015-7-21.

257. MACK-3 (combination of hoMa, Ast and CK18): A promising novel biomarker for fibrotic non-alcoholic steatohepatitis / Chuah K. H., Wan Yusoff W. N. I., Sthaneshwar P. et al. *Liver Int.* 2019. Vol. 39 (7). P. 1315–1324. DOI: 10.1111/liv.14084.

258. Пат. на корисну модель 131505 Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) A61B 5/107 (2006.01). Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки дітей з використанням розрахункового індексу стеатозу / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Бабій С. О., Петішко О. П. № u201801275 ; заявл. 09.02.2018 ; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2.

259. Нат. на корисну модель 131852 Україна, МПК A61B 5/107 (2006.01). Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з використанням антропометричних параметрів / Степанов Ю. М.,

Завгородня Н. Ю., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Петішко О. П. № u2018 01259 ; заявл. 09.02.2018 ; опубл. 11.02.2019, Бюл. № 3.

260. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report / Zimmet P., Alberti K. G., Kaufman F. et al. *Pediatr. Diabetes*. 2007. Vol. 8 (5)ю P. 299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.

261. Клінічна лабораторна діагностика / за ред. Б. Д. Луцика. Київ : Медицина, 2011. 288 с.

262. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 № 254. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>

263. Динник В. А. Про стан вуглеводного метаболізму у пацієнтів з аномальними матковими кровотечами в періоді пубертатну. *Укр. журн. дитячої ендокринології*. 2016. № 3. С. 34–39.

264. Артеріальна гіпертензія у дітей / за ред. Г. С. Сенаторової. Харків : ПЛАНЕТА-ПРИНТ, 2018. 103 с.

265. Ангельські С., Якубовські З., Домінічак М. Клінічна біохімія. Сонот: Персей, 2000. 445 с.

266. Єрін Ю. С. Інформаційний бюлетень для хворих. Гіперліпідемія (підвищення жирів у крові). *Укр. журн. дитячої ендокринології*. 2014. № 4. С. 73–78.

267. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography / deLédinghen V., Vergniol J., Foucher J. et al. *Liver Int*. 2012. Vol. 32 (6). P. 911–918. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.

268. Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients / Desai N. K., Harney S., Raza R. et al. *J. Pediatr*. 2016. Vol. 173. P. 160–164.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.021.

269. Diagnostic performance of ultrasound hepatorenal index for the diagnosis of hepatic steatosis in children / Frankland M. P., Dillman J. R., Anton

C. G. et al. *Pediatr. Radiol.* 2022. Vol. 52 (7). P. 1306–1313. DOI: 10.1007/s00247-022-05313-x.

270. Liver Fat Quantification by Ultrasound in Children: A Prospective Study / D'Hondt A/, Rubesova E/, Xie H. et al. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2021. Vol. 217 (4). P. 996–1006. DOI: 10.2214/AJR.20.24874.

271. Sağlam NÖ, Aksoy S, Kazancı SY, Palabıyık F, Hatipoğlu SS, İnci E. The performance of shear wave elastography on evaluating liver changes in obese and overweight children. *Turk J Pediatr.* 2021;63(4):575-583. doi:10.24953/turkjped.2021.04.004.

272. Пат. на корисну модель 141188 Україна, МПК (2020.01) G01N 29/00 A61B 5/00. Спосіб неінвазивної діагностики стеатозу печінки у дітей з ожирінням / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Коненко І. С., Лук'яненко О. Ю., Ягмур В. Б., Петішко О. П. № u201909435 ; заявл. 20.08.2019 ; опубл. 25.03.2020. Бюл. № 6.

273. Пат. на корисну модель 142313 Україна, МПК (2006) G01N 29/00, A61B 5/00. Спосіб неінвазивної діагностики стеатогепатиту у дітей з ожирінням / Степанов Ю. М., Завгородня П. Ю., Коненко І. С., Ягмур В. Б., Лук'яненко О. Ю. № u2019 12199 ; заявл. 23.12.2019 ; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10.

274. Пат. на корисну модель 118954 Україна, МПК (2006) A61B 8/00, A61B 5/107 (2006.01). Спосіб неінвазивної діагностики стеатогепатозу у дітей / Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Коненко І. С., Ягмур В. Б., Лук'яненко О. Ю., Петішко О. П., Челкан В. В. № u201607478 ; заявл. 08.07.2016 ; опубл. 11.09.17, Бюл. № 17.

275. Моторно-евакуаторна функція жовчного міхура у дітей з хронічними гепатитами і портальною гіпертензією / П. И. Гончаренко, Б. А. Тарасюк, Т. А. Грідіна та ін. *Перинатологія і педіатрія.* 2011. №1 (45). С. 76–79.

276. Методи дослідження функціонального стану печінки та біліарної системи: навчальний посібник / Д. О. Мельничук, П. І. Янчук [та ін.] // Видавничий центр НУБіП України. – 2015. – 240 с.
277. Ledochowski M., Ledochowski E. Hydrogen Breath tests. Innsbruck : Akademie, 2008. 53 p.
278. An ESPGHAN Position Paper on the Use of Breath Testing in Paediatric Gastroenterology / Broekaert I. J., Borrelli O., Dolinsek J. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2022. Vol. 74 (1). P. 123–137. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003245
279. Zhao G., Nyman M., Jönsson J. A. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. *Biomed. Chromatogr.* 2006. Vol. 20 (8). P. 674–82.
280. Ware J. E. Jr. SF-36 Health Survey Update. *Spine.* 2000. Vol. 25 (24). P. 3130–3139. DOI: 10.1097/00007632-200012150-00008.
281. VanStrien T., Oosterveld P. The children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7- to 12-year-old children. *Int. J. Eat Disord.* 2008. Vol. 41 (1). P. 72–81. DOI: 10.1002/eat.20424.
282. Reliability and Validity of the Korean Version of the General-Food Craving Questionnaire-Trait for Children / Jeong J. E., Jung D. J., Kwak M. et al. *Psychiatry Investig.* 2017. Vol. 14 (5). P. 595–602. DOI : 10.4306/pi.2017.14.5.595.
283. Psychometric properties of the Japanese version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children / Ohara K., Nakamura H., Kouda K. et al. *Appetite.* 2020. Vol. 151. 104690. DOI: 10.1016/j.appet.2020.104690.
284. Translation and Psychometric Analysis of the Chinese Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children (DEBQ-C) in Taiwanese Preadolescents / Wang Y. F., Chuang H. L., Chang C. W., Zauszniewski J. A. *J. Pediatr. Nurs.* 2018. Vol. 39. P. e30–e37. DOI: 10.1016/j.pedn.2018.01.009.

285. Czepczor-Bernat K., Brytek-Matera A. Children's and Mothers' Perspectives of Problematic Eating Behaviours in Young Children and Adolescents: An Exploratory Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. Vol. 16 (15). 2692. DOI: 10.3390/ijerph16152692.
286. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. VanBortel et al. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27 (21). P. 2588–2606. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254.
287. Конспект лікаря ультразвукової діагностики / А. В. Лінська, О. Б. Динник, О. А. Ковалевська та ін.; за ред. А. В. Лінської, О. Б. Динника. *Оцінка артеріальної жорсткості* : збірник. Київ, 2012. Виш. 9. С. 76–78.
288. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis / de Groot E., Hovingh G. K., Wiegman A. et al. *Circulation*. 2004. Vol. 109 (23 suppl. 1). III33-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131516.65699.ba.
289. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): навчальний носібник / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій та ін. Київ : Вістка, 2018. 208 с.
290. Страхова О. П., Андросов О. І. Статистичні методи опрацювання результатів медико-біологічних досліджень : навчально-методичний носібник / за ред. О. А. Рижова. Львів: Видавець Марченко Т.В., 2021. 164 с.
291. Медична інформатика / В. Е. Булах, Ю. О. Лях, В. П. Марценюк та ін. Київ : ВСВ "Медицина", 2012. 424 с.
292. Товкай О. А., Третьак О. Е., Куц В. В. Алгоритм діагностики субклінічної гіперкортизолемії у пацієнтів з інциденталомами надниркових залоз та його реалізація у середовищі MS Excel. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2022. № 1 (77). С. 31–41.
293. Shapiro W. L., Noon S. L., Schwimmer J. B. Recent advances in the epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Pediatric Obesity*. 2021. Vol. 16 (11). P. e12849. URL: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12849>

294. Mitsinikos T., Mrowczynski-Hernandez P., Kohli R. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2021. Vol. 68 (6). P. 1309–1320. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.013>
295. Diagnosis and Staging of Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Is Classical Ultrasound the Answer? / Papachristodoulou A., Kavvadas D., Karamitsos A. et al. *Pediatr. Rep.* 2021. Vol. 13 (2). P. 312–321. URL: <https://doi.org/10.3390/pediatric13020039>
296. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis / Riazi K., Azhari H., Charette J. H. et al. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 7 (9). P. 851–861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
297. Low and high birth weights are risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in children / Newton K. P., Feldman H. S., Chambers C. D. et al. *J. Pediatr.* 2017. Vol. 187. P. 141–146.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.007.
298. Nobili V., Schwimmer J. B., Vajro P. Breastfeeding and NAFLD from the maternal side of the mother-infant dyad. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70 (1). P. 13–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.030.
299. Omega-3 fatty acids prevent early-life antibiotic exposure-induced gut microbiota dysbiosis and later-life obesity / Kaliannan K., Wang B., Li X. Y. et al. *Int. J. Obes.* 2016. Vol. 40 (6). P. 1039–1042. DOI: 10.1038/ijo.2016.27.
300. Atopic dermatitis causes lipid accumulation in the liver of NC/Nga mouse / Seino S., Tanaka Y., Honma T. et al. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012. Vol. 50 (2). P. 152–157. DOI: 10.3164/jcbn.11-29.
301. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease / Kistler K. D., Molleston J., Unalp A. et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASHCRN). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31 (3). P. 396–406. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04181.x.
302. Socio-economic status and quality of life in children with chronic disease: A systematic review / Didsbury M. S., Kim S., Medway M. M. et al. *J.*

Paediatr. Child Health. 2016. Vol. 52 (12). P. 1062–1069. DOI: 10.1111/jpc.13407.

303. Parmar A., Vandriel S. M., Ng V. L. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: A systematic review. *Liver Transpl.* 2017. Vol. 23 (3). P. 361–374. DOI: 10.1002/lt.24696.

304. Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents: Effect on Quality of Life / Trevizoli I. C., Pinedo C. S., Teles V. O. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66 (6). P. 861–865. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001930.

305. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review / Assimakopoulos K., Karaivazoglou K., Tsermpini E. E. et al. *J. Psychosom. Res.* 2018. Vol. 112. P. 73–80. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.004.

306. Health-related Quality of Life in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associates With Hepatic Inflammation / Huber Y., Boyle M., Hallsworth K. et al.; EPoS Consortium Investigators. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17 (10). P. 2085–2092.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.016.

307. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease / Gerber L. H., Weinstein A. A., Mehta R., Younossi Z. M. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25 (28). P. 3669–3683. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3669.

308. Psychosocial outcomes for children with nonalcoholic fatty liver disease over time and compared with obese controls / Kerkar N., D'Urso C., Van Nostrand K. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013. Vol. 56 (1). P. 77–82. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31826f2b8c.

309. Reliability and validity of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) in adults with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / Chawla K. S., Talwalkar J. A., Keach J. C. et al. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016. Vol. 3 (1). P. e000069. DOI: 10.1136/bmjgast-2015-000069.

310. Impact of sugar on the body, brain, and behavior / Freeman C. R., Zehra A., Ramirez V. et al. *Front. Biosci.* 2018. Vol. 23 (12). P. 2255–2266. DOI: 10.2741/4704.

311. Treatment of obesity, with a dietary component, and eating disorder risk in children and adolescents: A systematic review with meta-analysis / Jebeile H., Gow M. L., Baur L. A. et al. *Obes. Rev.* 2019. Vol. 20 (9). P. 1287–1298. DOI: 10.1111/obr.12866.
312. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations / Riva A., Borgo F., Lassandro C. et al. *Environ. Microbiol.* 2017. Vol. 19. P. 95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463.
313. Study of the diversity and short-chain fatty acids production by the bacterial community in overweight and obese Mexican children / Murugesan S., Ulloa-Martínez M., Martínez-Rojano H. et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. Vol. 34 (7). P. 1337–1346. DOI: 10.1007/s10096-015-2355-4.
314. The associations of the gut microbiome composition and short-chain fatty acid concentrations with body fat distribution in children / Wei Y., Liang J., Su Y. et al. *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40 (5). P. 3379–3390. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.11.014.
315. Fatty Acid Production by Gut Microbiota from Children with Obesity Differs According to Prebiotic Choice and Bacterial Community Composition / Holmes Z. C., Silverman J. D., Dressman H. K. et al. *mBio*. 2020. Vol. 11 (4). P. e00914–20. DOI: 10.1128/mBio.00914-20.
316. Baranowski T., Motil K. J. Simple Energy Balance or Microbiome for Childhood Obesity Prevention?. *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (8). 2730. DOI: 10.3390/nu13082730.
317. Gut microbiota is associated with metabolic health in children with obesity / Alcazar M., Escribano J., Ferré N. et al. *Clin. Nutr.* 2022. Vol. 41 (8). P. 1680–1688. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.007.
318. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers / Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 541–546. DOI: 10.1038/nature12506.

319. ACSS3 in brown fat drives propionate catabolism and its deficiency leads to autophagy and systemic metabolic dysfunction / Jia Z., Chen X., Chen J. et al. *Clin. Transl. Med.* 2022. Vol. 12 (2). P. e665. DOI: 10.1002/ctm2.665.

320. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents / Huang R. C., Beilin L. J., Ayonrinde O. et al. *Hepatology*. 2013. Vol. 58 (4). P. 1306–1314. DOI: 10.1002/hep.26495.

321. Carotid intima-media thickness and flow-mediated dilation in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / Torun E., Aydın S., Gökçe S. et al. *Turk. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 25, suppl. 1. P. 92–98. DOI: 10.5152/tjg.2014.5552.

322. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and metaanalysis / Yao Yao Zhou, Xiao Dong Zhou, Sheng Jie Wu et al. *Hepatol. Commun.* 2018. Vol. 2 (4). P. 376–92. DOI: 10.1002/hep4.1155.

323. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A. L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (37). P. 13306–24. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.

324. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Hispanic Youth with Dysglycemia: Risk for Subclinical Atherosclerosis? / Bacha F., Tomsa A., Bartz S. K. et al. *J. Endocr. Soc.* 2017. Vol. 1 (8). P. 1029–1040. DOI: 10.1210/js.2017-00257.

325. Amount of hepatic fat predicts cardiovascular risk independent of insulin resistance among Hispanic-American adolescents / Jin R., Le N. A., Cleeton R. et al. *Lipids Health Dis.* 2015. Vol. 14. 39. DOI: 10.1186/s12944-015-0038-x.

326. From the liver to the heart: Cardiac dysfunction in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / Di Sessa A., Umamo G. R., Miraglia Del Giudice E., Santoro N. *World J. Hepatol.* 2017. Vol. 9 (2). P. 69–73. DOI: 10.4254/wjh.v9.i2.69.

327. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / Ormazabal V., Nair S., Elfeky O. et al. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol.17. 122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4.

328. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes / Liu L., Feng J., Zhang G. et al. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018. Vol. 34 (1). P. 123–129. DOI: 10.1080/03007995.2017.1364226.

329. Абатуров О. Є., Нікуліна А. О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви й гепатичні асоціації. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15, № 4. С. 49–62. URL: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>

330. El Amrousy D., El-Afify D. Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2020. Vol. 135. 155215. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155215>

331. Prokopowicz Z., Malecka-Tendera E., Matusik P. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Canad. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 9465784. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/9465784>

332. Relationship Between Immune Parameters and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children / Shi J. Q., Shen W. X., Wang X. Z. et al. *Indian Pediatr.* 2017. Vol. 54 (10). P. 825–829. URL: <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1143-x>

333. Cytokines Genotype-Phenotype Correlation in Nonalcoholic Steatohepatitis / Bocsan I. C., Milaciu M. V., Pop R. M. et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. 4297206. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/4297206>

334. PGC1 α protects against hepatic steatosis and insulin resistance via enhancing IL10-mediated anti-inflammatory response / Wan X., Zhu X., Wang H.

et al. *FASEB J.* 2020. Vol. 34 (8). P. 10751–10761. URL: <https://doi.org/10.1096/fj.201902476R>

335. IL-10 Expression-Inducing Gut Bacteria Alleviate High-Fat Diet-Induced Obesity and Hyperlipidemia in Mice / Kim H. I., Yun S. W., Han M. J. et al. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 30 (4). P. 599–603. URL: <https://doi.org/10.4014/jmb.1912.12014>

336. Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD-Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial / Tutunchi H., Ostadrahimi A., Saghafi-Asl M. et al. *J. Cell. Physiol.* 2021. Vol. 236 (1). P. 417–426. URL: <https://doi.org/10.1002/jcp.29870>

337. Zhao K., Ju H., Wang H. Metabolic characteristics of obese children with fatty liver: A STROBE-compliant article. *Medicine*. 2019. Vol. 98 (16). P. e14939. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014939>

338. Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease / Wasilewska N., Bobrus-Chociej A., Harasim-Symbor E. et al. *Lipids Health Dis.* 2018. Vol. 17 (1). 216. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0855-9>

339. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / Chen Z., Yu R., Xiong Y. et al. *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16 (1). 203. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0572-9>

340. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms / Yaribeygi H., Farrokhi F. R., Butler A. E., Sahebkar A. *J. Cell. Physio.* 2019. Vol. 234 (6). P. 8152–8161. URL: <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>

341. Bessone F., Razori M. V., Roma M. G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol. 76 (1). P. 99–128. URL: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>

342. Associations of Insulin Resistance and Glycemia With Liver Enzymes in Hispanic/Latino Youths: Results From the Hispanic Community Children's

Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth) / Parrinello C. M., Rudolph B. J., Lazo, M. et al. *J. Clin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 53 (2). P. e46–e53. URL: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000946>

343. Pathologic Impact of Insulin Resistance and Sensitivity on the Severity of Liver Histopathology in Pediatric Non-Alcoholic Steatohepatitis / Park B. H., Yoon J. M., Kim, J. H. et al. *Yonsei Med. J.* 2017. Vol. 58 (4). P. 756–762. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.4.756>

344. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? / Fu J. F., Shi H. B., Liu L. R. et al. *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17 (6). P. 735–742. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i6.735>

345. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / He L., Deng L., Zhang Q. et al. *Biomed. Res. Int.* 2017. 2017. 9729107. DOI: 10.1155/2017/9729107.

346. Serum cytokeratin-18 and its relation to liver fibrosis and steatosis diagnosed by FibroScan and controlled attenuation parameter in nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus patients / Darweesh S. K., AbdelAziz R. A., Abd-ElFatah D. S. et al. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 31 (5). P. 633–641. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001385.

347. Effect of diet-induced weight loss on cytokeratin-18 levels in overweight and obese patients with liver fibrosis / Safarian M., Mohammadpour S., Shafiee M. et al. *Diabetes Metabol. Syndr.* 2019. Vol. 13 (2). P. 989–994. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.005.

348. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans / Ferwerda B., McCall M. B., Alonso S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104 (42). P. 16645–16650. DOI: 10.1073/pnas.0704828104.

349. Genetic polymorphism in *CD14* gene, a co-receptor of TLR4 associated with non-alcoholic fatty liver disease / Kapil S., Duseja A., Sharma B

K. et al. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22 (42). P. 9346–9355. DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9346.

350. TLR4 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy controls / Kiziltas S., Ata P., Colak Y. et al. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014. Vol. 12 (3). P. 165–170. DOI: 10.1089/met.2013.0120.

351. Miura K., Ishioka M., Iijima K. The Roles of the Gut Microbiota and Toll-like Receptors in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2017. Vol. 26 (2). P. 86–96. DOI: 10.7570/jomes.2017.26.2.86.

352. Абатуров О. Є., Герасименко О. М. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції (огляд літ.). *Совр. педиатрія*. 2009. № 6 (28). С. 141–146.

353. The Role of Gut-Derived Lipopolysaccharides and the Intestinal Barrier in Fatty Liver Diseases / An L., Wirth U., Koch D. et al. *J. Gastrointest. Surg.* 2022. Vol. 26 (3). P. 671–683. DOI: 10.1007/s11605-021-05188-7.

354. Jin C., Henao-Mejia J., Flavell R. A. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression. *Cell Metab.* 2013. Vol. 17 (6). P. 873–882. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.05.011.

355. The D299G/T399I Toll-like receptor 4 variant associates with body and liver fat: results from the TULIP and METSIM Studies / Weyrich P., Staiger H., Stančáková A. et al. *PLoS One*. 2010. Vol. 5 (11). P. e13980. DOI: 10.1371/journal.pone.0013980.

356. ALFA: Allele Frequency Aggregator / Phan L., Jin Y., Zhang H. et al. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 10 Mar. 2020, URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa/

357. Farnesoid X receptor (FXR) activation and FXR genetic variation in inflammatory bowel disease / Nijmeijer R. M., Gadaleta R. M., van Mil S. W., et al. *PLoS One*. 2011. Vol. 6 (8). P. e23745. DOI: 10.1371/journal.pone.0023745.

358. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis / Lutz P., Berger C., Langhans B. et al. *Dig. Liver Dis.* 2014. Vol. 46 (11). P. 1047–1050. DOI: 10.1016/j.dld.2014.07.008.

359. Genetic variations in regulatory pathways of fatty acid and glucose metabolism are associated with obesity phenotypes: a population-based cohort study / van den Berg S. W., Dollé M. E., Imholz S. et al. *Int. J. Obes.* 2009. Vol. 33 (10). P. 1143–1152. DOI: 10.1038/ijo.2009.152.

360. The farnesoid X receptor -1G>T polymorphism influences the lipid response to rosuvastatin / Hu M., Lui S. S., Tam L. S. et al. *J. Lipid Res.* 2012. Vol. 53 (7). P. 1384–9. DOI: 10.1194/jlr.M026054.

361. Effects of Polymorphisms in NR1H4, NR1I2, SLCO1B1, and ABCG2 on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Chinese Volunteers / Liu M., Wu X. J., Zhao G. L. et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016. Vol. 68 (5). P. 383–390. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000426.

362. Genetic variation in NR1H4 encoding the bile acid receptor FXR determines fasting glucose and free fatty acid levels in humans / Heni M., Wagner R., Ketterer C. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98 (7). P. E1224–E1229. DOI: 10.1210/jc.2013-1177.

363. Association of genetic variation in the NR1H4 gene, encoding the nuclear bile acid receptor FXR, with inflammatory bowel disease / Attinkara R., Mwinyi J., Truninger K. et al.; Swiss IBD Cohort Study Group. *BMC Res. Notes.* 2012. Vol. 5. 461. DOI: 10.1186/1756-0500-5-461.

364. Variation of the gene encoding the nuclear bile salt receptor FXR and gallstone susceptibility in mice and humans / Kovacs P., Kress R., Rocha J. et al. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48 (1). P. 116–124. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.027.

365. Persisting hyperbilirubinemia in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) chronically treated with eculizumab: The role of hepatocanalicular transporter variants / Alashkar F., Weber S. N., Vance C. et al. *Eur. J. Haematol.* 2017. Vol. 99 (4). P. 350–356. DOI: 10.1111/ejh.12927.

366. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy / Dixon P. H., Wadsworth C. A., Chambers J. et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109 (1). P. 76–84. DOI: 10.1038/ajg.2013.406.

367. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy / Van Mil S. W., Milona A., Dixon P. H. et al. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 133 (2). P. 507–516. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.015.

368. Ramírez-Bello J., Jiménez-Morales M. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Gac. Med. Mex.* 2017. Vol. 153 (2). P. 238–250.

369. Chiang J. Y. L., Ferrell J. M. Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2020. Vol. 318 (3). P. G554–G573. DOI: 10.1152/ajpgi.00223.2019.

370. Fibroblast growth factor 15/19 (FGF15/19) protects from diet-induced hepatic steatosis: development of an FGF19-based chimeric molecule to promote fatty liver regeneration / Alvarez-Sola G., Uriarte I., Latasa M. U. et al. *Gut.* 2017 Vol. 66 (10). P. 1818–1828. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312975.

371. Bile Acids and Dysbiosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Mouzaki M., Wang A. Y., Bandsma R. et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11 (5). P. e0151829. DOI: 10.1371/journal.pone.0151829.

372. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis / Ferslew B. C., Xie G., Johnston C. K. et al. *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60 (11). P. 3318–28. DOI: 10.1007/s10620-015-3776-8.

373. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor / Inagaki T., Moschetta A., Lee Y.-K. et al. *Kliwer Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103 (10). P. 3920–3925. DOI: 10.1073/pnas.0509592103.

374. Long Non-Coding RNA MEG3 in Cellular Stemness / Hsieh P. F., Yu C. C., Chu P. M., Hsieh P. L. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (10). 5348. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22105348>
375. Pielok A., Marycz K. Non-Coding RNAs as Potential Novel Biomarkers for Early Diagnosis of Hepatic Insulin Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21 (11). 4182. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21114182>
376. Simion V., Haemmig S., Feinberg M. W. LncRNAs in vascular biology and disease. *Vasc. Pharmacol.* 2019. Vol. 114. P. 145–156. URL: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.01.003>
377. N-acetylcysteine (NAC) alleviates the peripheral neuropathy associated with liver cirrhosis via modulation of neural MEG3/PAR2/ NF- κ B axis / Mohamed D. I., Khairy E., Khedr S. A. et al. *Neurochem. Int.* 2020. Vol. 132. 104602. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104602>
378. Long non-coding RNA MEG3 inhibits adipogenesis and promotes osteogenesis of human adipose-derived mesenchymal stem cells via miR-140-5p. / Li Z., Jin C., Chen S. et al. *Mol. Cell. Biochem.* 2017. Vol. 433 (1-2). P. 51–60. URL: <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3015-z>
379. The Long Non-coding RNA MEG3/miR-let-7c-5p Axis Regulates Ethanol-Induced Hepatic Steatosis and Apoptosis by Targeting NLRC5 / Wang Q., Li M., Shen Z. et al. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. 302. URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00302>
380. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay / Zhang L., Yang Z., Trottier J. et al. *Hepatology.* 2017. Vol. 65 (2). P. 604–615. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.28882>
381. Bartiromo M, Nardolillo M, Ferrara S, Russo G, Miraglia Del Giudice E, Di Sessa A. The challenging role of micro-RNAs in non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity: is it time for a new era? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17(8):817-824. doi:10.1080/17474124.2023.2242245.

382. Long non-coding RNAs: From disease code to drug role / Chen Y., Li Z., Chen X., Zhang S. *Acta Pharm. Sin. B*. 2021. Vol. 11 (2). P. 340–354. URL: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.10.001>.

383. LncRNA MEG3 inhibits self-renewal and invasion abilities of oral cancer stem cells by sponging miR-421 / Chen P. Y., Hsieh P. L., Peng C. Y. et al. *J. Formos. Med. Assos.* 2021. Vol. 120 (4). P. 1137–1142. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.09.006>

384. Anisomycin inhibits angiogenesis in ovarian cancer by attenuating the molecular sponge effect of the lncRNA-Meg3/miR-421/PDGFRα axis / Ye W., Ni Z., Yicheng S. et al. *Int. J. Oncol.* 2019. Vol. 55 (6). P. 1296–1312. URL: <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4887>

385. Identification of differentially expressed mRNA and the Hub mRNAs modulated by lncRNA *Meg3* as a competing endogenous RNA in brown adipose tissue of mice on a high-fat diet / Zhang Y., Fu Y., Zheng Y. et al. *Adipocyte*. 2020. Vol. 9 (1). P. 346–358. DOI: 10.1080/21623945.2020.1789283.

386. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3 / Cheng Y., Mai J., Hou T., Ping J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. Vol. 474 (1). P. 57–63. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.065.

387. The Interplay between Oxidative Stress and miRNAs in Obesity-Associated Hepatic and Vascular Complications / Infante-Menéndez J., López-Pastor A. R., González-López P. et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9 (7), 607. URL: <https://doi.org/10.3390/antiox90706076.04.065>

388. Downregulation of human farnesoid X receptor by miR-421 promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells / Zhang Y., Gong W., Dai S. et al. *Mol. Cancer Res.* 2012. Vol. 10 (4). P. 516–522. URL: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0473>.

389. The gene expression of long non-coding RNAs (lncRNAs): MEG3 and H19 in adipose tissues from obese women and its association with insulin resistance and obesity indices / Daneshmoghdam J., Omidifar A., Akbari

Dilmaghani N. et al. *J. Clin. Lab. Analysis*. 2021. Vol. 35 (5). P. e23741. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23741>

390. LncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6 / Huang P., Huang F. Z., Liu H. Z. et al. *Metabolism*. 2019. Vol. 94. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.01.018.

391. High serum miR-421 is associated with metabolic dysregulation and inflammation in patients with metabolic syndrome / Braga A. A., Bortolin R. H., Graciano-Saldarriaga M. E. et al. *Epigenomics*. 2021. Vol. 13 (6). P. 423–436. URL: <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0247>

392. Utility of Attenuation Coefficient Measurement Using an Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Evaluation of Hepatic Steatosis: Comparison With MRI-Determined Proton Density Fat Fraction / Tada T., Kumada T., Toyoda H. et al. *Am. J. Roentgenol*. 2019. Vol. 212 (2). P. 332–341. DOI: 10.2214/AJR.18.20123.

393. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique / Bae J. S., Lee D. H., Lee J. Y. et al. *Eur. Radiol*. 2019. Vol. 29 (12). P. 6499–6507. DOI: 10.1007/s00330-019-06272-y.

394. Practical Approach to Quantitative Grayscale Ultrasound Analysis of Hepatic Steatosis in Pediatric Patients Using a Picture Archiving and Communication System-Based Tool / Erdem Toslak I., Lim-Dunham J. E., Joyce C., Marbella M. E. *J. Ultrasound. Med*. 2018. Vol. 37 (10). P. 2395–2403. DOI: 10.1002/jum.14598.

395. Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents / Di Martino M., Pacifico L., Bezzi M. et al. *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22 (39). P. 8812–8819. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8812.

396. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / Middleton M. S.,

Van Natta M. L., Heba E. R. et al. *Hepatology*. 2018. Vol. 67 (3). P. 858–872. DOI: 10.1002/hep.29596.

397. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review / Awai H. I., Newton K. P., Sirlin C. B. et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12 (5). P. 765–73. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.09.050.

398. Nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis in obese children / Behairy Behairy E., Hussein Hatem M., Salama Elsayed I. et al. *Egypt. Liver J.* 2011. Vol. 1, issue 2. P. 73–80. DOI: 10.1097/01.ELX.0000397037.56165.75.

399. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations / Lee S. S., Park S. H., Kim H. J. et al. *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52 (4). P. 579–585. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.008.

400. Liver Stiffness in Pediatric Patients with Fatty Liver Disease: Diagnostic Accuracy and Reproducibility of Shear-Wave Elastography / Garcovich M., Veraldi S., DiStasio E. et al. *Radiology*. 2017. Vol. 283 (3). P. 820–827. DOI: 10.1148/radiol.2016161002.

401. Quantitative ultrasound and machine learning for assessment of steatohepatitis in a rat model / Tang A., Destrempe F., Kazemirad S. et al. *Eur. Radiol.* 2019. Vol. 29 (5). P. 2175–2184. DOI: 10.1007/s00330-018-5915-z.

402. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. *Ann. Med.* 2011. Vol. 43 (8). P. 617–649. DOI: 10.3109/07853890.2010.518623.

403. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study / Isokuortti E., Zhou Y., Peltonen M. et al. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60 (10). P. 1873–1882. URL: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4340-1>

404. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis / Arellano-Ruiz P., García-Hermoso A., Cavero-Redondo I. et al. *Eur. J. Pediatr.*

2019. Vol. 178 (12). P. 1813–1822. URL: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03464-y>

405. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / Shashaj B., Luciano R., Contoli B. et al. *Acta Diabetol.* 2016. Vol. 53 (2). P. 251–260. URL: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0782-4>

406. A Nomogram for Predicting Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children / Kim A., Yang H. R., Cho J. M. et al. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020. Vol. 23 (3). P. 276–285. URL: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.3.276>

407. Insulin resistance and the metabolic syndrome are related to the severity of steatosis in the pediatric population with obesity / Ubiña-Aznar E., Tapia-Ceballos L., Rosales-Zabal J. M. et al. *Rev. Esp. Enfer. Dig.* 2017. Vol. 109 (11). P. 772–777. URL: <https://doi.org/10.17235/reed.2017.4898/2017>

408. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? / Tarantino G., Conca P., Pasanisi F. et al. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 21 (5). P. 504–511. URL: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283229b40>

409. TNF- α messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with nonalcoholic steatohepatitis / Alaaeddine N., Sidaoui J., Hilal G. et al. *Eur. Cytokine Netw.* 2012. Vol. 23 (3). P. 107–111. URL: <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0313>

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЙ

«Затверджено»
 засіданням директора ДУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 лікувальної роботи.
 Г.І. Бочаров
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 85

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб диференційної діагностики різних форм неалкогольної жирової хвороби печінки з застосуванням інвазивних маркерів

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю., Ягмур В.Б., Татарчук О.М., Петішко О.П. (2020). Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей. Патологія, 3, с. 369-377. doi:http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221867

4. Місце впровадження: відділення дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

5. Термін впровадження: січень-листопад 2021 року6. Загальна кількість спостережень: 42

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування діагностичного алгоритму, заснованого на визначенні СК18 та розрахунку МАСК-3, сприяє поліпшенню ефективності диференційної діагностики різних форм неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

Застосування діагностичного алгоритму, заснованого на визначенні СК18 та розрахунку МАСК-3, дозволило поліпшити ефективність диференційної діагностики НАСГ та НАЖХП у 42 дітей (100% спостережень)

Відповідальний за впровадження

Завгородня Н.Ю.
(підпис)

Завгородня Н.Ю.
(ПІБ)

«Затверджено»
 заступник директора ДУ «Інститут
 гастроентерології НАМН України»
 з лікувальної роботи,
 Г.І. Бочаров
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 86

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб удосконалення діагностики неалкогольного стеатогепатиту у дітей

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
 відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю., Ягмур В.Б., Татарчук О.М., Петішко О.П.
 (2020). Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в
 дітей. Патологія, 3, с. 369-377. doi:<http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221867>

4. Місце впровадження: відділення дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології
 НАМН України»

5. Термін впровадження: січень-листопад 2021 року

6. Загальна кількість спостережень: 42

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування методики, заснованої на визначенні розрахункового індексу МАСК-3 сприяє
 поліпшенню ефективності ранньої діагностики неалкогольного стеатогепатиту у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

Застосування методики, заснованої на визначенні розрахункового індексу МАСК-3 дозволило
 поліпшити ефективність ранньої діагностики неалкогольного стеатогепатиту у 42 дітей з
 НАЖХП (100% спостережень)

Відповідальний за впровадження


 (підпис)

Завгородня Н.Ю.
 (підп.)

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Посадова особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження

(підпис) _____ (ПІБ) _____
 20 ____ р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 28

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб діагностики стеатозу печінки у дітей з НАЖХП

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпропетровськ, відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Sonological methods for the diagnosis of liver steatosis and fibrosis in children / Stepanov Yu.M., Zavorodnja N.Yu., Lukianenko O.Yu., Yahmur V.B., Konenko I.S., Petishko O.P. // Збірник «Гастроентерологія» - 2018. - Том 52. - № 3. - С. 135-142.

4. Місце впровадження:

СНП "УМФКА"

5. Термін впровадження:

січень - грудень 2019р.

6. Загальна кількість спостережень:

50

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування стеатометрії дозволить поліпшити ефективність діагностики стеатозу печінки у дітей з НАЖХП

- за даними організації, що впровадила розробку:

застосування стеатометрії дозволить поліпшити ефективність діагностики стеатозу печінки у дітей з НАЖХП

Відповідальний за впровадження:

(підпис)

проф. Горбенко О.В.
 (ПІБ)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 3

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб діагностики неалкогольного стеатогепатиту у дітей з ожирінням

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Оцінка структурних змін печінки та підшлункової залози за допомогою зсувно-хвильової еластографії та стеатометрії у дітей з ожирінням / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б. // GMN: Georgian Medical News. – Vol. 11 (296). – P. 51-56.

4. Місце впровадження:

Відділення лабораторії функціональної діагностики КДЛ "Українське дитяче шпитальна лікарня" ДДЛ

5. Термін впровадження:

листопад - листопад 2020р

6. Загальна кількість спостережень:

44

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування методики, заснованої на кількісному оцінюванні жорсткості паренхіми печінки (зсувнохвильової еластографії), сприяє поліпшенню ефективності ранньої діагностики неалкогольного стеатогепатиту у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

Впровадження розробки підвищило ефективність ранньої діагностики НАСГ до 86,4%.

Відповідальний за впровадження

Григор'єв І.В.
(підпис)

Григор'єв І.В.
(ПІБ)

	«ЗАТВЕРДЖЕНО» Посадова особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження <i>О. Г.</i> (підпис) « 20 » _____ 20 19 р.
--	---

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 24

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб оцінки васкулярного ризику у дітей з НАЖХП

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпропетровськ, відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Неінвазивна оцінка судинної жорсткості при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей / Стенапов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. // Журнал НАМН України. – 2018.

4. Місце впровадження: Філія в м. Дніпропетровськ, Інститут гастроентерології НАМН України

5. Термін впровадження: квітень - червень 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 60

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Ультразвукове дослідження товщин комплексу інтима-медіа дозволить поліпшити оцінку васкулярного ризику у дітей з НАЖХП

- за даними організації, що впровадила розробку:

розроблений комплекс методів - медіа поліпшити оцінку васкулярного ризику у дітей з НАЖХП

Відповідальний за впровадження



Паскоб О. Г.
(ПІБ)

	«ЗАТВЕРДЖУЮ» Повноважена особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження розробки: <u>Мельничук Є.С.</u> Універс. (ПІБ) <u>Мельничук Є.С.</u> «<u>17</u>» <u>12</u> 20<u>19</u> р.
--	---

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 57

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб оцінки васкулярного ризику у дітей з НАЖХП

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпропетровськ, відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Неінвазивна оцінка судинної жорсткості при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. // Журнал НАМН України. – 2018.

4. Місце впровадження: _____

5. Термін впровадження: _____

6. Загальна кількість спостережень: _____

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Ультразвукове дослідження товщин комплексу інтима-медіа дозволить поліпшити оцінку васкулярного ризику у дітей з НАЖХП

- за даними організації, що впровадила розробку: _____

Відповідальний за впровадження: _____

(підпис)

(ПІБ)

	«ЗАТВЕРДЖУЮ» Посадова особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження  (підпис) _____ (ПІБ) _____ « 19 » 12 20 19 р.
--	--

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 4

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб діагностики стеатозу печінки у дітей з НАЖХП

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпропетровськ, відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Sonological methods for the diagnosis of liver steatosis and fibrosis in children / Stepanov Yu.M., Zavorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu., Yahmur V.B., Konenko I.S., Petishko O.P. // Збірник «Гастроентерологія» - 2018. - Том 52. - № 3. - С. 135-142.

4. Місце впровадження: УНМСДЗК м. Києва

5. Термін впровадження: грудень 2019р.

6. Загальна кількість спостережень: 50

7. Ефективність наукової розробки:

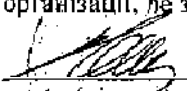
- за даними авторів розробки:

Застосування есатометрії дозволить поліпшити ефективність діагностики стеатозу печінки у дітей з НАЖХП

- за даними організації, що впровадила розробку:

Застосування есатометрії поліпшило результати діагностики стеатозу печінки у дітей з НАЖХП

Відповідальний за впровадження: Мур'єнко (підпис) Мур'єнко (ПІБ)

	«ЗАТВЕРДЖУЮ» Посадова особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження  (підпис) _____ (ПІБ) _____ « 19 » 12 20 19 р.
--	---

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб діагностики НАСГ у дітей

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», проспект Слобожанський, 96, м. Дніпропетровськ, відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: огляд на можливості діагностики та лікування (II частина) / Ю.М. Степанов, О.Є. Абатуров, Н.Ю. Завгородня, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія=Gastroenterology: збірник наукових статей. – Дніпропетровськ, 2015. – № 3 (57). – С.122–132.

4. Місце впровадження: січень - грудень 2019 р.

5. Термін впровадження: з 01.01.2019 по 31.12.2019 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 50

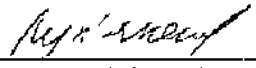
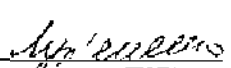
7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Використання розрахункових індексів APRI, FIB-4 дозволить удосконалити діагностику НАСГ у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

Використання розрахункових індексів дозволить удосконалити діагностику НАСГ у дітей

Відповідальний за впровадження:   010

(підпис) (ПІБ)

комунальне некомерційне підприємство
Сумської обласної ради
"Сумська обласна клінічна лікарня"
консультативна поліклініка
м. Суми, вул. Копляка 18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Посадова особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження

Трокопійчук М.В.
(підпис) (ПІБ)
« 22 » листопада 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 44

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб диференційної діагностики різних форм неалкогольної жирової хвороби печінки з застосуванням неінвазивних маркерів

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю., Ягмур В.Б., Татарчук О.М., Петішко О.П. (2020). Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей. Патологія, 3, с. 369-377. doi:http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221867

4. Місце впровадження: консультативна поліклініка «Сумська обласна клінічна лікарня» Сумської обласної ради

5. Термін впровадження: ліпень - грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 45

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування діагностичного алгоритму, заснованого на визначенні СК18 та розрахунку МАСК-3, сприяє поліпшенню ефективності диференційної діагностики різних форм неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

впровадження діагностичного алгоритму дозволило підвищити ефективність діагностичного процесу чотирьох у дітей до 89%

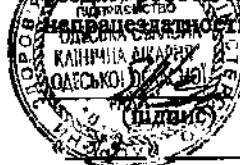
Відповідальний за впровадження

[підпис]
(підпис)

Трокопійчук М.В.
(ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Посадова особа, яка затверджує акт в
організації, де здійснюється
впровадження

Медичний директор з поліклінічного
розподілу роботи та тимчасової



О.М. Левченко
(ПІБ)

12 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 32

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб діагностики стеатогепатозу у дітей з ожирінням

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Неінвазивний скринінг неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей / Завгородня Н. Ю.,
Коняєко І.С., Ягмур В. Б., Завгородня О. Ю., Дементій Н. П., Петішко О. П. // збірник матеріалів
науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології,
патології та організації медичного забезпечення дітей та підлітків», 17-18 грудня 2020 року, с.
58.

4. Місце впровадження:

ДП «Одеська обласна клінічна лікарня»
педіатричне відділення

5. Термін впровадження: січень - листопад 2020

6. Загальна кількість спостережень: 40

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування методики, заснованої на кількісному оцінюванні ехогенності печінки відносно
нирки (гепаторенального індексу) сприяє поліпшенню ефективності ранньої діагностики
неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

НАЖХД застосовувалося в 90% обстежених
що підвищило ефективність діагностики

Відповідальний за впровадження

[Підпис]
(підпис)

О.М. Левченко
(ПІБ)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Голова особа, яка затверджує акт в
 організації, де здійснюється
 запропоноване впровадження
 Олександрівський директор з поліклінічного
 розділу роботи та тимчасової
 непрацездатності

О.М. Левченко
 (ПІБ)
 « 19 » 12 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 33

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб неінвазивної діагностики неалкогольного стеатогепатиту у дітей з ожирінням

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96. ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
 відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю., Ягмур В.Б., Татарчук О.М., Петішко О.П.
 (2020). Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в
 дітей. Патологія, 3, с. 369-377. doi:http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221867

4. Місце впровадження:

КС «Одеська обласна клінічна лікарня»
 педіатричне відділення

5. Термін впровадження: січень-листопад 2020

6. Загальна кількість спостережень: 40

7. Ефективність наукової розробки:

- за даними авторів розробки:

Застосування методики, заснованої на кількісному оцінюванні вмісту цитокератину-18 (СК-
 18) в сироватці шляхом імуноферментного аналізу сприяє поліпшенню ефективності ранньої
 діагностики неалкогольного стеатогепатиту у дітей

- за даними організації, що впровадила розробку:

ефективність діагностички висока
КС

Відповідальний за впровадження

О.М. Левченко
 (підпис)

О.М. Левченко
 (ПІБ)

(ГИБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Посадова особа, яка затверджує акт в організації, де здійснюється впровадження



Директор
І. І. Іванюк В.В.
(ПІБ)
«25» листопада 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 17

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Спосіб удосконалення діагностики стеатозу печінки у дітей

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Сонографічні методи діагностики стеатозу та фіброзу печінки у дітей / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Ягмур В.Б., Коненко І.С., Петішко О.П. // Збірник «Гастроентерологія» - 2018. - Том 52. - № 3. - С. 135-142.

4. Місце впровадження: консультативна поліклініка, відділення функціональної діагностики КНМ, гастроентерологічна клінічна лікарня ім. А.Новачка5. Термін впровадження: січень - грудень 2020р.6. Загальна кількість спостережень: 38

7. Ефективність наукової розробки:

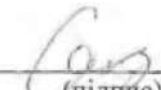
- за даними авторів розробки:

Застосування методики, заснованої на кількісному оцінюванні коефіцієнту атенуації ультразвуку в паренхімі печінки (стеатометрії), сприяє поліпшенню ефективності ранньої діагностики стеатозу печінки у дітей

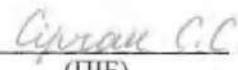
- за даними організації, що впровадила розробку:

впровадження розробки викликло зменшення стеатозу печінки в РРБВ, що сприяло підвищенню ефективності діагностички

Відповідальний за впровадження



(підпис)



(ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Дніпровського державного
медичного університетуд.м.н., професор
Ігор ШПОНЬКА

202_р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:**

Діагностика порушень ліпідного обміну та функціонального стану жовчного міхура у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки.

2. Установа-розробник, автори:

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, д.мед.н., професор, член-кор.НАМН України Степанов Ю.М.; к.мед.п., ст. дослідник Завгородня Н.Ю.; к.б.н., Бабій С.О., тел. +380679827170.

3. Джерело інформації:

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Бабій С.О. Функціональний стан жовчного міхура у дітей з порушеннями ліпідного обміну та неалкогольною жировою хворобою печінки. Методичні рекомендації. Дніпро. 2022:30.

4. Місце впровадження: кафедра педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету

5. Термін впровадження: січень-грудень 2023 року

6. Ефективність впровадження за критеріями, встановленими в джерелі інформації (п. 3): оцінка стану ліпідного обміну та функціонального стану жовчного міхура у дітей, хворих на жирову хворобу печінки, надає підстав для патогенетичного обґрунтування лікувальної тактики та персоналізації терапії.

Розроблений метод дозволяє на засадах доказової медицини систематизувати та структурувати знання студентів щодо діагностики, перебігу, лікування та прогнозування жирової хвороби печінки у дітей.

7. Зауваження та пропозиції: рекомендується впровадження у навчальний процес на кафедрі педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі здобувачами освіти 4 курсу спеціальності «Медицина» з теми «Функціональні та органічні захворювання кишечника та біліарної системи у дітей», для підготовки до самостійної роботи з тем «Органічні захворювання кишечника та біліарної системи у дітей» з дисципліни «Педіатрія»; для підготовки до самостійної роботи з теми «Спадкові гепатози» з дисципліни «Медична генетика».

Пропозиція обговорена та затверджена на методичній нараді кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДДМУ (протокол № 10 від 22.12.23).

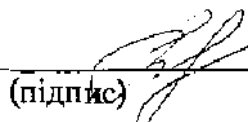
Завідувач кафедри педіатрії 1
та медичної генетики ДДМУ,
д.мед.н., професор _____


(підпис)

Олександр АБАТУРОВ
(ПБ)

Відповідальна за впровадження:

Допент кафедри педіатрії 1
та медичної генетики ДДМУ, к.мед.н. _____


(підпис)

Анна НІКУЛІНА
(ПБ)



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується:

Діагностика порушень ліпідного обміну та функціонального стану жовчного міхура у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки

2. Ким запропоновано впровадження, адреса виконавця:

49074, м. Дніпро, пр. Слобожанський, 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділ дитячої гастроентерології

3. Джерело інформації:

Методичні рекомендації «Функціональний стан жовчного міхура у дітей з порушеннями ліпідного обміну та неалкогольною жировою хворобою печінки» авторів Степанова Ю.М., Завгородньої Н.Ю., Бабій С.О., Дніпро, 2022 р.

4. Місце впровадження: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, пр. Ювілейний, 52А.

5. Термін впровадження: січень-грудень 2023 року

6. Результати застосування методу: впровадження у навчальний процес ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу.

7. Ефективність наукової розробки:

-за даними авторів розробки:

Оцінка стану ліпідного обміну та функціонального стану жовчного міхура у дітей, хворих на жирову хворобу печінки, надає підстав для патогенетичного обґрунтування лікувальної тактики та персоніфікації терапії. Запропонований метод має практичне значення для прогнозування перебігу захворювання.

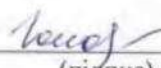
-за даними організації, що впровадила розробку:

Впровадження методу дозволяє систематизувати знання студентів щодо сучасних аспектів діагностики, перебігу, лікування та прогнозування жирової хвороби печінки у дітей. Запропонований метод має науково-практичне значення для визначення тактики лікування та індивідуального прогнозу перебігу захворювання.

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча відділення ревматології та коморбідних станів

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
 НАМН України», к.м.н., доцент


 (підпис)

Т.О. Головка
 (ПІБ)

ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Інсулінорезистентність та мікробні метаболіти кишечника при дитячому ожирінні / Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Грабовська О.І., Петішко О.П. // Гастроентерологія. – 2022. – Т. 56, №3. – С. 51-58. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.506>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

2. Мікробіота кишківника в дітей з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від функції жовчного міхура // Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, І. А. Кленіна, О. І. Грабовська, Е. В. Зигало, О. П. Петішко, Н. С. Вішнарєвська, В. В. Долгополова // Запорізький медичний журнал. – 2022. Том 24 № 2. – С. 181-186. doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.240879. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

3. Патогенетичне значення заналення та інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей з ожирінням / Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, І. А. Кленіна, І. С. Коненко, О. П. Петішко // Запорізький медичний журнал. – 2022. - Том 24, № 5. – С. 538-546. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих,*

статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).

4. Н. Ю. Завгородня. Клініко-патогенетична роль lncRNA MEG3 і miRNA-421 при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей з ожирінням // Н. Ю. Завгородня // Занорізький медичний журнал. – 2022. - Том 24, № 3. – С. 295-300. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.3.252754>.

5. Yuriy Stepanov, Natalia Zavhorodnia, Inna Klenina, Olena Grabovska, Viktoria Yagmur. The role of FXR-signaling variability in the development and course of non-alcoholic fatty liver disease in children. Acta Medica (Hradec Králové) 2022; 65(3), 105–111. doi: <https://doi.org/10.14712/18059694.2022.26>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

6. Діагностична цінність маркерів запалення та інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей / Стенанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П. // Здоров'я дитини. – 2022. – Том 17, №7. – С. 23-30. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.7.2022.1536>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

7. Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.Yu. Zavhorodnia. Features of eating behavior in children with different forms of non-alcoholic fatty liver disease. Medicni Perspektivi, 2021, 26(3), 26–32. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.3.241923>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

8. Діагностична цінність маркерів апоптозу при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей / Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. Ю. Завгородня, В. Б. Ягмур, О. М. Татарчук, О. П. Нетішко // Натологія. - 2020. -

Т. 17, № 3(50). - С. 369-377. DOI: 10.14739/2310-1237.2020.3.221867. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

9. Якість життя дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки / Стенанов Ю. М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О. Ю. // Гастроентерологія. - 2020. - № 54 (3). – С. 35-44. doi: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211735. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

10. N. Zavhorodnia, O.Yu. Lukianenko, I.A. Klenina, O.I. Hrabovska, O.M. Tatarchuk, N.S. Vishnarevska. Assessment of the intestinal microbiota and fecal short chain fatty acids content in children with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterologia. 2020;54(1):56-62. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199143. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

11. Стенанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Завгородня О.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Дементій Н.П., Петішко О.П. Неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей: роль зсувнохвильової еластографії та стеатометрії. Здоров'я дитини, 2020, 15(6), 409–419. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215526>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

12. Стенанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Грабовська О.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М. (2020). Роль однонуклеотидного поліморфізму TLR4 у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей. Здоров'я дитини, 15(4), 205–212. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208470>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних,*

сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

13. Stepanov Y, Zavhorodnia N, Lukianenko O, Konenko I, Yahmur V. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian Med News*. 2019;(295):51-56. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

14. Stepanov YM, Zavhorodnia NY, Yagmur VB, Lukianenko OY, Zygalo EV. Association of nonalcoholic fatty liver disease with small intestine bacterial overgrowth in obese children. *Wiad Lek*. 2019;72(3):350-356. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку)*

15. Stepanov. Yu.M., Lukianenko O.Yu., Zygalo E.V., Yagmur V.B. Association of small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Gastroenterologia*. 2019;53(4):266-272. doi: 10.22141/2308-2097.53.3.2019.182406. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

16. Sonological methods for the diagnosis of liver steatosis and fibrosis in children / Stepanov Yu.M., Zavhorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu., Yahmur V.B., Konenko I.S., Petishko O.P. // *Gastroenterologia*. 2018;52(3):135-142. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141842. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

17. Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Бабій С.О., Кудрявцева В.Є., Петішко О.П (2017). Роль системного запалення в патогенезі та

прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей. *Здоров'я дитини*, 12(2.1), 232–238. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100986>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

18. Жировий індекс — неінвазивний маркер стеатозу печінки та інсулінорезистентності в дітей / Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Коненко І.С., Петішко О.П., Кудрявцева В.Є // *Zdorov'ye Rebenka*. 2017;12:352-9. doi: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104226. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

19. Фактори ризику розвитку стеатозу печінки в дітей / Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. Ю. Лук'яненко, В. Б. Ягмур, І. Ю. Скирда, О. П. Петішко // *Гастроентерологія*. - 2016. - № 2. - С. 44-47. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

20. Стан панкреатобіліарної системи та інтестинальної мікрофлори у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки / Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Коненко І.С. // *Гастроентерологія*. – 2016. - № 4(62). -37-42. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.4.62.2016.81092>. *(Здобувачем сформульована мета дослідження, проведено відбір хворих, статистична обробка, аналіз та узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки).*

21. Роль кишкової мікробіоти у розвитку порушень ліпідного та вуглеводного обміну при стеатозі печінки у дітей / Завгородня Н.Ю., Зигало Е.В., Лук'яненко О.Ю., Бабій С.О. // *Здоровье ребенка*. – 2016. - №8 (76) - С. 41-44. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.8.76.2016.90822>. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

22. Insulin resistance in obese children with non-alcoholic fatty liver fibrosis / Natalia Zavhorodnia, Oksana Tatarchuk, Inna Klenina, Oksana Petishko // Abstracts of EASL NAFLD Summit 15-17 Sept 2022, p.225. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

23. Insulin resistance in the liver fibrosis formation in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Petishko // United European Gastroenterology Journal 2022, Vol 10 (S8), P. 905. doi: 10.1002/ueg2.12290 / onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414. *(Здобувачем проведено огляд літературних даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

24. Serum miR-122, miR-421, and lncRNA MEG3 as liver fibrosis markers in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Hrabovska, R. Kislova // Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (22 – 25 June 2022). - Volume 74, Supplement 2, June 2022. P. 853. doi: 10.1097/MPG.00000000000003446. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

25. Shear wave elastography of the liver, muscles, and subcutaneous fat in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, N. Zhigir, I. Konenko, N. Dementiy // Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (22 – 25 June 2022). - Volume 74, Supplement 2, June 2022. P. 857. doi: 10.1097/MPG.00000000000003446. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

26. Short-chain fatty acids and insulin resistance progression in obese children with nonalcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Hrabovska // United European Gastroenterology Journal 2022, Vol 10 (S8), P. 904. doi: 10.1002/ueg2.12290 / onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

27. The gut microbiome in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina, O. Hrabovska // Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (22 – 25 June 2022). - Volume 74, Supplement 2, June 2022. P. 856. doi: 10.1097/MPG.0000000000003446. *(Здобувачем проведено відбір хворих, статистичну обробку результатів, сформульовані висновки).*

28. Apoptosis and insulin resistance markers in children with non-alcoholic fatty liver fibrosis / N. Zavhorodnia, O. Tatarchuk, I. Klenina // Abstracts of 54 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (22 – 25 June 2022). - Volume 74, Supplement 2, June 2022. P. 854. doi: 10.1097/MPG.0000000000003446. *(Здобувачем сформульовано мету дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

29. Apoptosis markers in non-alcoholic fatty liver disease in children / N. Zavhorodnia, Y. Stepanov, O. Zavhorodnia (Lukianenko), V. Yagmur, O. Tatarchuk // United European Gastroenterology Journal, 2021, Vol 9 (S8). p. 668-669. doi: 10.1002/ueg2.12139 / onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

30. Hepatorenal index as a non-invasive marker of non-alcoholic fatty liver disease in children / N. Zavhorodnia, O. Zavhorodnia (Lukianenko), I. Konenko, V. Yagmur, N. Dementiy, N. Zhigir, R. Kislova // United European Gastroenterology Journal, 2021, Vol 9 (S8). p. 670. doi: 10.1002/ueg2.12139 /

onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

31. Intestinal microbiota in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function / Nataliya Zavhorodnia, Oksana Tatarchuk, Inna Klenina, Olena Hrabovskaya, Elvira Zygalo, Oksana Petishko // Abstracts of Digital NAFLD Summit 16-17 Sept 2021, PO-240. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

32. Intestinal microbiota features in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the grade of steatosis / Nataliya Zavhorodnia, Natalia Zhigir, Olena Hrabovskaya, Elvira Zygalo, Oksana Petishko // Abstracts of Digital NAFLD Summit 16-17 Sept 2021, PO-244. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

33. MACK-3 as a diagnostic tool for diagnosing fibrosis in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / Yuriy Stepanov, Natalia Zavhorodnia, Olha Zavhorodnia, Oksana Tatarchuk, Victoria Yagmur // Abstracts of 6 World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (02 – 05 June 2021). - Volume 72, Supplement 1, May 2021. – p. 879. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

34. Sex-specific differences of liver fibrosis and steatosis degree in adolescents with overweight and obesity / Natalia Zavhorodnia, Olha Zavhorodnia, Victoria Yagmur, Irina Konenko // Abstracts of 6 World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (02 – 05 June 2021). - Volume 72, Supplement 1, May 2021. – p. 1012. *(Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).*

35. The role of *NR1H4* gene variability in the development and course of non-alcoholic fatty liver disease in children / N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Hrabovska, O. Tatarchuk, V. Yagmur. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021. Vol. 72, suppl. 1 (Abstracts of 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Viena, 02-05 June 2021). P. 765. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

36. The spectrum of free fatty acids and HOMA-IR level in children with biliary dysfunction on the overweight and obesity background / Natalia Zavhorodnia, Inna Klenina, Olena Hrabovska, Oksana Tatarchuk // Abstracts of 6 World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (02 – 05 June 2021). - Volume 72, Supplement 1, May 2021. – p. 1013. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

37. Features of the serum long-chain free fatty acids content in children with non-alcoholic fatty liver disease / N. Zavhorodnia, I. Klenina, O. Hrabovska // *United European Gastroenterology Journal*, 2021, Vol 9 (S8). p. 669. doi: 10.1002/ueg2.12139 / onlinelibrary.wiley.com/journal/20506414. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

38. Stepanov Y., Zavhorodnia N., Lukianenko O. Quality of life and features of eating behavior in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019. Vol. 68, suppl. 1 (Abstracts of 52 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (05–08 June 2019). P. 832. (Здобувачем сформульовані критерії відбору хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено аналіз даних, підготовлено тези до друку).

39. Non-invasive assessment of arterial stiffness and carotid intima media thickness in children with non-alcoholic fatty liver disease / Yuriy Stepanov, Nataliya Zavhorodnia, Olha Lukianenko, Victoriya Yagmur, Irina Koneenko,

Oksana Petishko // Journal Of Hepatology. – 2019. – Vol. 70. - E778-E779.
(Здобувачем проведено огляд літературних даних, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).

40. Anthropometric index as a screening marker for nonalcoholic fatty liver disease in children / Natalia Zavhorodnia, Olha Lukianenko, Victoriya Yagmur // Abstracts of 51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (09 – 12 may 2018). - Vol. 66, Supplement 2, April 2018. - P. 770. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

41. Relationship of small bowel bacterial overgrowth with metabolic and liver structural changes in children with nonalcoholic fatty liver disease / Natalia Zavhorodnia, Olha Lukianenko, Elvira Zygalo, Oksana Petishko // Abstracts of 51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (09 – 12 may 2018). - Vol. 66, Supplement 2, April 2018. - P. 834. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

42. The influence of single nucleotide polymorphism of *TLR4* gene on cytokine profile in children with nonalcoholic fatty liver disease /Natalia Zavhorodnia, Olha Lukianenko, Svetlana Babi, Oksana Tataarchuk// Abstracts of 51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (09 – 12 may 2018). -Vol. 66, Supplement 2, April 2018. – p. 693. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

43. Фактори ризику розвитку стеатозу печінки у дітей з функціональними біліарними та інтестинальними розладами / Н.Ю. Завгородня, О.Ю. Лук'яненко, В.Б. Ягмур // тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями», Харків, 5 листопада 2015 року: тези доповідей. – Х., 2015. – С. 86. *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, сформульовано мету дослідження, виконано аналіз даних, підготовлено тези до друку).

44. Синдром надлишкового бактеріального росту як можливий фактор розвитку стеатоза печінки у дітей / Н.Ю. Завгородня, Е.В. Зигало, І. С. Коненко // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу [“Впровадженнясучаснихдосягненьмедичної науки у практику охорониздоров’яУкраїни”]: матеріалинауково-практичного заходу: 15-17 квітня 2015. – тези доповідей. – Київ. – С. 38-39. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

45. МикроРНК при неалкогольной жировой болезни нечени у детей / Абатуров А.Е., Стенанов Ю.М., Завгородня Н.Ю. // Днепр: ДомінантаПрінт, 2019. - 250 с. *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація наукової літератури, написання розділів монографії, редагування тексту).*

46. МикроРНК при заболеваниях гепатобилиарной системы / Абатуров А.Е., Завгородня Н.Ю., Бабич В.Л. // Днепр: Домінанта Прінт, 2018. - 335 с. *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація наукової літератури, написання розділів монографії, редагування тексту).*

47. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з використанням антропометричних параметрів / Степанов Ю. М.; Завгородня Н.Ю., Лук’яненко О.Ю., Ягмур В.Б., Петішко О.П. // Пат. №131852, UA, A61B 5/107 (2006.01) / (UA); заявник та патентовласник ДУ ІГ НАМН. Заявка № u2018 01259, заявл. 09.02.2018, опубл. 11.02.2019, Бюл. №3. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)*

48. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки дітей з використанням розрахункового індексу стеатозу / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Ягмур В.Б., Бабій С.О., Петішко О.П. // Пат. №131505, UA, G01N 33/50 (2006.01) A61B 5/107 (2006.01); заявник та патентовласник ДУ ІГ НАМН; Заявка №u201801275, заявл. 09.02.2018, опубл. 25.01.2019, Бюл. №2. *(Здобувачем проведено відбір хворих до обстеження, клінічне спостереження за пацієнтами, аналіз отриманих даних).*

49. Спосіб неінвазивної діагностики стеатогенатозу у дітей / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Лук'яненко О.Ю., Петішко О.П., Челкан В.В. // Пат. 118954U Україна, МПК (2017.01) A61B8/00. власник: ІГ НАМПУ. № U201607478; заявл. 08.07.2016; опубл. 11.09.17, бюл. № 17 / 2007. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)*

50. Спосіб неінвазивної діагностики стеатогенатиту у дітей з ожирінням / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б., Лук'яненко О.Ю. // Пат. № 142313, UA, заявник та патентовласник ДУ ІГ НАМН. Заявка № u2019 12199, заявл. 23.12.2019, опубл. 25.05.2020, Бюл. №10. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних)*

51. Спосіб неінвазивної діагностики стеатозу печінки у дітей з ожирінням / Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Коненко І.С., Лук'яненко О.Ю., Ягмур В.Б., Петішко О.П. // Пат. 141188 МПК (2020.01) G01N 29/00 A61B 5/00 заявник та патентовласник ДУ ІГ НАМН. Заява u2019 09435 від 20.08.2019, опубл. 25.03.2020. Бюл. №6. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, належить ідея способу, формулювання формули винаходу та аналіз отриманих даних).*

52. Степанов Ю.М., Завгородня П.Ю., Бабій С.О. Функціональний стан жовчного міхура у дітей з порушеннями ліпідного обміну та

неалкогольною жировою хворобою печінки. Методичні рекомендації. - Дніпро, 2022 р. - 45 с. *(Здобувачем проведено аналіз та систематизація наукових даних, написання та редагування тексту).*

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. 6 Світовий конгрес PGHAN (6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), 02-05 червня 2021 р., Відень, Австрія (*Усна доповідь*).
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гепатології» Київ, 1-2 червня 2023 року (*Усна доповідь*).
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гепатології», Київ, 20 травня 2021 року (*Усна доповідь*).
4. Науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої гепатології», 17-18 травня 2019 року, м. Київ (*Усна доповідь*).
5. Науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої гепатології», 17-18 травня 2018 року, м. Київ (*Усна доповідь*).
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «ХІ наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, 14-15 червня 2023 року (*Усна доповідь*).
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», Дніпро, 1-3 листопада 2023 року (*Усна доповідь*).
8. Науково-практична конференція з міжнародною акредитацією «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря», Харків, 18-19 травня 2021 року (*Усна доповідь*).
9. XXIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сидельниковські читання), Київ, 15-16 вересня 2021 (*Усна доповідь*).
10. Науково-практична конференція «Нові технології в недіатричній науці, практиці та освіті» (Резніковські читання), Одеса, 28-29 жовтня 2021 р. (*Усна доповідь*).

11.XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації», Київ, 20–22 квітня 2021 р. (*Усна доповідь*).

12.IX сесія Інституту гастроентерології НАМН України «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», Дніпро, 17-18 червня 2021 року (*Усна доповідь*).

13.Науково-практична конференція з міжнародною участю «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, 4-5 листопада 2021 року (*Усна доповідь*).

14.XV Міжнародний конгрес «Людина та ліки – Казахстан», 7-8 вересня 2022 року (*Усна доповідь*).

15.XXIV Всеукраїнська науково – практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), 14-16 вересня 2022 року (*Усна доповідь*).

16.XXI Всеукраїнська науково – практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), м.Львів, 18-20 вересня 2019 року (*Усна доповідь*).

17.Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», Харків, 16-17 листопада 2022 року (*Усна доповідь*).

18.Науково-практична конференція з міжнародною участю «X ювілейна наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», 16-17 червня 2022 року (*Усна доповідь*).

19.Науково-практична конференція з міжнародною участю «XIV Український гастроентерологічний тиждень», 29-30 вересня 2022 року (*Усна доповідь*).

20.Науково-практична конференція «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря», м. Дніпро, 13-14 листопада 2019 року (*Усна доповідь*).

21.Науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики, лікування та реабілітації хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту», м. Новомосковськ, 12-13 грудня 2019 року (*Усна доповідь*).

22.EASL NAFLD Summit, 21 - 23 вересня 2023 р., Прага, Чехія (*Стендова доповідь*).

23.EASL NAFLD Summit, 15-17 вересня 2022 р., Дублін, Ірландія (*Стендова доповідь*).

24.Digital NAFLD Summit, 16-17 вересня 2021 р., Женева, Швейцарія (*Стендова доповідь*).

25.EASL NAFLD Summit, 26-28 вересня 2019 р., Севілья, Іспанія (*Стендова доповідь*).

26.31-ий Об'єднаний Європейський гастроентерологічний тиждень (United European Gastroenterology Week), 14 -17 жовтня 2023 р., Копенгаген, Данія (*Стендова доповідь*).

27.30-ий Об'єднаний Європейський гастроентерологічний тиждень (United European Gastroenterology Week), 8-11 жовтня 2022 р., Відень, Австрія (*Стендова доповідь*).

28.29-ий Об'єднаний Європейський гастроентерологічний тиждень (United European Gastroenterology Week), 3-5 жовтня, 2021 р., Відень, Австрія (*Стендова доповідь*).

29.55 щорічна конференція ESPGHAN, 17-20 травня 2023 р., Відень, Австрія (*Стендова доповідь*).

30.54 щорічна конференція ESPGHAN, 22-25 червня 2022 р., Копенгаген, Данія (*Стендова доповідь*).

31.52 щорічний конгрес ESPGHAN (52 annual meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), 05–08 червня 2019 р., Глазго, Великобританія (*Стендова доповідь*).

32.51 щорічний конгрес ESPGHAN (51 annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), 09-12 травня 2018 р., Женева, Швейцарія (*Стендова доповідь*).

33.50 щорічний конгрес ESPGHAN (50 Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), 10 – 13 травня 2017 р., Прага, Чехія (*Стенова доповідь*).

34.Науково-практична конференція з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями», 5 листопада 2015 р., м. Харків, Україна (*Стенова доповідь*).

35.IV Міжнародний медичний конгрес, 15-17 квітня 2015 р., Київ, Україна (*Стенова доповідь*).

36.Щорічна науково-практична конференція «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Резніковські читання),Одеса, 27-28 квітня 2023 р. (*Стенова доповідь*).

37.Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», 17-18 грудня 2020 року, Харків (*Стенова доповідь*).

38.Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків: сьогодення та майбутнє підліткової медицини», м. Харків, 15-16 листопада 2018 року (*Стенова доповідь*).

ДОДАТОК Г

КОПІ ПАТЕНТІВ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ





УКРАЇНА

(19) UA

(11) 131852

(13) U

(51) МПК

A61B 5/107 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2018 01259**
 (22) Дата подання заявки: **04.02.2018**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.02.2019**
 (46) Публікація відомостей про видану патенту: **11.02.2019, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):
**Степанюк Юрій Миколайович (UA),
 Завгородня Наталя Юріївна (UA),
 Пук'яненко Ольга Юріївна (UA),
 Якимир Вікторія Борисівна (UA),
 Петішко Оксана Павлівна (UA)**
 (73) Власник(и):
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
 ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",
 просп. Слобожанський, 86, м. Дніпро, 49074
 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей включає обчислення антропометричних показників з кількісною оцінкою типу розподілу жирової тканини. Додатково вимірюють окружності талії та окружності стегна сантиметровою стрічкою в кінці нормального видиху та проводять математичний розрахунок антропометричного індексу з урахуванням вікових та ґендерних особливостей. Якщо значення антропометричного індексу перевищує 1,64, діагностують наявність неалкогольної жирової хвороби печінки.

UA 131852 U





МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131505** (13) **U**

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

A61B 5/107 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 01275	(72) Винахідник(и):
(22) Дата подання заявки: 09.02.2018	Степанов Юрій Миронович (UA),
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2019	Завгородня Наталя Юріївна (UA),
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2019, Бюл. № 2	Лук'яненко Ольга Юріївна (UA),
	Ягмур Вікторія Борисівна (UA),
	Бабій Світлана Олександрівна (UA),
	Петішко Оксана Павлівна (UA)
	(73) Власник(и):
	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", просп. Слобожанський, 98, м. Дніпро, 49074 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ РОЗРАХУНКОВОГО ІНДЕКСУ СТЕАТОЗУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей включає визначення біохімічних маркерів шляхом вимірювання їх вмісту в сироватці крові пацієнта та дослідження їх разом з клінічними маркерами. Як біохімічні маркери визначають концентрацію гамма-глутамілтранспептидази та ліпопротеїдів високої щільності, вимірюють окружність талії вище верхньої бочної межі клубової кістки в кінці нормального видиху та проводять математичний розрахунок індексу стеатозу печінки з урахуванням вікових та ґендерних особливостей.

UA 131505 U





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118954** (13) **U**
 (51) МПК (2017.01)
A61B 8/00
A61B 5/107 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
 ЕКОНОМІЧНОГО
 РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 07478	(72) Винахідник(и):
(22) Дата подання заявки: 08.07.2016	Степанов Юрій Миронович (UA),
(24) Дата, з якої вчиняє чинними права на корисну модель: 11.09.2017	Завгородня Наталія Юріана (UA),
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.09.2017, Бюл. № 17	Кононенко Ірина Сергіївна (UA),
	Ягмур Вікторія Борисівна (UA),
	Лук'яненко Ольга Юріана (UA),
	Петішко Оксана Павлівна (UA),
	Челкан Віра Володимирівна (UA)
	(73) Власник(и):
	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
	ГАСТРОЕНТЕРОПОГІАМН УКРАЇНИ",
	пр. Слобожанський, 96 м. Дніпро, 49074
	(UA)

(54) СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОГЕПАТОЗУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб неінвазивної діагностики стеатогепатозу у дітей виключає використання біометричних показників та вимірювання параметрів розподілу вісцерального і підшкірного жиру. Додатково проводиться діагностика із застосуванням ультразвукових хвиль.

UA 118954 U





УКРАЇНА

(19) UA (11) 141188 (13) U
 (51) МПК (2020.01)
 G01N 29/00
 A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 05435

(22) Дата подання заявки: 20.08.2019

(24) Дата, з якої є чинними
 права на корисну
 модель: 25.03.2020

(46) Публікація відомостей
 про видану патенту: 25.03.2020, Бюл. № 6

(72) Винахідник(и):

Степанов Юрій Миколайович (UA),
 Загородня Наталія Юрівна (UA),
 Коменко Ірина Сергіївна (UA),
 Ягмур Вікторія Борисівна (UA),
 Лук'яненко Ольга Юрівна (UA),
 Петішко Оксана Павлівна (UA)

(73) Власник(и):

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
 ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",
 просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074
 (UA)

(54) СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб неінвазивної діагностики стеатозу печінки у дітей з ожирінням виключає ультразвукове дослідження печінки та подальший аналіз одержаних результатів. Додатково проводять вимірювання коефіцієнта затухання ультразвуку паренхіми печінки (стеатометрію), виконуючи щонайменше п'ять вимірів величини коефіцієнта затухання в дБ/см, субкостальним доступом у VII-VIII сегментах печінки. Якщо порогове значення >2,03 дБ/см, діагностують стеатоз печінки.

UA 141188 U





УКРАЇНА

(19) UA (11) 142313 (13) U

(51) МПК (2020.01)

G01N 29/00

A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2019 12199	(72) Винахідник(и):	Степанов Юрій Миронович (UA), Загородня Наталія Юріївна (UA), Команко Ірина Сергіївна (UA), Ягмур Вікторія Борисівна (UA), Пущаненко Ольга Юріївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	23.12.2019	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.05.2020		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.05.2020, Бюл. № 10		

(54) СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОГЕПАТИТУ У ДІТЕЙ З ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб неінвазивної діагностики стеатогепатиту у дітей з ожирінням включає ультразвукове дослідження печінки та подальший аналіз одержаних результатів. Додатково проводять вимірювання жорсткості паренхіми методом зсувної хвилі (зсувнохвильова еластографія), виконуючи щонайменше шість вимірів величини пружності паренхіми в кПа, у VII-VIII сегментах печінки, і, якщо порогове значення $>5,28$ кПа, діагностують стеатогепатит або фіброз печінки.

UA 142313 U