

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 НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА

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

РЕФЕРАТ ДИСЕРТАЦІЇ
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

Запоріжжя – 2024

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) (МКХ-10 K76, МКХ-11 DE35) вважається однією з найпоширеніших нозологічних форм в структурі хронічних дифузних захворювань печінки у дітей в усьому світі [Крючко Т.О. та ін., 2019]. Стрімке глобальне зростання поширеності педіатричної МАЖХП відбувається паралельно з епідемією ожиріння, і Україна в цьому контексті не є виключенням [Волосовець О.П., Крючко Т.О. та ін., 2023]. При відсутності специфічних клінічних ознак захворювання демонструє потужний потенціал до прогресування й розвитку термінальних його стадій вже в дитячому віці [Горобець А.О., Березенко В.С. та ін., 2020]. Крім того, МАЖХП у дітей визнана незалежним фактором ризику розвитку метаболічних ускладнень – серцево-судинних захворювань, порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету 2 типу [Леженко Г.О., Пашкова О.Є. та ін., 2022]. В той же час, при своєчасному терапевтичному втручанні МАЖХП-асоційований фіброз печінки 1-2 ступенів здатний до повної регресії [Francque S, Ratziau V, 2023]. Елевація активності печінкових трансаміназ, яка використовується нині для скринінгу МАЖХП у дітей з ожирінням, нажаль, не є надійним маркером гістологічної активності запалення, що може призводити до неадекватного оцінювання ступеня пошкодження печінки [Дикан І.М., Коробко В.Ф., Березенко В.С. та ін., 2021]. Ба більше, значна кількість випадків МАЖХП, ймовірно, залишаються не діагностованими, оскільки лише 12,3% дітей з позитивними скринінговими тестами отримують додаткові діагностичні процедури для верифікації діагнозу [Sahota et al., 2020]. 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.

Розвиток і прогресування МАЖХП у дітей обумовлені впливом сукупності спадкових чинників та факторів середовища [Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., 2021]. Генетичні модифікатори, об'єднані у МАЖХП-реактом, визначають індивідуальні особливості перебігу захворювання [Sookoian S. et al., 2020]. Генетичні дослідження останніх років підтвердили трансгенераційний характер успадкування характерного для МАЖХП метаболічного фенотипу, пов'язаний з епігенетичними модифікаціями [Hegarty R. et al., 2023]. 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 [Абатуров О.Є., Степанов Ю.М. та ін., 2019].

Згідно з теорією «багатьох паралельних ударів» прогресування МАЖХП відбувається внаслідок порушення імунного гомеостазу й розвитку системної запальної відповіді, що супроводжується ушкодженням та загибеллю гепатоцитів [Sawada K et al., 2023]. Промоторами запалення можуть виступати різноманітні фактори, зокрема, сигнали інтестинального походження [Крючко Т.О. та ін., 2019]. Модуляція змін мікрофлори кишечника у дітей з МАЖХП, ймовірно, може сприяти поліпшенню прогноза перебігу захворювання, що обумовлює необхідність клінічних досліджень в цьому напрямку.

Таким чином, 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 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 апоптозу, 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 МАСГ.

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 апоптозу 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 однонуклеотидних 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 (транзйєтна еластографія, зсувно-хвильова еластографія, ультрасонографія – для оцїнки структурно-функціонального стану печїнки), лабораторні (біохїмічний – для визначення активностї печїнкових ферментів, лїпїдного спектру, якїсного складу жовчї; їмунотурбїдиметричний – для визначення глїкованого гемоглобїну; їмуноферментний – для визначення їнсулїну, TNF α , IL-6, IL-10; хроматографїчний – для визначення фекальних КЖК; молекулярно-генетичний – для визначення SNV *NR1H4*, *TLR4*, рївня циркулюючих miRNA-122, miRNA-421, lncRNA MEG3), метод медико-біологїчного опитування (оцїнка харчової поведїнки та якостї життя), статистичні методи (параметричні, непараметричні, кореляцїйний, бїнарний логїстичний регресїйний аналіз, ROC-аналїз, факторний аналіз, послїдовний аналіз Вальда).

Наукова новизна одержаних результатів. В роботї представлено нову концепцїю розвитку метаболїчно-асоцїюваної жирової хвороби печїнки як складної комплексної взаємодїї чисельних екзогенних та ендогенних факторів, на пїдставї чого створено систему ранньої дїагностики та прогнозування ризику розвитку рїзних клїнічних форм метаболїчно-асоцїюваної жирової хвороби печїнки у дїтей на пїдгрунтї принципів персонїфікованої медицини.

Вперше продемонстрована асоцїацїя однонуклеотидних варїантів rs4986790 гену *TLR4* та rs11110390 гену *NR1H4* з їмовїрнїстю розвитку та перебїгом МАЖХП у дїтей. Показано, що ТТ-генотип SNV rs11110390 гену *NR1H4* пов'язаний з пїдвищенням їмовїрностї розвитку МАЖХП та

прогресуванням структурних змін печінки, в той час як AG-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 HOMA-IR та $TNF\alpha/IL-10$ з транзійтною еластографією, дає можливість диференційної діагностики різних форм МАЖХП. Комбінована панель, яка поєднує визначення СК-18 з розрахунком МАСК-3 та транзійтною 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.

Практичне значення одержаних результатів. Представлені нові можливості неінвазивної ультрасонографічної діагностики при МАЖХП у дітей, зокрема, визначено діагностичну цінність соно-еластографічних параметрів для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики різних форм МАЖХП у дітей. Отримано й запропоновано до практичного застосування порогові рівні КЗУ при стеатометрії для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП у дітей (патент України на корисну модель № 141188). Розроблено і рекомендовано для практичного застосування порогові рівні жорсткості паренхіми печінки для 2D-SWE при проведенні диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ у дітей (патент України на корисну модель № 142313). Розроблено й запропоновано до практичного застосування порогові рівні ГРІ при ультрасонографії для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП. Отримано і рекомендовано для клінічного застосування порогові рівні жирового індексу черевної стінки при УЗ-оцінюванні розподілу жирової тканини для ранньої неінвазивної діагностики МАЖХП у дітей (патент України на корисну модель № 118954).

Встановлено діагностичну цінність розрахункових індексів для скринінгу на МАЖХП у дітей. Отримані і рекомендовані для практичного застосування порогові рівні комбінованих розрахункових індексів для ранньої діагностики МАЖХП у дітей (патенти України на корисну модель № 131852, № 131505).

Вперше представлено можливість використання транскриптомних маркерів для неінвазивної діагностики МАЖХП та МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей. Встановлені і рекомендовані для практичного застосування межові рівні сироваткової miR-122 для ранньої діагностики МАЖХП у дітей з ожирінням. Отримані і рекомендовані для практичного застосування межові рівні сироваткових miR-122, miR-421, lncRNA MEG3 для неінвазивної діагностики МАЖХП-асоційованого фіброзу печінки у дітей.

Визначено діагностичну цінність сироваткових маркерів апоптозу, запалення та інсулінорезистентності для діагностики МАЖХП у дітей.

Встановлені та рекомендовані для практичного застосування межові рівні сироваткового СК18 для ранньої діагностики МАСГ, розрахункового індексу МАСК-3 для селекції пацієнтів з активним перебігом 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. Визначені та запропоновані для практичного застосування межові рівні НОМА-IR для ранньої діагностики МАЖХП та диференційної діагностики МАСГ у дітей з ожирінням. Отримані та рекомендовані для практичного застосування межові рівні співвідношення $TNF\alpha/IL-10$ для діагностики МАСГ у дітей з ожирінням. 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.

Визначено та запропоновано для впровадження в клінічну практику порогові рівні КІМ для оцінки кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП.

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

Вперше обґрунтовано доцільність використання генотипування SNV rs4986790 *TLR4* та SNV rs11110390 *NR1H4* для прогнозування ризику розвитку МАСГ у дітей. Розроблено та запропоновано для практичного застосування прогностичну систему стратифікації ризику розвитку МАСГ на підставі математичного моделювання.

Впровадження результатів дослідження в практику. Розроблені методи діагностики МАЖХП у дітей впроваджено в практичну діяльність ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня Ужгородської міської ради», «Ужгородська районна лікарня», КЗ «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського

Полтавської обласної ради», Центра первинної медико-санітарної допомоги №2 КНП Кам'янської міської ради, КНП «Сумська обласна клінічна лікарня Сумської обласної ради», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня Одеської обласної ради», КНП «Лікарня св. Мартина» Мукачівської міської ради, КНП «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. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконане на базі відділення дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» м. Дніпро. Особисто здобувачкою проведений інформаційний пошук, відібрана і проаналізована сучасна наукова література з теми роботи, сформульовані мета та завдання дослідження та розроблено дизайн його виконання.

Авторкою особисто впродовж 2015-2022 років проведено відбір та координацію обстеження хворих. Дисертантка особисто брала участь у проведенні молекулярно-генетичних досліджень. Аналіз отриманих результатів досліджень, математично-статистична обробка матеріалів, їх інтерпретація, формулювання висновків та практичних рекомендацій виконані здобувачкою самостійно. Розроблені дисертанткою наукові положення та аналіз отриманих результатів є самостійним внеском у проблему верифікації МАЖХП у дітей. У друкованих працях, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувачки полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, формулюванні висновків та підготовці матеріалів до друку. Дисертанткою не використовувались ідеї співавторів публікацій. Самостійно оформлені всі розділи дисертаційної роботи. 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 «Поліморбідна патологія органів травлення у практиці сімейного лікаря» (м. Дніпро, 2019), Всеукраїнській науково-практичній 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження мало характер моноцентрового, відкритого, когортного проспективного активно-контрольованого клінічного дослідження у паралельних групах.

Критеріями включення у 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.

Дослідження складалось з 3 етапів (рис. 1). На першому етапі дослідження 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.

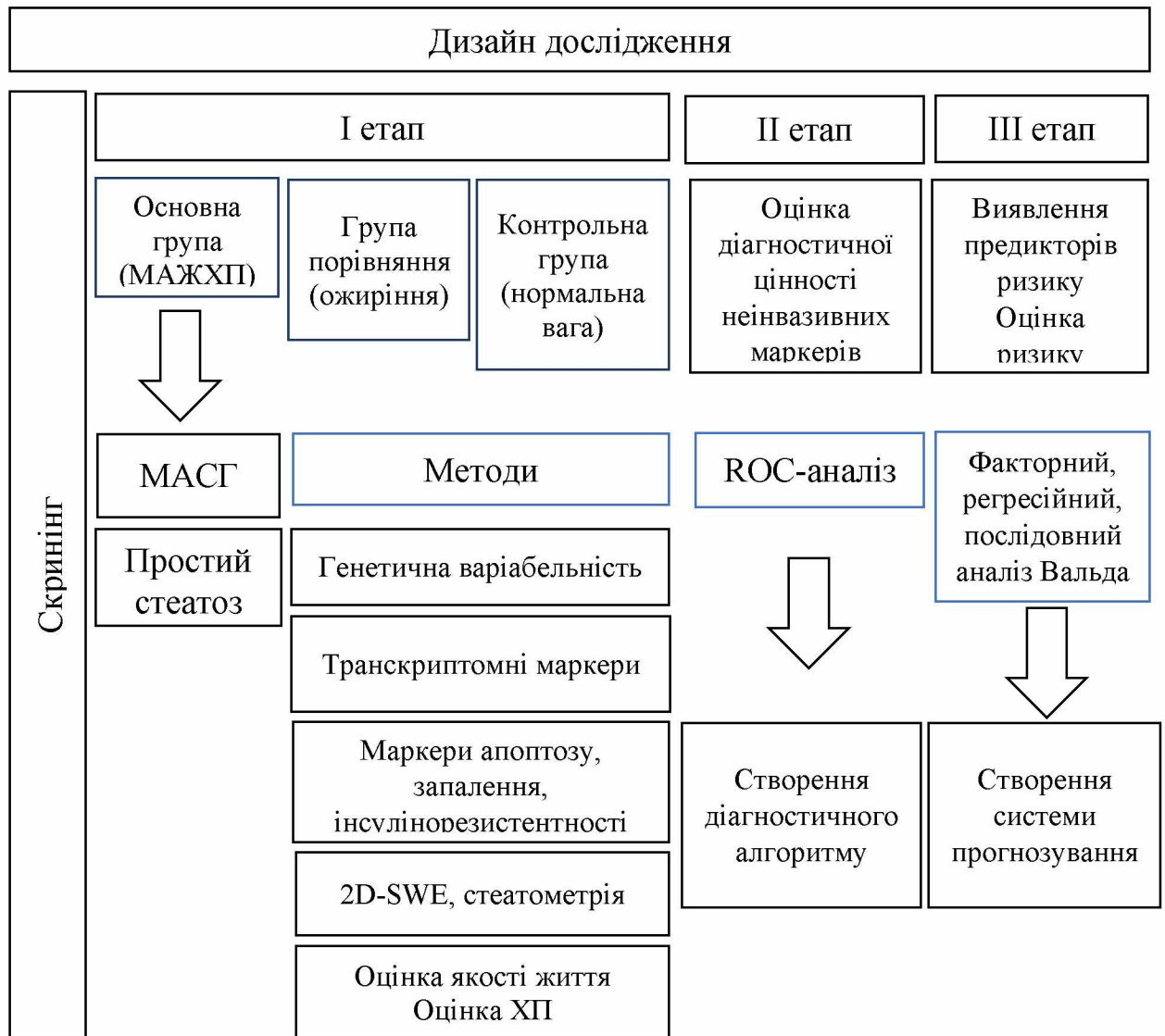


Рисунок 1. - Дизайн дослідження.

На 2 етапі дослідження було проведено визначення діагностичної цінності неінвазивних антропометричних, соно-еластографічних, імунологічних, транскриптомних маркерів для діагностики МАЗХП, диференційної діагностики різних клінічних форм МАЗХП та неінвазивної діагностики фіброзу печінки при МАЗХП. На підставі показників інформативності розроблені діагностичні алгоритми, які дозволили удосконалити диференційну діагностику різних форм МАЗХП 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 прогностична таблиця ризику розвитку МАСГ, як варіанту несприятливого перебігу 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 (МКХ-10: шифр К 76.0) та визначення клінічної форми захворювання проводилось за рекомендаціями Європейського та Північно-Американського товариств дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN, NASPGHAN).

До основної групи спостереження увійшла 141 дитина з надмірною вагою та ожирінням, хвора на МАЖХП ($n=141$, 59,7%). В свою чергу, діти з МАЖХП на підставі порівняння активності печінкових трансаміназ з гендерспецифічними пороговими значеннями були поділені на пацієнтів з МАСГ ($n=66$) (1 група) і пацієнтів з простим 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).

Для дослідження впливу генетичної варіабельності *TLR4* на перебіг 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 ($n=7$).

Проведено клінічне обстеження дітей 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 МАЖХП у відповідності до протоколу дослідження. До комплексної оцінки стану пацієнта залучались дані об'єктивного обстеження дитини, результати лабораторно-інструментальних досліджень, що підтверджували діагноз.

Всім обстеженим проведена антропометрія з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Оцінку стану трофіки проводили за рекомендаціями ВООЗ згідно за таблицями стандартних відхилень (Z-score) значень ІМТ відповідно віку й статі. Діагноз метаболічного синдрому встановлювали у відповідності до рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації.

Наявність цитолітичного синдрому оцінювали за активністю АЛТ. МАСГ діагностували при перевищенні відповідного статі рівня АЛТ удвічі (АЛТ ≥ 50 мг/дл для хлопчиків і ≥ 44 мг/дл для дівчаток). Присутність холестатичного синдрому оцінювали за вмістом ЛФ, ГГТП в сироватці крові.

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 «Cormey» (Польща) за допомогою біохімічного аналізатору Stat Fax 1904 Plus (США). Розраховували вміст ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), коефіцієнт атерогенності (КА) за В.Т. Фридвальдом.

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. Рівень цитокератину-18 (СК18) у сироватці крові визначали за допомогою наборів IDL Biotech AB (Швеція) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США). МАСК-3 був розрахований за допомогою он-лайн калькулятора, доступного за веб-посиланням: <http://forge.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/mack3-calculator.php>. Кількісне визначення концентрації IL-6, IL-10, TNF- α в сироватці крові

проводили імуноферментним методом на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США).

Визначення поліморфного варіанту гену *NR1H4* (rs11110390) проводили методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням флуорогенних проб. Поліморфну ділянку Asp299Gly *TLR4* ампліфікували за допомогою ПЛР з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів. 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 петльових праймерів для зрілої мікроРНК, snRNA U6 (як ендogenousного контрольного гену) і 10 нг загальної РНК.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та визначення параметрів розвитку вісцерального жиру проводили за загальноприйнятою методикою на апараті Toshiba Xario SSA660-A (Японія). Сонографічне кількісне оцінювання 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). Вимірювання САР та дослідження жорсткості паренхіми печінки проводилось за допомогою апарата FibroScan® 502 touch (Echosens, Франція). Жорсткість паренхіми печінки (ЖПП) та підшлункової залози визначали методом ЗХЕ з використанням УЗ сканера експертного класу Radmir Ultima (Україна) у режимі реального часу. Функціональний стан жовчного міхура оцінювали сонографічним методом шляхом визначення моторно-евакуаторної функції ЖМ та тонуса сфінктера Одді. Для оцінки жорстко-еластичних властивостей судинної стінки використовували високоточні виміри судини у режимі WT за методикою Лінської А.В.

Визначення вмісту таурохолевої (ТХ), тауродезоксихолевої (ТДОХ), глікохолевої (ГХ) і глікодезоксихолевої (ГДОХ) жовчних кислот у жовчі було проведено шляхом тонкошарової хроматографії за допомогою «Chromatek-

Crystal» 5000. Загальний вміст жовчних кислот визначався за допомогою тест-набору Diameb (Україна, м. Івано-Франківськ). Жовч у пацієнтів було отримано методом дуоденального зондування. В якості стимулятора жовчовиділення було застосовано 33% розчин $MgSO_4$.

Для діагностики синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) проводили водневий дихальний тест (ВДТ) з навантаженням глюкозою, стан засвоєння лактози – з навантаженням лактозою з використанням газоаналізатора «Gastro» Gastrolyzer компанії Bedfont Scientific Ltd (Великобританія). Хроматографію коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у копрофільтраті пацієнтів проводили на хроматографі Chromatek-Crystal-5000 за методикою Guohua Zhao.

Оцінка якості життя проводилась шляхом медико-біологічного опитування за допомогою скороченого варіанту опитувача якості життя MOS SF-36 (Medical Outcomes Study – Short Form). Оцінка харчової поведінки (ХП) відбувалась за допомогою педіатричної модифікації Голландського опитувальника харчової поведінки (DEBQ-C).

Усі клінічні дослідження були виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією та законодавством України. Батьки пацієнтів були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень та надали письмову згоду на проведення запланованих досліджень.

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 (Q25; Q75), враховуючи характер розподілу; для якісних ознак – у вигляді абсолютної (n) та відносної частоти ознаки (%). Перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу здійснювалася за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова. 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. Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмена (r). З метою класифікації та систематизації показників проводили факторний аналіз, за допомогою якого виявляли приховані змінні фактори, що відповідають за наявність лінійних статистичних кореляцій між вхідними даними. 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. 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.

Результати дослідження.

На першому етапі дослідження проаналізовані анамнестичні дані, антропометричні параметри, статевий розподіл, лабораторні показники дітей з МАЖХП в залежності від клінічної форми захворювання. Встановлено, що відмінності різних клінічних фенотипів МАЖХП формуються антенатально: зокрема, вагітність у матерів дітей з МАСГ, на відміну від дітей з простим стеатозом, частіше перебігала на тлі надмірної ваги або ожиріння (69,7% проти 52%, відповідно; $p<0,05$); динаміка маси тіла матерів дітей з МАСГ за вагітність була значно вищою, ніж у матерів дітей з простим стеатозом, і склала $18,5\pm 1,2$ кг проти $14,9\pm 0,7$ кг, відповідно ($p<0,05$); частота випадків маси тіла при народженні понад 4,0 кг серед дітей з МАСГ була в 2,0 рази вищою, ніж серед дітей з простим стеатозом (34,9% проти 17,3%, відповідно; $p<0,05$). Діти з МАСГ достовірно відрізнялись від дітей з простим стеатозом за співвідношенням ОТ/ОС ($1,82\pm 0,51$ проти $1,50\pm 0,02$, відповідно; $p<0,05$), Z-score IMT ($3,03\pm 0,13$ проти $2,10\pm 0,10$, відповідно; $p<0,05$), середнім показником перцентилю ОТ ($98,71\pm 1,71$ проти $84,50\pm 7,30$, відповідно; $p<0,05$).

Виявлені ознаки статевоспецифічності МАСГ: зокрема, співвідношення хлопчиків та дівчат серед дітей з МАСГ склало 3,4:1, в той час як в інших групах статевий розподіл був однорідним ($p<0,05$). Активність АЛТ позитивно корелювала з показником САР ($r=+0,39$; $p<0,05$), ступенем стеатозу печінки ($r=+0,48$; $p<0,05$), сігмальним відхиленням IMT ($r=+0,43$; $p<0,05$).

Оцінено якість життя дітей з МАЖХП та її зв'язок з клінічними параметрами в залежності від клінічної форми захворювання. Погіршення якості життя виявлено у 40% хворих з МАЖХП. Встановлено достовірне зниження сумарних показників, що характеризують як психічний, так і фізичний компоненти здоров'я у дітей з МАЖХП незалежно від клінічної форми захворювання: МАСГ – 67 балів, простий стеатоз – 69 балів проти 81; МАСГ – 61 балів, простий стеатоз – 69 балів проти 83, відповідно ($p<0,05$). Встановлено, що 90% дітей з МАСГ та 75% дітей з простим стеатозом обмежували повсякденну фізичну активність у зв'язку з погіршенням

загального самопочуття. Виявлено, що погіршення якості життя дітей з МАЖХП обумовлюється 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; $p<0,05$). Встановлено, що основною причиною погіршення психічного компоненту здоров'я у дітей з МАСГ було порушення рольового функціонування, пов'язане з емоційним станом (МАСГ – 35 балів, простий стеатоз – 67 балів; $p<0,05$): зокрема, виявлено звуження кола інтересів, обмеження участі у повсякденних справах, погіршення здатності до концентрації при виконанні різних видів діяльності.

Чорний акантоз був виявлений у 16,7% хворих з простим стеатозом та у 25% дітей з МАСГ, гепатомегалія – у 33,3% дітей з простим стеатозом та у 50% хворих з МАСГ. Абдомінальний біль мали більше 75% хворих з МАЖХП. 37,9% хворих з МАСГ скаржились на біль в правому підребер'ї, у 50% хворих виявлена болісність при пальпації в проекції жовчного міхура. Встановлено поєднання абдомінального болю зі скаргами на печію, нудоту, змінами кратності дефекацій та симптомами кишкової диспепсії у переважної більшості хворих. Виявлено кореляційний зв'язок інтестинальних розладів з показниками фізичного і ментального компонентів здоров'я дітей (шкали оцінки інтенсивності болю, фізичного та соціального функціонування).

Проаналізовані особливості харчової поведінки дітей з МАЖХП в залежності від клінічної форми захворювання. Встановлено, що серед дітей з простим стеатозом та МАСГ домінує емоціогенний тип нездорової харчової поведінки – 75% та 87,5%, відповідно, на відміну від рестриктивного типу у дітей з ожирінням без МАЖХП (73%) ($p<0,05$) (рис. 2).

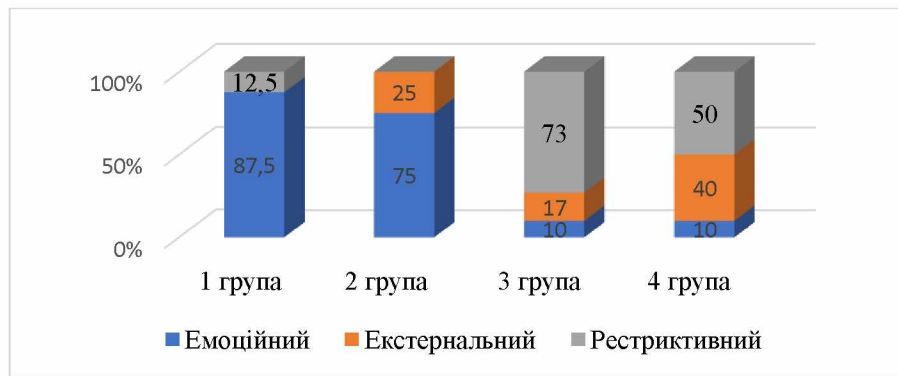


Рисунок 2 – Структура нездорової ХП серед досліджуваних груп

Проаналізовані особливості метаболічного фенотипу МАЖХП залежно від клінічної форми захворювання. Встановлено, що критеріям метаболічного синдрому відповідали 34,8% дітей з МАСГ, 14,7 % дітей з простим стеатозом ($p < 0,05$). Ознаки метаболічно здорового ожиріння (МНО) мали 28,6% дітей з простим стеатозом, в той же час серед дітей з МАСГ осіб з метаболічно здоровим ожирінням не виявлено.

Аналіз факторів, асоційованих з СНБР у дітей з ожирінням виявив 4-кратне підвищення ризику розвитку СНБР у пацієнтів з МАЖХП (OR 4,67; $p < 0,05$). 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; $p < 0,05$).

Встановлено присутність кількісних та якісних змін складу мікрофлори товстого кишечника у дітей з МАЖХП, зокрема, значне зменшення кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, збільшення гемолітичних та лактозонегативних штамів кишкової палички, *Candida*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*. У дітей з МАСГ та простим стеатозом виявлено підвищення концентрації фекальної 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, ($p < 0,01$), відповідно, та значуще зниження вмісту пропіонової кислоти в 2,7 рази до $(0,05 \pm 0,01)$ мкг/мл та в 3,4 рази до $(0,04 \pm 0,008)$ мкг/мл ($p < 0,001$), відповідно.

Встановлено, що середні значення жорсткості печінки, визначені шляхом ТЕ, у пацієнтів з МАЖХП є вищими, ніж у дітей з ожирінням ($p<0,05$), у дітей з МАСГ жорсткість сягає $4,7\pm 1,0$ кПа (табл. 1).

Таблиця 1 – Середні показники LSM та CAP у обстежених хворих, $M\pm m$

Показник, од виміру	1 група (n=66)	2 група (n=75)	3 група (n=70)	4 група (n=25)
LSM, кПа	$4,7 \pm 1,0^*$	$4,5 \pm 1,2^*$	$3,9 \pm 0,9$	$4,1 \pm 0,7$
CAP, дБ/м	$265,4 \pm 43,7^{* \#}$	$252,7 \pm 46,1^{* \#}$	$199,3 \pm 26,1^{\#}$	$166,4 \pm 38,3$
Примітка 1. * – $p<0,05$ – значущість відмінностей порівняно з 3 групою. Примітка 2. # – $p<0,05$ – значущість відмінностей порівняно з 4 групою.				

Частота виявлення фіброзу печінки різного ступеню у дітей з МАСГ за даними ТЕ склала 12,9% проти 6% у дітей з простим стеатозом ($p<0,05$), частота важких ступенів стеатозу (S3) також була вищою (29% проти 12%, $p<0,05$).

Встановлено підвищення середніх значень КЗУ у дітей з МАСГ та простим стеатозом до 2,19 (1,99; 2,33) дБ/см та 2,18 (2,04; 2,33) дБ/см, відповідно. Медіана жорсткості паренхіми печінки дітей з МАСГ за даними 2D-SWE склала 5,61 (5,14; 6,51) кПа.

Встановлено, що у дітей з МАСГ порівняно з дітьми з простим стеатозом спостерігається достовірне збільшення об'єму ЖМ ($24,86\pm 2,29$ см³ та $19,58\pm 1,30$ см³, відповідно; $p<0,05$), зростає частота виявлення біліарного сладжу (76,9% та 42,7%, відповідно; $p<0,05$). Виявлено, що зниження скоротливої функції ЖМ при МАЖХП асоціюється зі зростанням показника CAP ($250,6\pm 57,4$ проти $219,5\pm 33,5$ дБ/м; $p<0,05$) і жорсткості паренхіми печінки ($4,6\pm 1,2$ кПа проти $4,0\pm 0,7$ 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; $p<0,05$).

Проведений порівняльний аналіз показників жорсткості судинної стінки досліджуваних груп. Встановлено, що пацієнти з МАСГ характеризувались достовірним підвищенням значення КІМ до $(0,51 \pm 0,001)$ мм ($p < 0,05$). Виявлений 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 ($r = +0,40$; $p = 0,025$). Предикторами змін товщини КІМ за даними мультиваріантного регресійного аналізу визнані рівень інсуліну та показник обводу талії. Рекомендовано вважати ознакою підвищення кардіоваскулярного ризику у дітей з МАЖХП зростання КІМ $> 0,5$ мм.

Проведено дослідження залежності вмісту цитокінів від ступеню ушкодження печінки. Виявлено підвищення медіани рівнів ІЛ-6 та $\text{TNF}\alpha$ у дітей з МАСГ в 3,6 рази ($p < 0,05$) та в 7,5 рази ($p < 0,05$), відповідно; у дітей з простим стеатозом в 2,7 рази ($p < 0,05$) та в 5,8 рази, ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з контрольною групою. У дітей з МАСГ рівень ІЛ-6 зростав до 3,61 (0,11; 5,02) пг/мл ($p < 0,05$), $\text{TNF}\alpha$ - до 1,51 (0,22; 1,92) пг/мл ($p < 0,05$), рівень ІЛ-10 знижувався до 2,42 (0,61; 7,52) пг/мл ($p < 0,05$). Встановлено, що діти з МАСГ відрізняються від дітей з ожирінням достовірним підвищенням $\text{TNF}\alpha$ /ІЛ-10 (0,61 проти 0,44, $p < 0,05$).

Виявлено, що елевація прозапальних цитокінів у дітей з МАЖХП супроводжується достовірним підвищенням середніх рівнів інсуліну та НОМА-ІР ($p < 0,05$). З'ясовано, що сироваткові рівні ІЛ-6, $\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$ /ІЛ-10, НОМА-ІР демонструють позитивний кореляційний зв'язок зі ступенем ожиріння, типом розподілу жирової тканини, а також зі ступенем жирової інфільтрації печінки та показником САР ($p < 0,05$).

Проведено дослідження активності апоптозу гепатоцитів в залежності від клінічної форми захворювання. Встановлено підвищення середнього рівня СК18 у дітей з МАСГ в 1,6 рази порівняно з показниками дітей з простим стеатозом ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2 – 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 порівняно з 2 групою.				
Примітка 2. * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками порівняно з 3 групою.				
Примітка 3. # – $p < 0,05$ – значущість відмінностей між показниками порівняно з 4 групою.				

Виявлено достовірне підвищення розрахункового індексу МАСК-3 в дітей з МАСГ до 0,18 (0,08; 0,27) ($p < 0,05$). 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 ($r = +0,28$; $p < 0,05$).

Проведено оцінку впливу SNV Asp299Gly (rs4986790) гену *TLR4* на ймовірність розвитку та перебіг МАЖХП. Встановлено, що SNV rs4986790 гену *TLR4* не має чіткого зв'язку з ймовірністю розвитку МАЖХП у дітей. Характер запального процесу при МАЖХП у дітей з SNV rs4986790 гену *TLR4* відрізняється підвищенням продукції протизапального цитокіну IL-10 ($p < 0,05$). Дисліпідемія, яка розвивається у дітей з SNV *TLR4* Asp299Gly, характеризується зростанням ліпопротеїнових фракцій, що виконують протективну функцію (ФЛ, ЛПВГ) ($p < 0,05$).

Проведено оцінку впливу SNV rs11110390 гена *NR1H4* на ймовірність розвитку та перебіг МАЖХП. Встановлено, що ТТ-генотип поліморфного варіанту гену *NR1H4* асоціюється з підвищенням ймовірності розвитку МАЖХП (17,5% проти 2,8%, $p < 0,05$). Виявлено асоціацію ТТ-генотипу поліморфного варіанту гену *NR1H4* з достовірним зростанням ТХ та ТДОХ у міхуровій та печінковій жовчі ($p < 0,05$), що супроводжується достовірним

зростанням ГГТ ($p < 0,05$), збільшенням жорсткості паренхіми печінки та ступеня жирової інфільтрації печінки (за показником CAP) ($p < 0,05$), зсувом балансу у бік прозапальних цитокінів за рахунок редукції рівня IL-10 ($p < 0,05$).

Досліджено роль транскриптомних маркерів в механізмах розвитку різних клінічних фенотипів МАЖХП. Виявлено підвищення рівня сироваткової miR-122 у дітей з МАСГ в 2,3 рази до $0,59 \pm 0,30$ умовних одиниць, у дітей з простим стеатозом в 2,0 рази до $0,53 \pm 0,10$ умовних одиниць 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).

Порівняльний аналіз вмісту циркулюючих lncRNA MEG3 та miR-421 виявив їх зростання у дітей з МАЖХП порівняно з дітьми з ожирінням ($p < 0,05$): у дітей з МАСГ – до 145,91 (24,31; 223,52) умовних одиниць та 30,82 (5,21; 74,73) умовних одиниць, відповідно, у дітей з простим стеатозом до 123,45 (18,21; 201,12) умовних одиниць та 27,04 (4,02; 69,03) умовних одиниць, відповідно. 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, НОМА-IR.

На другому етапі 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, МАСК-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.

Встановлено, що 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 (табл. 3).

Чутливість порогового значення СК18 ($\geq 87,4$ U/I) для діагностики МАСГ у дітей склала 81,8%, специфічність – 70,0%, AUROC 0,74 ($p < 0,05$), поєднання СК18 з метаболічними параметрами у розрахунковому індексі МАСК-3 продемонструвало підвищення діагностичної точності (пороговий рівень 0,053, чутливість 90,9%, специфічність 84,6%, AUC 0,96; $p < 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 3 – 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

Таблиця 4 – Діагностична цінність СК18 та МАСК-3 при МАСГ

Показники, од. виміру	СК-18	МАСК-3
Порогове значення, УІ	87,40	0,05
Чутливість, %	81,80	90,90
Специфічність, %	70,00	84,60
AUC	0,74	0,96
95% ДІ	0,66-0,92	0,79-0,999
p (AUC)	<0,05	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	73,30	83,30
Негативне прогностичне значення, %	84,60	91,70

Встановлено, що поєднання СК18, МАСК-3 та транз'єнтної еластографії є доцільним для поліпшення ефективності селекції педіатричних хворих щодо проведення біопсії печінки й активного терапевтичного втручання.

Визначено, що для неінвазивної діагностики простого стеатозу велику площу під ROC-кривою має показник НОМА-ІР (AUC 0,69), а для МАСГ – НОМА-ІР (AUC 0,75) та співвідношення TNF- α /IL-10 (AUC 0,72) (табл. 5).

Таблиця 5 – Діагностична цінність НОМА-ІR 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

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.

На третьому 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 спільними 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 чутливість 76,9%, специфічність 94,3% ($p<0,05$). Рекомендовано вважати пороговим рівнем результат алгебраїчного підсумовування ПК +13 і вище, який з імовірністю 95% ($p<0,05$) дозволяє прогнозувати можливість розвитку захворювання.

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 ($18,5\pm1,2$ 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%; $p<0,05$). 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 с 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 САР ($250,6 \pm 57,4$ проти $219,5 \pm 33,5$ дБ/м; $p < 0,05$) і жорсткості паренхіми печінки ($4,6 \pm 1,2$ кПа проти $4,0 \pm 0,7$ 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 ектопічних осередків (МАЖХП) є формування «метазапального» паттерну 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 $8,72$ ($5,45$; $11,44$))

пг/мл до 2,42 (0,61; 7,52) пг/мл; $p < 0,05$), поєднаного з інсулінорезистентністю та апоптозом гепатоцитів. Характерною ознакою МАСГ слід вважати поєднання підвищення $\text{TNF}\alpha$ /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 ТХ та ТДОХ у міхуровій та печінковій жовчі ($p < 0,05$), що є підґрунтям прогресування захворювання, 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 ($p < 0,05$).

7. Провідними ознаками МАЖХП-транскриптому є елевація 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, $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ і транз'єнтної 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 ($p < 0,05$). Вирішальне значення для розвитку стеатогепатозу 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; $p = 0,011$), гіпокінезія 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 $AI > 1,64$, $IC > 0,24$, $ЖІ > 0,35$, $GPI > 1,27$, $miR-122 > 0,41$ 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 $K3U > 2,03$ 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 $СК18 > 87,4$ У/л 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 НОМА-IR. Значення $НОМА-IR > 3,6$ слід вважати ознакою МАЖХП, $НОМА-IR > 4,9$ – ознакою МАСГ. Для діагностики МАСГ у дітей з ожирінням рекомендовано проводити визначення співвідношення $TNF\alpha/IL-10$. Значення $TNF\alpha/IL-10 \geq 0,58$ слід вважати ознакою МАСГ. Діагностичний алгоритм, що ґрунтується на комбінації НОМА-IR, $TNF\alpha/IL-10$ і транзієнтної 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 miR-122>0,56, miR-421>82,71, 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 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 $ПК > 13$ 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 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. (Здобувачем проведено аналіз літературних даних, сформульовано мету та дизайн дослідження, виконано клінічне спостереження та узагальнення результатів, підготовлено статтю до друку).

3. Патогенетичне значення запалення 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. *(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. Vishnarevskia. *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. П., Петішко 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., Zygalov 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., Zygallo 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 печінки 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. Степанов, 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 Н. 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 апробаційного 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 dependinr on the rallbladder function / N. Zavhorodnia, O. Tatatrchuk, I. Klenina, O. Hrabovskaya, E. Zyralo, 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. Zhirir, O. Hrabovskaya, E. Zyralo, 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, Viena, 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. Zavorodnia, 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. Zavorodnia, 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., Степанов 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 / 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. *(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 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. *(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).*

Перелік умовних скорочень

AI	– антропометричний індекс
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
ВДТ	– водневий дихальний тест
ГДОХ	– глікодезоксихолева кислота
ГГТП	– γ -глутамілтрансфераза
ГРІ	– гепаторенальний 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
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
МАЗХП	– метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки
МАСГ	– метаболічно-асоційований стеатогепатит
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
ОЧП	– органи черевної порожнини
ПК	– прогностичний коефіцієнт

РНК	– рибонуклеїнова кислота
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СНБР	– синдром надмірного бактеріального росту
ТЕ	– транз'єнтна еластографія
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
AUROC	– Area Under Receiver Operating Characteristic - площа під ROC-кривою
CAP	– controlled attenuation parameter - контрольований параметр атенуації ультразвуку
СК	– cytokeratin – цитокератин
FXR	– farnesoid X receptor - фарнезоїдний X рецептор
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності
IDF	– International Diabetic Federation - Міжнародна діабетична федерація
IL	– Інтерлейкін
lncRNA	– long non-coding ribonucleic acid - довга некодуюча рибонуклеїнова кислота
LSM	– liver stiffness measurement – вимірювання жорсткості печінки

MACK-3	– (hoMa, Ast, CK18) – розрахунковий індекс, який базується на визначенні індексу інсулінорезистентності, АСТ, цитокератину-18
miR	– мікроРНК
MEG3	– maternally expressed 3 - експресований по материнській лінії імпринтований ген довгої некодуючої РНК
ncRNA	– ncRNA -non-coding RNA - некодуючі РНК
OR	– odds ratio – відношення шансів
SD	– standard deviation - стандартне відхилення середньої величини
SE	– standard error - стандартна похибка середньої величини
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
WT	– W-Track – режим дослідження еластичності стінки судини