

Національна академія медичних наук України
Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»

**ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ СТЕАТОЗУ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ У
ДІТЕЙ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ ТА ОЖИРІННЯМ**

Методичні рекомендації

Дніпро – 2025

Установа-розробник:

Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»

Автори:

член-кор. НАМНУ, д. мед. н., професор Степанов Ю.М.

д. мед. н., ст. дослідник Завгородня Н.Ю.

к. біол. н., с.н.с. Татарчук О.М.

н. с. Петішко О.П.

Рецензент: Абатуров Олександр Євгенович, завідувач кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики ДДМУ, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Затверджено Вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», протокол 7 від 14.11.2025

Затверджено Проблемною комісією «Гастроентерологія», протокол № 2 від 17.11.2025

ЗМІСТ

Перелік скорочень	4
Вступ	5
Роль запалення, інсулінорезистентності та апоптозу в розвитку МАСХП	8
Сучасні неінвазивні маркери для діагностики та прогнозування перебігу МАСХП у дітей	13
Особливості механізмів запалення, інсулінорезистентності та апоптозу на етапах розвитку МАСХП у дітей (власні дослідження)	18
Діагностична цінність неінвазивних маркерів при МАСХП у дітей (власні дослідження)	21
Рекомендації	26
Перелік літератури	27

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	- аланінамінотрансфераза
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ВЖК	- вільні жирні кислоти
ІР	- інсулінорезистентність
МАСХП	- метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки
МАСГ	- метаболічно-асоційований стеатогепатит
САР	контрольований параметр атенуації (controlled attenuation parameter)
CASP	каспаза (caspase)
СК-18	- цитокератин-18 (cytokeratin 18)
DAMP	- молекулярні структури, асоційовані з пошкодженням (damage-associated molecular patterns)
ECM	екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix)
FoxO1	- фактор транскрипції сімейства FOX (forkhead box protein O1)
HA	гіалуронова кислота (hyaluronic acid)
ІКК	- інгібітор κВ-кінази (inhibitor of κB (I-κB) kinase)
ІЛ	- інтерлейкін (interleukine)
IRS1/2	- субстрати інсулінового рецептору 1/2 (insulin receptor substrates 1/2)
JAK	- Янус-активована кіназа (Janus activated kinase)
LPS	- ліпополісахарид
МАРК	- мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen-activated protein kinase)
РАІ-1	- інгібітор активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1)
PI3K	- фосфоїнозитид-3-кіназа (phosphoinositide 3-kinase)
PLA2	- фосфоліпаза А2 (phospholipase-A2)
PIIINP	амінокінцевий пропептид проколагену III типу (procollagen type III N-terminal propeptide)
SOCS	- супресор цитокінового сигналіngu (suppressor of cytokine signaling)
STAT3	- трансд'юсер сигналу та активатор танскрипції 3 (signal transducer and activator of transcription 3)
TIMP1	тканинний інгібітор металопротеїнази 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1)
TLR	- Толл-подібний рецептор (Toll-like receptor)
TNF-α	- фактор некрозу пухлин-α (tumor necrosis factor α)
TNFR	- рецептор фактору некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α receptor)

ВСТУП

Поширеність надмірної ваги та ожиріння серед дітей в Україні неспинно зростає, як і в усьому світі, що зумовлює збільшення інцидентності спільних за механізмами розвитку захворювань, зокрема, стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією (МАСХП). Війна в Україні стала потужним акселератором цієї загрозової тенденції: так, за даними звіту Європейської ініціативи Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з епідагляду за ожирінням у дітей у 2023-2024 р.р. більш, ніж кожна п'ята дитина у віці 6-8 років має надмірну вагу або ожиріння (21,9 %), на ожиріння страждає 8 % дітей [1]. Водночас, у дітей із надмірною масою тіла й ожирінням поширеність гістологічно підтвердженої МАСХП майже вчетверо перевищує аналогічний показник дітей із нормальною масою тіла (38,0 % проти 9,6 %) [2]. Отже, ситуація, що склалась, створює значний тягар для системи охорони здоров'я та свідчить про необхідність впровадження комплексних заходів, спрямованих на її зупинення.

За сучасною номенклатурою МАСХП визначається як накопичення надлишку ліпідів у гепатоцитах у поєднанні з будь-яким з компонентів метаболічної дисфункції, що в педіатричній популяції найчастіше асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю та порушенням толерантності до глюкози [3]. На сьогодні МАСХП визнана найпоширенішою причиною елевації рівня печінкових трансаміназ у дітей [4], другою за поширеністю причиною трансплантації печінки у дорослих у Сполучених Штатах [5], а також стає провідним показанням до трансплантації печінки у Європі [6]. МАСХП, яка маніфестує у дитячому віці, у 40 разів збільшує стандартизований коефіцієнт смертності у молодому віці [7], а також на 20% збільшує ризик розвитку діабету 2 типу протягом п'яти років [8].

Тяжкість ушкодження печінки при МАСХП варіює від простого стеатозу до метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ), який

морфологічно характеризується лобулярним запаленням, балонною дегенерацією гепатоцитів, що супроводжується значним зростанням ризику розвитку фіброзу й цирозу печінки. Саме наявність фіброзу печінки визнана предиктором розвитку віддалених наслідків захворювання і печінкових ускладнень в майбутньому, а ступінь фіброзу – важливим фактором, що детермінує прогноз захворювання [9]. Водночас, у дитячому віці метаболічні порушення можуть прогресувати достатньо швидко, а формування фіброзу достатньо часто відбувається безсимптомно [10], що акцентує увагу на ранній діагностиці МАСХП як ключовому факторі ефективної профілактики необоротних змін структури печінки.

Оцінка активності печінкових трансаміназ, зокрема, аланінамінотрансферази (АЛТ), зазвичай, використовується для скринінгу на МАСХП у дітей, проте чутливість цього тесту є низькою (48-52%), ба більше, при нормальних або мінімально підвищених рівнях АЛТ можуть існувати високі ступені фіброзу, що спричиняє хибне недооцінювання тяжкості МАСХП [11]. У зв'язку з цим зростає потреба в застосуванні неінвазивних маркерів, що дадуть змогу ідентифікувати дітей з підвищеним ризиком прогресування МАСХП. Серед ймовірних кандидатів – маркери запалення та апоптозу гепатоцитів, метаболічні індикатори інсулінорезистентності.

Інсулінорезистентність та хронічне системне запалення відіграють ключову роль у формуванні “метаболічно нездорового” фенотипу ожиріння та прискорюють прогресування стеатозу до МАСГ і фіброзу печінки [12, 13]. Водночас індукція апоптозу при МАСГ призводить до раннього каспаза-асоційованого розщеплення протеїнів цитоскелетної системи гепатоцитів та вивільнення у кровообіг їх фрагментів – цитокератинів, які характеризуються стійкістю до протеолізу і можуть бути визначені в сироватці крові [14].

Результатом широкомасштабного співробітництва експертів із різних країн у проекті LITMUS (Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis) стало створення цілого спектра біомаркерів і прогностичних шкал для діагностики МАСХП, МАСГ і фіброзу печінки, а також для

моніторингу за перебігом захворювання [15]. Однак, незважаючи на доволі високу точність запропонованих маркерів і комбінованих шкал, можливість застосування цих моделей у педіатричних пацієнтів потребує підтвердження та зовнішньої валідації.

Таким чином, у зв'язку з малосимптомним перебігом МАСХП, недостатньою чутливістю традиційних лабораторних тестів і обмеженнями інвазивної діагностики, визначення комплексних неінвазивних маркерів стеатозу, запалення та фіброзу є ключовим напрямом удосконалення медичної допомоги дітям з ожирінням та МАСХП. Метою створення цих методичних рекомендацій є систематизація сучасних даних щодо лабораторних маркерів МАСХП/МАСГ у дітей, а також визначення оптимального діагностичного алгоритму для своєчасного виявлення ризику прогресування захворювання. Дані методичні рекомендації видаються вперше, призначені для сімейних лікарів, лікарів-гастроентерологів, педіатрів, студентів медичних вишів та інтернів.

РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АПОПТОЗУ В РОЗВИТКУ МАСХП

Сучасне розуміння патогенезу МАСХП характеризується трансформацією від одномірної «двоступеневої» моделі (стеатоз → запалення) до багатовимірних мультифакторних моделей, які враховують одночасну дію значної кількості метаболічних, генетичних, імунних та екологічних чинників. Найбільш відома на сьогодні концепція «множинних ударів» (multiple-parallel hits) підкреслює, що численні фактори завдають впливу одночасно і кумулятивно, визначаючи маніфестацію та прогресування МАСХП [16].

Системне й локальне хронічне запалення

Жирова тканина у фізіологічних умовах є високоспеціалізованим ендокринним органом, що регулює енергетичний гомеостаз, чутливість до інсуліну, запальну відповідь і ліпідний метаболізм. У відповідь на надмірне надходження енергії адипоцити збільшуються (гіпертрофія), втрачають чутливість до інсуліну, продукують значну кількість прозапальних цитокінів, отже набувають дисфункціонального «прозапального» фенотипу, який відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні МАСХП (рис.1) [17].



Рисунок 1. Метазапалення, асоційоване з ожирінням [18].

Дисфункціональна жирова тканина характеризується інтенсивною інфільтрацією M1-макрофагами, які формують «короноподібні» структури навколо адипоцитів, CD8⁺ Т-лімфоцитами та іншими імунними клітинами. Активація TLR4 та NF-κB у макрофагах сприяє продукції TNF-α, IL-6 та підтримує стан хронічного низькоінтенсивного запалення (метазапалення) [19].

Гіпертрофовані адипоцити мають обмежену здатність до накопичення ліпідів, що призводить до активації ліполізу та підвищення надходження вільних жирних кислот (ВЖК) у порталний кровотік. Під впливом ВЖК у печінці відбувається посилення ліпогенезу *de novo*, активація механізмів ліпотоксичності, мітохондріальної дисфункції, ендоплазматичного стресу, що сприяє ушкодженню гепатоцитів та їх апоптотичної загибелі.

Рецептори вродженого захисту, зокрема, TLR2, TLR4, TLR5 і TLR9, які розпізнають ліпополісахариди (LPS), пептидоглікан, флагелін та ДНК бактерій, відповідно, залучені у патогенез МАСХП. Активація TLR2, TLR4 індукуює мієлоїдний фактор диференціювання 88, що призводить до швидкої активації класичного сигнального шляху NF-κB та мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase - MAPK), які регулюють транскрипцію та трансляцію прозапальних генів, таких як IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18 та TNF-α. У хворих на МАСХП відзначається підвищення експресії TLR2 і TLR4 в тканині печінки, отже, вважають, що TLR2 і TLR4-асоційовані сигнальні шляхи відіграють вирішальну роль в прогресуванні МАСХП. Активація M₁-клітин Купфера (резидентних макрофагів печінки) супроводжується продукцією прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, TNF-α), що сприяє внутрішньоклітинній акумуляції ліпідів, продукції хемокінів, які рекрутують ефекторні прозапальні клітини - моноцити, макрофаги і нейтрофіли – у тканину печінки. Загибель гепатоцитів супроводжується вивільненням молекулярних структур, асоційованих з пошкодженням (DAMP), які здатні активувати NLRP3-інфламасоми, в свою чергу, активація

NLRP3-інфламасом призводить до вивільнення ІЛ-1, ІЛ-18 з клітин продуцентів. Розвиток запалення призводить до індукції механізмів генерації активних метаболітів кисню, посилення оксидативного стресу і сприяє загибелі клітин печінки.

Інсулінорезистентність

Імунна дисрегуляція є одним з основних тригерів розвитку інсулінорезистентності жирової тканини та печінкової інсулінорезистентності [20]. Факторами, які сприяють розвитку інсулінорезистентності при МАСХП, вважають генетично обумовлені зміни молекулярної структури рецепторів інсуліну та асоційованих з ним сигнальних шляхів, зміни ліпідного обміну, продукції гепатокінів і прозапальних цитокінів, розвиток оксидативного стресу та інші. Печінкова інсулінорезистентність розвивається на ранній стадії МАСХП, при прогресуванні захворювання формується системна інсулінорезистентність.

Хронічне запалення при МАСХП супроводжується продукцією цитокінів і факторів транскрипції, які активно впливають на інсулін-асоційовані сигнальні шляхи. Запальний процес в печінці супроводжується активацією кіназ JNK1/2, фактора транскрипції NF-κB, які не тільки індукують експресію численних прозапальних цитокінів, а й пригнічують відповідну реакцію на дію інсуліну. Численні прозапальні цитокіни, зокрема, ІЛ-6, TNF-α, прямо порушують функціонування інсулін-асоційованого сигнального шляху (рис. 2) [13].

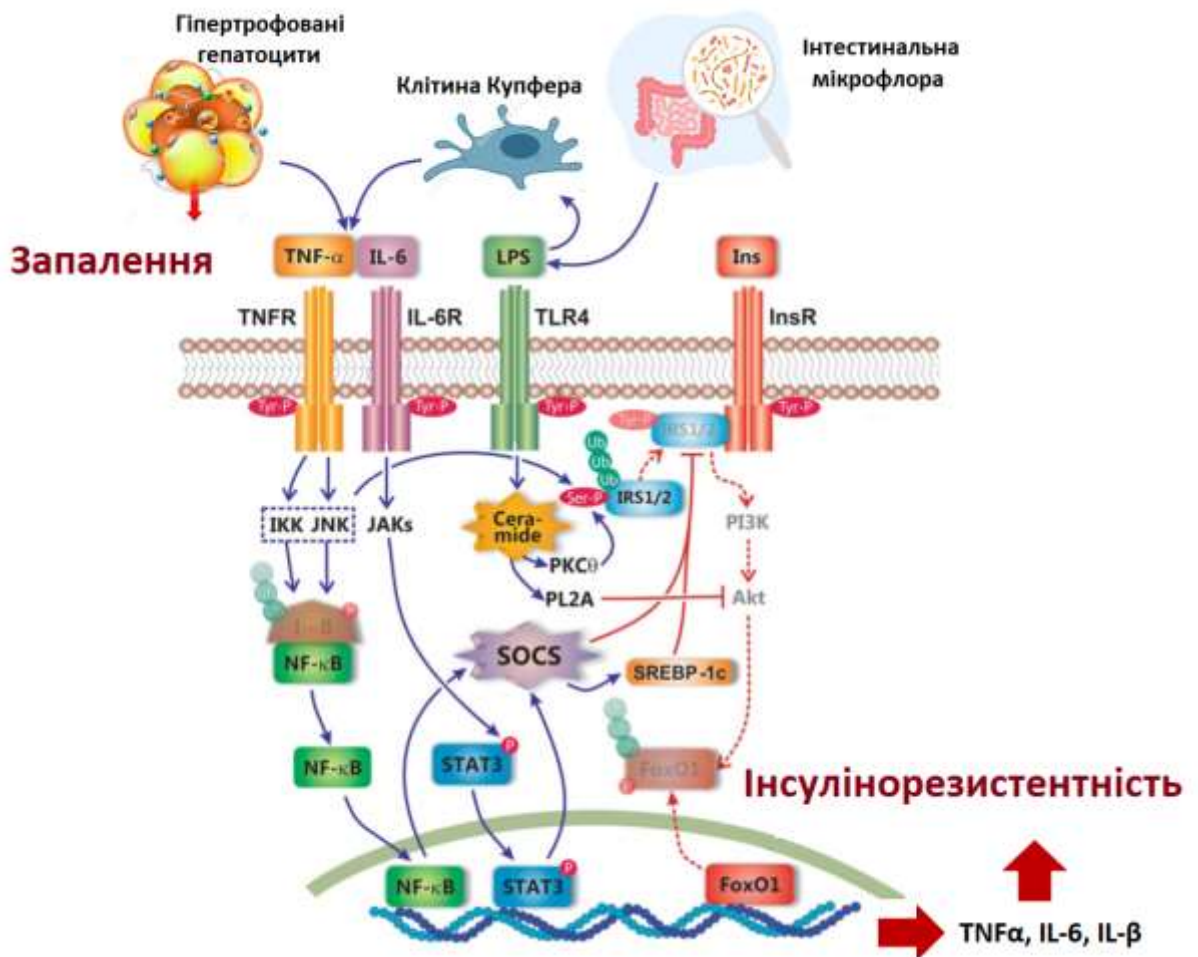


Рисунок 2. Механізми розвитку печінкової інсулінорезистентності [21, модифікація].

Примітка: сині суцільні лінії - шляхи активації, червоні суцільні лінії - гальмівні шляхи, червоні пунктирні лінії – шляхи інактивації.

Апоптоз

Надлишок ліпідів та хронічне запалення призводять до активації механізмів загибелі клітин печінки. Провідним способом загибелі гепатоцитів, що виникає при МАСХП, є апоптоз - форма запрограмованої загибелі клітин, пов'язана з активацією каспаз 3 і 7 (caspase - CASP), що призводить до протеолізу, фрагментації ядра і загибелі клітин. В гепатоцитах, переважно, активується внутрішній шлях апоптозу, індукований порушеннями внутрішньо- і позаклітинного мікрооточення (пошкоджена ДНК, токсичні ліпіди, метаболіти оксидативного стресу та інші), що

супроводжується пороутворенням в мітохондріальній зовнішній мембрані, формуванням апоптосоми, і результує CASP3- і CASP7-індукованою загибеллю гепатоцитів. Активність апоптозу визначає перебіг МАСХП. CASP3 розщеплює цитокератини (СК) проміжних філаментів цитоскелету клітин, зокрема СК-18, що міститься в гепатоцитах. Антиген M30 є маркером СК-18, розщепленого CASP3 під час апоптозу, а M65 - маркером як розщепленого CASP3, так і повномірного протеїну СК-18, який вивільняється із загиблих клітин печінки. Підвищення вмісту антигенів M30 і M65 в сироватці крові вважається незалежним маркером стеатогепатиту і фіброзу печінки через високий рівень асоціації МАСХП і каспаз-залежної деградації СК-18 [13].

СУЧАСНІ НЕІНВАЗИВНІ МАРКЕРИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МАСХП У ДІТЕЙ

Численні дослідження останніх років призвели до ідентифікації сироваткових біомаркерів, пов'язаних з МАСХП/МАСГ у дітей, але лише деякі з цих досліджень були проведені у великих когортах і супроводжувались гістологічною верифікацією МАСХП [22]. 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 МАСХП, які дозволяють оцінити наявність стеатозу, тяжкості запалення та фіброзу, є критично важливою сферою досліджень не лише для діагностики, але й для моніторингу ефективності лікування та оцінки прогнозу [23].

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 [22]. Раннє виявлення МАСГ є необхідним для запобігання швидкому прогресуванню захворювання.

Маркери МАСГ

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) [24, 25]. Фактор росту фібробластів 21 (FGF-21) також був запропонований як біомаркер для визначення наявності МАСХП. Дослідження, проведені серед дорослих і дітей показали, що циркулюючі рівні FGF-21 позитивно корелюють з наявністю МАСХП і МАСГ [26]. Більше того, виявлено, що рівні FGF-21 значно корелюють з гістологічною тяжкістю МАСХП та ступенем стеатозу у дітей із ожирінням [27]. AUROC для FGF-21, що характеризує прогностичну точність для передбачення розвитку простого стеатозу, склала 0,661 (0,589–0,773) ($p < 0,001$) [28].

Деякі адипокіни також були запропоновані як потенційні неінвазивні біомаркери для діагностики педіатричної МАСХП. Mohamed A. та співавт. (2017) продемонстрували, що циркулюючі хемерин і адипонектин можуть бути використані для неінвазивної діагностики МАСХП у дітей з ожирінням без діабету [29]. 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 [30].

C-кінцевий фрагмент печінкового рецептора адипонектину 2 (Adipo R2) був досліджений як ймовірний неінвазивний маркер для діагностики МАСХП у дітей. Було виявлено, що середні рівні розчинного Adipo R2 були значно вищими у дітей з ожирінням і МАСХП 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 не були підтверджені у дослідженнях, що ґрунтуються на гістологічній оцінці тяжкості МАЖХП [31].

Дослідження Sofie M A Walenbergh та співавт. продемонструвало значуще зниження рівня лізосомального ферменту катепсину D (CatD) у плазмі крові у дітей з МАСГ [32]. Встановлено високу діагностичну цінність CatD у диференціації простого стеатозу і МАСГ. У трьох підтверджених біопсією когортах дорослих з МАСХП 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 [33]. Дані, отримані в когорті дорослих пацієнтів азіатського походження з МАСХП, підтвердженою гістологічно, показали, що CatD є слабким предиктором для діагностики та моніторингу МАСГ, що суперечить даним, отриманим у європейських пацієнтів [34]. Таким чином, доцільність застосування CatD для діагностики та моніторингу

МАЗХП залишається не визначеною через суперечливість отриманих доказів та відсутність додаткових досліджень у педіатричній популяції.

Значне підвищення рівнів інгібітора активатора плазміногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1 - PAI-1) у плазмі було виявлено як у дорослих, так і у дітей з МАСХП [35, 36]. Продемонстровано позитивну кореляцію між підвищенням рівня циркулюючого PAI-1 та тяжкістю стеатозу печінки у дітей із надмірною вагою та ожирінням [37]. Крім того, підтверджено присутність сильної позитивної кореляції рівнів PAI-1 зі ступенем лобулярного запалення, балонування та фіброзу [38].

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 МАСХП [39]. Зокрема, діти з визначеним 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 порталним запаленням, відповідно. Крім того, була доведена прогностична значущість прозапального цитокіну IL-18 стосовно наявності та тяжкості жирової дистрофії печінки у дітей із ожирінням [40].

Зрештою, продемонстровано, що остеокальцин може бути предиктором тяжкості стеатозу печінки. Зокрема, порогова концентрація сироваткового остеокальцину 44,5 нг/мл показала чутливість і специфічність 80% для прогнозування стеатозу 2 ступеня у дітей з МАСХП та ожирінням [41]. Крім того, сироватковий 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.

Маркери фіброзу

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 МАСХП, підтвердженою гістологічно, а розвинений фіброз - приблизно у 17% [42]. Найбільшу корисність для виявлення пацієнтів із прогресивним фіброзом при МАЖХП мають прогностичні моделі, що ґрунтуються на: «непрямих біомаркерах» - молекулах, які відображають зміни функції печінки, таких як АЛТ і АСТ; і «прямих маркерах» - циркулюючих молекулах, пов'язаних з механізмами фіброгенезу [43, 44]. Ефективність непрямих біомаркерів, а саме АЛТ і АСТ окремо або в комбінації (співвідношення АСТ/АЛТ), у виявленні фіброзу не є переконливою в педіатричній практиці [44]. 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 [45].

Деякі молекули, асоційовані з ЕСМ, такі як гіалуронова кислота (НА), ламінін, YKL-40, амінокінцевий пропептид проколагену III типу (P3NP), білок-попередник С3 (PRO-C3) і тканинний інгібітор металопротеїназ 1 (TIMP1), стали найкращими специфічними циркулюючими біомаркерами фіброзу при хронічних захворюваннях печінки [46]. Nobili V. та співавт. підтвердили, що сироваткові рівні гіалуронової кислоти можуть бути предиктором фіброзу у дітей з МАСХП [47]. 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 [48]. З іншого боку, Fitzpatrick та співавт. (2010) повідомили, що НА

не є надійним маркером для виявлення МАСГ або фіброзу у педіатричних пацієнтів з МАСХП [49]. Таким чином, валідність НА щодо виявлення фіброзу залишається суперечливою. В свою чергу, ані ламінін, ані YKL-40 також не продемонстрували достатньої точності у діагностиці фіброзу у дітей з МАСХП [50]. Дослідження Antonella Mosca та співавт. (2019), проведене за участю 204 дітей/підлітків із підтвердженою гістологічно МАСХП, показало, що діти з МАСГ мали вищий рівень PIIIP у плазмі, цей показник також продемонстрував кращу ефективність для виявлення розвинутого фіброзу печінки порівняно з іншими неінвазивними комбінованими індексами [51].

Розрахункові шкали

Серед численних розроблених лабораторних маркерів і розрахункових шкал стеатозу, МАСГ та фіброзу переважна більшість не отримала валідації в педіатричній популяції. Так, діагностична точність 4 шкал стеатозу (NLFS, FLIS, HSI, PNS) визнана недостатньою для використання в клінічній практиці (AUROC 0,68-0,76) [15]. Неінвазивні шкали фіброзу, зокрема індекси APRI, FIB-4, АСТ/АЛТ продемонстрували низьку діагностичну точність у діагностиці розвинутого фіброзу у дітей [52]. Педіатричні шкала (PNFS) та індекс фіброзу (PNFI) попри 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 [53].

Таким чином, інформативність діагностичних тестів, що використовуються в загальній практиці для виявлення МАСХП 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/МАСГ, зокрема генетичних, транскриптомних, метаболомних, протеомних та інших, вважаються пріоритетними в педіатричній практиці.

**ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ ЗАПАЛЕННЯ,
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АПОПТОЗУ НА ЕТАПАХ
РОЗВИТКУ МАСХП У ДІТЕЙ
(ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Проведено обстеження 236 дітей віком від 6 до 17 років, середній вік склав (12,15±2,51) років. За наявністю стеатозу печінки відповідно до даних транзієнтної еластографії діти були розділені три групи: 1 група – 66 дітей з МАСГ, 2 група – 75 дітей з простим стеатозом, 3 група – 70 дітей із ожирінням або надмірною вагою без стеатозу. Контрольну групу склали 25 дітей із нормальною вагою без стеатозу. Рівень СК18 у сироватці крові визначали в U/l за допомогою наборів фірми IDL Biotech AB (Швеція). МАСК-3 – результат комбінації тестів (НОМА, АСТ і СК18) – розраховували за допомогою онлайн-калькулятора, доступного за вебпосиланням: <http://forge.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/mack3-calculator.php>. Кількісне визначення концентрації ІЛ-6, ІЛ-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. 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 НОМА-IR, який розраховували за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Залежність вмісту цитокінів від ступеню пошкодження печінки

У дітей з ожирінням виявлені достовірно вищі концентрації циркулюючих прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF-α порівняно з групою контролю, причому їх рівні у дітей із МАСГ були максимальними, але відмінності між показниками дітей з МАСГ, простим стеатозом та ожирінням не були значущими. Середні рівні протизапального цитокіну ІЛ-10 були достовірно нижчими у хворих з ожирінням порівняно з контрольною групою.

Співвідношення TNF- α /IL-10 у дітей з МАСГ було достовірно вищим, ніж у дітей з ожирінням без стеатозу. Таким чином, діти з простим стеатозом та МАСГ відрізнялись від дітей з ожирінням без стеатозу достовірним зниженням IL-10, в той же час діти з МАСГ мали достовірні відмінності за співвідношенням TNF- α /IL-10.

Характеристика кореляційних зв'язків циркулюючих цитокінів у дітей з МАСХП

Рівень IL-6 у дітей з МАСХП продемонстрував присутність прямого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили з рівнем інсуліну, індексом НОМА-IR, ІМТ; TNF- α – з рівнем інсуліну, індексом НОМА-IR, з обводом талії; співвідношення TNF- α / IL-10 - з ІМТ, обводом талії та обводом стегна. Рівень IL-10 виявив негативну кореляційну залежність з ступенем стеатозу печінки.

Залежність показників вуглеводного обміну від ступеню ушкодження печінки

Діти з ожирінням продемонстрували статистично значущі відмінності середніх рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR порівняно з контрольною групою, крім того, діти з МАСХП значуще відрізнялись за цими показниками від дітей з ожирінням без стеатозу.

Характеристика кореляційних зв'язків показнику НОМА-IR у дітей з МАСХП

У дітей з МАСХП показник НОМА-IR продемонстрував присутність прямого позитивного кореляційного зв'язку середньої сили з антропометричними параметрами, що характеризують ступінь ожиріння та тип розподілу жирової тканини: з ІМТ та обводом талії. Крім того, виявлена кореляція НОМА-IR з сонографічними параметрами кількісного оцінювання стеатозу: CAP, ступенем стеатозу печінки.

Отже, надмірний розвиток жирової тканини у дітей з ожирінням без МАСХП 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 МАСХП, 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 СК18 від ступеня пошкодження печінки

Вміст СК-18 в сироватці крові хворих з МАСГ достовірно перевищував показники інших груп. У дітей з МАСГ виявлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнем СК18 та ступенем фіброзу печінки, ступенем стеатозу печінки, рівнем інсуліну.

Залежність МАСК-3 від ступеня пошкодження печінки

Діти з МАСГ мали достовірно вищі середні значення індексу МАСК-3 порівняно з іншими групами. Середній рівень СК18 у дітей з МАСГ підвищувався в 1,6 рази порівняно з показниками дітей контрольної групи.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать, що достовірне зростання вмісту СК18 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 ($p < 0,05$).

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ НЕІНВАЗИВНИХ МАРКЕРІВ ПРИ МАСХП У ДІТЕЙ

Для визначення діагностичної цінності показників використовували ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за результатом визначали якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховували чутливість, специфічність, позитивне (PPV) та негативне (NPV) прогностичне значення.

Діагностична цінність НОМА-ІR та TNF- α /ІL-10.

Визначено, що для неінвазивної діагностики простого стеатозу велику площу під ROC-кривою має показник НОМА-ІR (AUC 0,687), а для МАСГ - НОМА-ІR (AUC 0,750) та співвідношення TNF- α /ІL-10 (AUC 0,716) (табл. 1).

Таблиця 1 - Діагностична цінність НОМА-ІR та TNF- α /ІL-10 при МАСХП

Показники	Простий стеатоз	МАСГ	
	НОМА-ІR	НОМА-ІR	TNF- α /ІL-10
Порогове значення	$\geq 3,6$	$\geq 4,9$	$\geq 0,58$
Чутливість, %	78,6	77,5	75,7
Специфічність, %	52,0	61,7	65,7
AUC	0,687	0,750	0,716
95% ДІ	0,612-0,755	0,679-0,813	0,638-0,794
P (AUC)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PPV, %	47,4	53,7	54,9
NPV, %	78,7	84,0	83,0

Встановлено, що перевищення НОМА-ІR порогового рівня 3,6 свідчить про наявність простого стеатозу печінки (чутливість 78,6%, специфічність 52,0%), тоді як значення індексу НОМА більше 4,9 свідчить про МАСГ у дітей (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %). Перевищення TNF- α /ІL-10 порогового рівня 0,58 свідчить про наявність МАСГ у дітей (чутливість 75,7 %, специфічність 65,7 %).

Отже, наші дані демонструють, що НОМА-ІR має достатній рівень інформативності для неінвазивного скринінгу на МАСХП 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 $TNF\alpha/IL-10$, чутливість порогового значення $\geq 0,58$ склала 75,7%, специфічність – 65,7 (AUC 0,716). Поєднання НОМА-ІR та $TNF\alpha/IL-10$ дозволяє підвищити специфічність, а комбінація вказаних маркерів з транз'єнтною еластографією надає можливість створити алгоритм діагностики різних форм МАЖХП у дітей та селекції пацієнтів з ймовірністю несприятливого перебігу.

Алгоритм діагностики МАЖХП з застосуванням НОМА-ІR та $TNF\alpha/IL-10$ представлений на рис. 3. Таким чином, розраховані порогові значення НОМА-ІR та $TNF\alpha/IL-10$ можуть бути впроваджені для ранньої неінвазивної діагностики МАСХП, диференційної діагностики різних форм МАСХП (простого стеатозу та МАСГ) та селекції хворих з ризиком несприятливого перебігу на ранніх етапах надання медичної допомоги дітям з ожирінням.

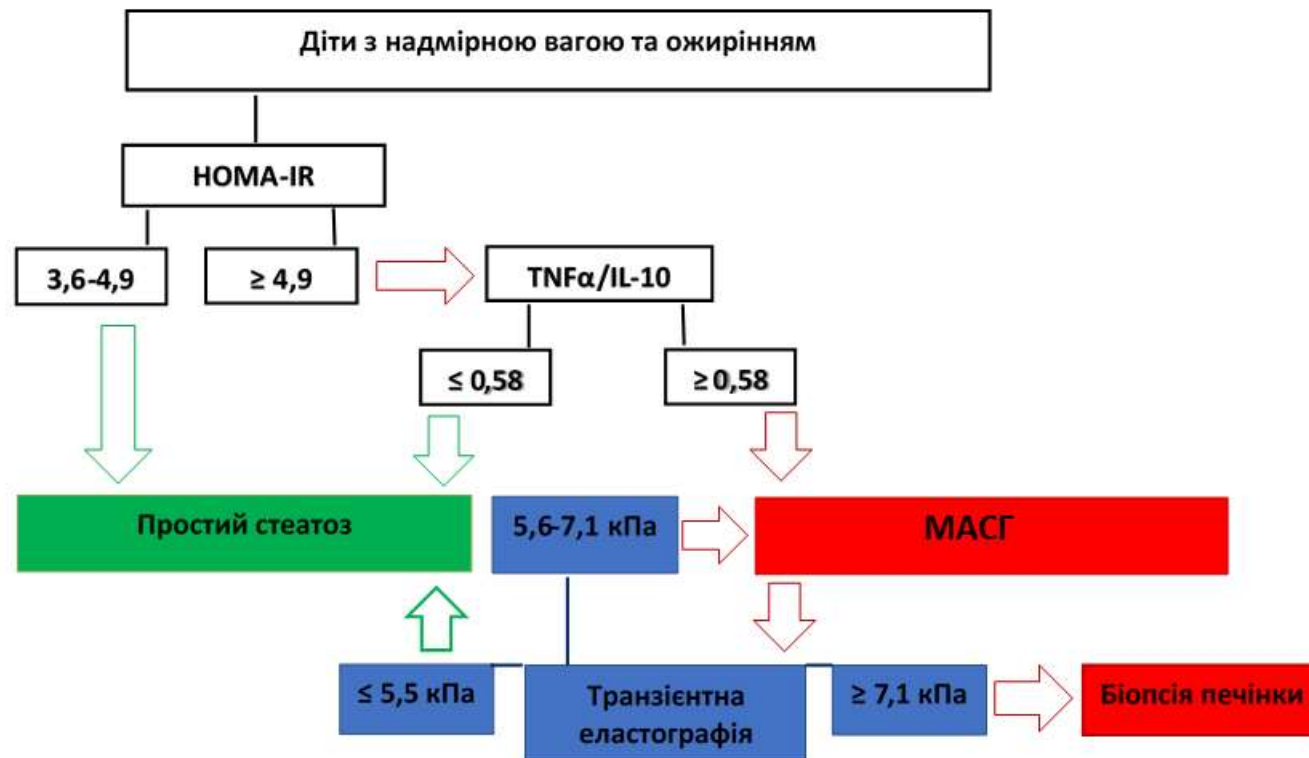


Рисунок 3. Алгоритм диференційної діагностики простого стеатозу та НАСГ за допомогою HOMA-IR та TNFα/IL-10

Діагностична цінність СК18 та МАСК-3.

За результатами нашого дослідження отримані високі 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 0,736 (табл. 2). Оптимальний пороговий рівень МАСК-3 для діагностики МАСГ, за даними ROC-аналізу, склав 0,053 (чутливість 90,9%, специфічність 84,6%, AUC 0,958).

Таблиця 2. Діагностична цінність СК18 та МАСК-3 при МАСГ.

Показники	СК18	МАСК-3
Порогове значення, U/l	87,4	0,053
Чутливість, %	81,8	90,9
Специфічність, %	70,0	84,6
AUC	0,736	0,958
95% ДІ	0,655-0,921	0,788-0,999
p (AUC)	<0,05	<0,05
Позитивне прогностичне значення, %	73,3	83,3
Негативне прогностичне значення, %	84,6	91,7

Враховуючи високі показники діагностичної цінності транзйентної еластографії печінки 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 транзйентної еластографії є доцільним для поліпшення ефективності селекції педіатричних хворих щодо проведення біопсії печінки й активного терапевтичного втручання. Створений нами діагностичний алгоритм представлений на рис 4.

Таким чином, СК18 є надійним скринінговим маркером, що дозволяє відмежувати пацієнтів з МАСГ від хворих з МАЖХП. 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 транзйентною еластографією у педіатричній популяції допоможе раціоналізувати відбір пацієнтів з МАСГ для проведення морфологічного дослідження печінки й мінімізувати ризики для хворих.

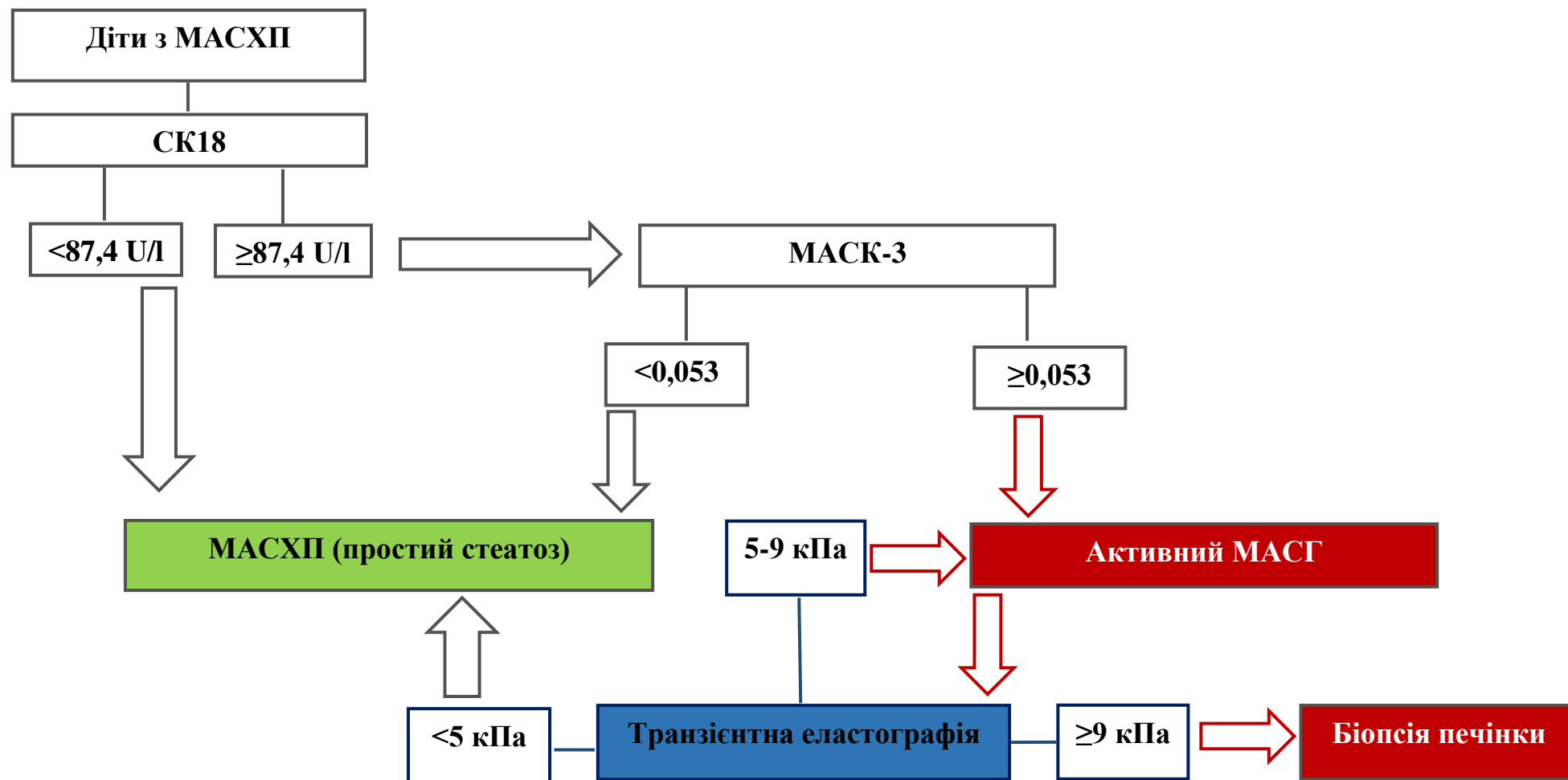


Рисунок 4. Алгоритм діагностики МАСГ за допомогою СК-18 та МАСК-3.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей з МАСХП та ожирінням спостерігаються ознаки хронічного запалення та інсулінорезистентності, що корелюють зі ступенем стеатозу.
2. Показники НОМА-IR та TNF- α /IL-10 можуть бути використані як доступні маркери для раннього виявлення та диференційної діагностики простого стеатозу та МАСГ.
3. Маркер апоптозу СК18 та індекс МАСК-3 є інформативними для виявлення активного перебігу МАСГ та оцінки ризику фіброзу.
4. Комбіноване використання метаболічних показників, маркерів запалення, СК18/МАСК-3 та транз'єнтної еластографії дозволяє оптимізувати діагностику МАСХП та покращує відбір дітей, які потребують інтенсивного спостереження чи біопсії.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/cb487b43-f3a7-4cf1-8a5c-755c7db5709b/content>
2. Goyal NP, Xanthakos S, Schwimmer JB. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in children. *Gut*. 2025 Mar 6;74(4):669-677. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331090.
3. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Vajro P, European Association for the Study of the Liver (EASL), et al. Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12156>.
4. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M, Marcellini M, Raucci U. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):749-52. doi: 10.1016/j.dld.2009.02.048.
5. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, Ahmed A, Racila A, Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar;19(3):580-589.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
6. Holmer M, Melum E, Isoniemi H, Ericzon BG, Castedal M, Nordin A, Aagaard Schultz N, Rasmussen A, Line PD, Stål P, Bennet W, Hagström H. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. *Liver Int*. 2018 Nov;38(11):2082-2090. doi: 10.1111/liv.13751.
7. Schwimmer JB, Thai NQN, Noon SL, Ugalde-Nicalo P, Anderson SR, Chun LF, David RS, Goyal NP, Newton KP, Hansen EG, Lin B, Shapiro WL, Wang A, Yu EL, Behling CA. Long-term mortality and extrahepatic outcomes in 1096 children with MASLD: A retrospective cohort study. *Hepatology*. 2025 Apr 22;10.1097/HEP.0000000000001357. doi: 10.1097/HEP.0000000000001357.

8. Putri RR, Casswall T, Danielsson P, Marcus C, Hagman E. Steatotic Liver Disease in Pediatric Obesity and Increased Risk for Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Dec 1;47(12):2196-2204. doi: 10.2337/dc24-1236.
9. Arrese M, Arab JP, Barrera F, Kaufmann B, Valenti L, Feldstein AE. Insights into Nonalcoholic Fatty-Liver Disease Heterogeneity. *Semin Liver Dis*. 2021 Nov;41(4):421-434. doi: 10.1055/s-0041-1730927.
10. Selvakumar PKC, Kabbany MN, Nobili V, Alkhoury N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Jun;64(3):659-675. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.008.
11. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, Angeles JE, Durelle J, Goyal NP, Newton KP, Sawh MC, Hooker J, Sy EZ, Middleton MS, Sirlin CB, Schwimmer JB. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J Pediatr*. 2019 Apr;207:64-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.021.
12. Scapatucci S, D'Adamo E, Mohn A, Chiarelli F, Giannini C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 6;12:639548. doi: 10.3389/fendo.2021.639548.
13. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки у дітей / О.Є. Абатуров, А.О. Нікуліна // навч.-метод. посіб. Дніпро: ЛІРА, 2021. 724 с.
14. Zdanowicz K, Bobrus-Chociej A, Flisiak-Jackiewicz M, Kowalczuk-Kryston M, Jamiolkowski J, Mielech W, Lebensztejn DM. Apoptosis markers in children with metabolic-associated fatty liver disease: a preliminary study. *Prz Gastroenterol*. 2025;20(1):41-47. doi: 10.5114/pg.2025.148527.
15. Draijer L, Benninga M, Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;13(5):447-461. doi: 10.1080/17474124.2019.1595589.
16. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology*. 2021 Feb;73(2):833-842. doi: 10.1002/hep.31518.

17. 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>
18. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви й генетичні асоціації / Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15. №4. С. 49-62. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476>
19. Tantu, M.T., Farhana, F.Z., Haque, F. *et al.* Pathophysiology, noninvasive diagnostics and emerging personalized treatments for metabolic associated liver diseases. *npj Gut Liver* **2**, 18 (2025). <https://doi.org/10.1038/s44355-025-00030-2>
20. Xu S, Lu F, Gao J, Yuan Y. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue. *Obes Rev*. 2024 Jun;25(6):e13724. doi: 10.1111/obr.13724.
21. Bessone F., Razori M. V., Roma M. G. / Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2019. Vol. 76. Issue 1. P. 99–128. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2947-0>
22. Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2844. Published 2023 Feb 2. doi:10.3390/ijms24032844
23. Mosca A, Panera N, Crudele A, Alisi A. Noninvasive diagnostic tools for pediatric NAFLD: where are we now?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(11):1035-1046. doi:10.1080/17474124.2020.1801413
24. Xanthakos SA. Noninvasive Assessment of Nonalcoholic Steatohepatitis and Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Fibrosis: Is There a Role for Cytokeratin 18?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(2):167-168. doi:10.1097/MPG.0000000000001193.
25. Alkhouri N, Alisi A, Okwu V, et al. Circulating Soluble Fas and Fas Ligand Levels Are Elevated in Children with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2353-2359. doi:10.1007/s10620-015-3614-z.

26. Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, Roth CL. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):2143-2150. doi:10.1210/jc.2012-1221
27. Giannini C, Feldstein AE, Santoro N, Kim G, Kursawe R, Pierpont B, Caprio S. Circulating levels of FGF-21 in obese youth: associations with liver fat content and markers of liver damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):2993-3000. doi: 10.1210/jc.2013-1250.
28. Wu G, Li H, Fang Q, et al. Complementary Role of Fibroblast Growth Factor 21 and Cytokeratin 18 in Monitoring the Different Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.* 2017;7(1):5095. doi:10.1038/s41598-017-05257-5.
29. Mohamed AA, Sabry S, Abdallah AM, Elazeem NAA, Refaey D, Algebaly HAF, Fath GAE, Omar H. Circulating adipokines in children with nonalcoholic fatty liver disease: possible noninvasive diagnostic markers. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(4):457-463. doi: 10.20524/aog.2017.0148.
30. Panera N, Della Corte C, Crudele A, Stronati L, Nobili V, Alisi A. Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatokines. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(3):393-403. doi:10.1586/17474124.2016.1110485.
31. Aksoy GK, Artan R, Aksoy C, Özdem S, Atalay A, Yılmaz A. Role of Soluble Adiponectin Receptor 2 in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(5):470-478. doi:10.5223/pghn.2019.22.5.470.
32. Walenbergh SM, Houben T, Hendriks T, et al. Plasma cathepsin D levels: a novel tool to predict pediatric hepatic inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):462-470. doi:10.1038/ajg.2015.29.
33. Walenbergh SM, Houben T, Rensen SS, et al. Plasma cathepsin D correlates with histological classifications of fatty liver disease in adults and responds to

intervention. *Sci Rep.* 2016;6:38278. Published 2016 Dec 6. doi:10.1038/srep38278.

34. Kamarajah SK, Khoo S, Chan WK, Sthaneshwar P, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Limited applicability of cathepsin D for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic steatohepatitis. *JGH Open.* 2019;3(5):417-424. Published 2019 Apr 4. doi:10.1002/jgh3.12178.

35. Alisi A, Manco M, Devito R, Piemonte F, Nobili V. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(6):645-649. doi:10.1097/MPG.0b013e3181c7bdf1.

36. Chang ML, Hsu CM, Tseng JH, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease whereas leptin and adiponectin vary between genders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(2):329-336. doi:10.1111/jgh.12705.

37. Holzberg JR, Jin R, Le NA, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predicts Quantity of Hepatic Steatosis Independent of Insulin Resistance and Body Weight. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):819-823. doi:10.1097/MPG.0000000000001096.

38. Jin R, Krasinskas A, Le NA, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2018;13(1):23-29. doi:10.1111/ijpo.12183.

39. Perito ER, Ajmera V, Bass NM, et al. Association Between Cytokines and Liver Histology in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun.* 2017;1(7):609-622. doi:10.1002/hep4.1068.

40. Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Tarasów E, Wojtkowska M, Białokoz-Kalinowska I, Lebensztejn DM. Predictive Role of Interleukin-18 in Liver Steatosis in Obese Children. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:3870454. Published 2018 Apr 26. doi:10.1155/2018/3870454.

41. Amin S, El Amrousy D, Elrifayy S, Gamal R, Hodeib H. Serum Osteocalcin Levels in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):117-121. doi:10.1097/MPG.0000000000001768.
42. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, et al. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1440-1447. doi:10.1007/s10620-014-3494-7.
43. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep.* 2020;2(2):100067. Published 2020 Jan 20. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100067.
44. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology.* 2018;68(1):349-360. doi:10.1002/hep.29721.
45. Jackson JA, Konomi JV, Mendoza MV, et al. Performance of fibrosis prediction scores in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(2):172-176. doi:10.1111/jpc.13689.
46. Tamaki N, Kurosaki M, Huang DQ, Loomba R. Noninvasive assessment of liver fibrosis and its clinical significance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2022;52(6):497-507. doi:10.1111/hepr.13764.
47. Nobili V, Alisi A, Torre G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res.* 2010;156(4):229-234. doi:10.1016/j.trsl.2010.05.008.
48. Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol.* 2011;58(4):563-566.
49. Fitzpatrick E, Mitry RR, Quaglia A, Hussain MJ, DeBruyne R, Dhawan A. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(4):500-506. doi:10.1097/MPG.0b013e3181e376be.
50. Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD, Raza R, Afdhal NH, Jonas MM. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver

fibrosis in a United States cohort: the Boston children's hospital experience. *J Pediatr*. 2013;163(4):1058-64.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2013.04.044.

51.Mosca A, Comparcola D, Romito I, et al. Plasma N-terminal propeptide of type III procollagen accurately predicts liver fibrosis severity in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(12):2317-2329. doi:10.1111/liv.14225.

52.Mandelia C, Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Alkhouri N. The search for noninvasive methods to identify liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomark Med*. 2018;12(3):265-273. doi:10.2217/bmm-2017-0038.

53.Goldner D, Lavine JE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1967-1983.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.048.