



Діагностична цінність маркерів запалення та інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(7):326-333 doi: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1536

Резюме. Актуальність. Індeksi інсулінорезистентності, зокрема НОМА-ІR, та циркулюючі цитокіни є перспективними маркерами неінвазивної оцінки ступеня пошкодження гепатоцитів та метаболічного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) у дітей і можуть бути використані для відбору педіатричних хворих з ризиком несприятливого перебігу захворювання. **Мета роботи:** визначити діагностичну цінність маркерів інсулінорезистентності та циркулюючих цитокінів при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 170 пацієнтів 6–17 років (середній вік 12,15 ± 2,51 року). Наявність стеатозу печінки визначалась шляхом транз'єнтної еластографії. За наявністю стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та ожиріння пацієнти розподілені на 4 групи: 1-ша група — 37 пацієнтів з НАСГ, 2-га група — 53 пацієнти з простим стеатогепатозом, 3-тя група — 65 пацієнтів з ожирінням без стеатозу, 4-та група (контрольна) — 15 пацієнтів з нормальною масою тіла без стеатозу. Проводили дослідження антропометричних параметрів, показників вуглеводного обміну з розрахунком НОМА-ІR, цитокінового профілю. **Результати.** Виявлено підвищення сироваткового вмісту ІL-6 та TNF-α у дітей з НАЖХП порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), зниження ІL-10 у дітей з НАЖХП ($p < 0,05$), а також зростання TNF-α/ІL-10 ($p < 0,05$) у дітей з НАСГ порівняно з дітьми з ожирінням без стеатозу. Продемонстровано зростання НОМА-ІR у дітей з НАЖХП порівняно з групою контролю та дітьми з ожирінням без стеатозу ($p < 0,05$). Порогове значення НОМА-ІR для діагностики простого стеатозу становило 3,6 (чутливість 78,6 %, специфічність 52,0 %, AUC 0,687), для діагностики НАСГ — 4,9 (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %, AUC 0,750). Пороговий рівень TNF-α/ІL-10 для діагностики НАСГ становив 0,58 (чутливість 75,7 %, специфічність 65,7 %, AUC 0,716). **Висновки.** Порогові значення НОМА-ІR та TNF-α/ІL-10 демонструють високу діагностичну точність і можуть бути використані для ранньої неінвазивної діагностики НАЖХП у дітей з ожирінням та диференційної діагностики простого стеатозу і НАСГ.

Ключові слова: інсулінорезистентність; запалення; діагностична цінність; жирова хвороба печінки; діти

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), у зв'язку з епідемічним зростанням поширеності ожиріння в педіатричній та дорослій популяції, стала глобальною проблемою для системи охорони здоров'я [1]. Асоційоване з ожирінням субклінічне системне запалення, інсулінорезистентність (ІR) і дисфункція β-клітин вважаються одними з провідних факторів, що сприяють розвитку та прогресуванню НАЖХП [2].

Але до сьогодні причинно-наслідковий зв'язок між ІR та НАЖХП залишається дискусійним, що вимагає проведення додаткових досліджень [3].

Гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — НОМА-ІR) є простим, заснованим на розрахунку рівнів глюкози та інсуліну натще, кількісним, достатньо чутливим, неінвазивним, доступним для широкого використання у зв'язку з низькою вартіс-

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Завгородня Наталія Юріївна, кандидат медичних наук, завідувачка відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; контактний телефон: +38 (067) 982-71-70.

For correspondence: Zavorodnia Natalia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +38 (067) 982-71-70.

Full list of authors information is available at the end of the article.

тю інструментом визначення інсулінорезистентності. Згідно з рекомендаціями створеного зусиллями спілок з вивчення захворювань печінки (EASL), діабету (EASD) та ожиріння (EASO) керівництва з ведення хворих з НАЖХП, індекс НОМА-IR може бути застосований для оцінки ІР в осіб без діабету, а також, в окремих випадках, може бути корисним для ідентифікації пацієнтів з ризиком прогресування НАСГ та фіброзу печінки [4]. Кількість досліджень, проведених для отримання оптимальних порогових значень НОМА-IR для діагностики НАЖХП і у дорослих, і у дітей є обмеженою [5], а для діагностики НАСГ такі дослідження практично відсутні.

Відображенням прогресування НАЖХП є зсув балансу між прозапальними та протизапальними цитокинами у бік запалення. Незважаючи на чисельність досліджень, що підтверджують кореляцію циркулюючих цитокінів з тяжкістю НАЖХП [6–8], можливість застосування їх у загальній клінічній практиці у дорослих та дітей потребує валідації.

Таким чином, індекси ІР, зокрема НОМА-IR, та циркулюючі цитокини є перспективними маркерами неінвазивної оцінки ступеня пошкодження гепатоцитів та метаболічного ризику при НАЖХП у дітей і можуть бути використані для відбору педіатричних хворих з ризиком несприятливого перебігу захворювання.

Мета роботи: визначити діагностичну цінність маркерів інсулінорезистентності, циркулюючих цитокінів при НАЖХП у дітей.

Матеріали та методи

У дослідження «випадок — контроль» включено 170 пацієнтів віком від 6 до 17 років, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», серед них хлопчиків — 102 (60 %), дівчаток — 68 (40 %). Середній вік пацієнтів становив $12,15 \pm 2,51$ року. 90 пацієнтів (60 %) мали ознаки стеатозу печінки за даними транз'єнтної еластографії печінки (Fibroscan®502 touch F60156, Echosense, Франція), з них 37 (41 %) пацієнтів мали ознаки НАСГ та 53 пацієнти (59 %) — простого стеатозу. За наявності стеатозу, що визначалося за показником контрольованої атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter — CAP) (табл. 1), НАСГ (відповідно до гендерспецифічних рівнів АЛТ) [9, 10] й наявності надмірної маси тіла та ожиріння (відповідно до індексу маси тіла — ІМТ) пацієнти були розподілені на 4 групи: 1-шу групу становили 37 пацієнтів з НАСГ (22 %), 2-гу групу — 53 пацієнти із стеатогепатозом (31 %), 3-тю групу — 65 пацієнтів з надмірною масою

тіла та ожирінням без стеатозу печінки (38 %), 4-ту групу — 15 пацієнтів з нормальною масою тіла без стеатозу (9 %). Групи не мали значущих відмінностей за віковим розподілом.

Параметри жорсткості печінки (LSM) оцінювались таким чином: показники еластометрії до 5,56 кПа відповідали стадії фіброзу F0; 5,6–7,0 кПа відповідали стадії фіброзу F1, від 7,1 до 8,6 кПа — стадії F2, від 8,7 кПа — F3 за шкалою Metavir [13, 14].

Критеріями відбору до дослідження були надмірна маса тіла та ожиріння. Критеріями виключення з дослідження були: інфекційні чи інші запальні хвороби, наявність ознак хронічного вірусного, автоімунного та токсичного гепатитів.

Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з визначенням індексу маси тіла. Оцінку стану трофіки проводили за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень значень ІМТ відповідно до віку й статі [15]. При перевищенні ІМТ значень 2 стандартних відхилень діагностували ожиріння. Проводили вимірювання окружності талії (ОТ), окружності стегна (ОС) та порівняння отриманих значень з даними центильних таблиць. Абдомінальний тип ожиріння діагностували за наявності ОТ, що перевищувала 90-й перцентиль для відповідного віку та статі [16].

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ІФА) тест-набором DRG International, Inc., ФРН. НОМА-IR розраховували за формулою: $НОМА-IR = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ [17]. Результати порівнювались з референтними значеннями [18].

Кількісне визначення концентрації ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α в сироватці крові проводили шляхом ІФА за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний номер AGAR909E415822FA). Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за умов нормального розподілу ознак. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Відповідність розподілу нормальному закону перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Середні значення були подані у вигляді $M \pm m$ або Me (LQ; UQ) залежно від характеру розподілу змінних. Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рі-

Таблиця 1. Параметри CAP для визначення наявності й ступеня стеатозу [11, 12]

Показник CAP	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії, %
До 232 дБ/м	S ₀	Менше ніж 10
233–255 дБ/м	S ₁	11–33
256–289 дБ/м	S ₂	34–66
Вище за 290 дБ/м	S ₃	67–100

вень значущості (p) був нижчим за 0,05. Для оцінки діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз з визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за показником якої і визначали якість діагностичної моделі. За допомогою порогового значення розраховували чутливість, специфічність, позитивну та негативну прогностичну цінність. При ROC-аналізі показників були відібрані оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності. Для визначення порогового значення НОМА-IR для діагностики простого стеатозу печінки були порівняні показники групи хворих із стеатозом печінки із даними групи дітей з ожирінням без стеатозу. Для визначення порогового значення показника НОМА-IR для діагностики НАСГ були порівняні показники групи хворих із НАСГ із даними групи дітей із простим стеатозом та ожирінням. Усі засоби для вимірювань, використані в роботі, пройшли перевірку у встановленому порядку.

Дотримання етичних аспектів. Дослідження було проведено відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження батьки пацієнтів були інформовані про методи та обсяг досліджень та надали згоду на їх проведення. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати

Характеристика антропометричних даних

При порівняльному аналізі антропометричних даних діти з різними формами НАЖХП (1-ша та 2-га

групи) відрізнялись від дітей з ожирінням вірогідно вищими середніми значеннями ІМТ ($p < 0,05$), причому середні значення окружності талії, співвідношення ОТ/ОС у цих групах також вірогідно відрізнялись від інших груп, що свідчить про переважно абдомінальний тип розподілу жирової тканини у хворих з НАЖХП (табл. 2).

Характеристика жорстко-еластичних властивостей печінки за даними транз'єнтної еластографії

Діти з НАЖХП (1-ша та 2-га групи) вірогідно відрізнялись від 3-ї групи за середніми значеннями показника жорсткості паренхіми печінки (liver stiffness measurement — LSM) ($p < 0,001$), а також за показником CAP (табл. 3).

Залежність вмісту цитокінів від ступеня пошкодження печінки

У дітей з ожирінням (1-ша — 3-тя групи) спостерігались вірогідно вищі концентрації циркулюючих прозапальних цитокінів ІЛ-6 та TNF- α порівняно з групою контролю, але відмінності між показниками дітей з НАСГ (1-ша група), простим стеатозом (2-га група) та ожирінням (3-тя група) не були значущими (табл. 4).

Медіани рівнів ІЛ-6 та TNF- α у хворих 1-ї групи перевищували в 3,6 раза ($p < 0,05$) та в 7,5 раза ($p < 0,05$) відповідно, у хворих 2-ї групи — в 2,7 раза ($p < 0,05$) та в 5,8 раза ($p < 0,05$) відповідно, у хворих 3-ї групи — в 2,3 раза ($p < 0,05$) та в 6,0 раза ($p < 0,05$) відповідно показники контрольної групи.

Таблиця 2. Антропометричні дані дітей досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показник, од. виміру	1-ша група (n = 37)	2-га група (n = 53)	3-тя група (n = 65)	4-та група (n = 15)
Маса тіла, кг	70,5 \pm 2,3*#	74,8 \pm 2,4*#	57,9 \pm 1,8#	42,3 \pm 2,9
Довжина тіла, см	160,8 \pm 1,7*#	160,7 \pm 5,2*#	155,00 \pm 1,64	154,90 \pm 4,23
ІМТ, кг/м ²	26,7 \pm 0,5*#	23,70 \pm 0,34*#	21,70 \pm 0,07#	17,24 \pm 0,37
Z-score ІМТ	2,10 \pm 0,09*#	1,85 \pm 0,07#	1,80 \pm 0,96#	0,60 \pm 0,10
Окружність талії, см	89,60 \pm 1,08*#	91,1 \pm 11,6*#	80,90 \pm 1,16#	64,50 \pm 1,05
Окружність стегна, см	61,80 \pm 1,15*#	63,80 \pm 11,34*#	57,30 \pm 1,37#	51,30 \pm 1,99
ОТ/ОС	1,48 \pm 0,02*#	1,44 \pm 0,17*#	1,35 \pm 1,07	1,22 \pm 0,25
Перцентиль ОТ	95,60 \pm 1,06*#	92,03 \pm 1,05*#	71,20 \pm 5,84#	57,95 \pm 6,06

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Таблиця 3. Структурний стан печінки дітей досліджуваних груп

Показник, од. виміру	1-ша група (n = 37)	2-га група (n = 53)	3-тя група (n = 65)	4-та група (n = 15)
LSM, кПа	4,7 \pm 0,9*#	4,50 \pm 1,01*#	4,05 \pm 0,80	4,1 \pm 0,7
CAP, дБ/м	262,6 \pm 22,5*#	256,7 \pm 23,8*#	199,9 \pm 24,1	166,4 \pm 38,3

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Медіани рівнів протизапального цитокіну ІЛ-10 були вірогідно нижчими у хворих з ожирінням (1-ша — 3-тя групи) порівняно з контрольною групою. Ступінь зниження ІЛ-10 був максимальним в 1-й групі, де медіана його рівня була в 2,0 раза ($p < 0,05$) та 3,6 раза ($p < 0,05$) нижчою, ніж у хворих 3-ї та 4-ї групи відповідно.

Співвідношення $TNF-\alpha/IL-10$ також було вірогідно вищим у хворих 1–3-ї груп: цей показник перевищував значення контрольної групи у дітей 1-ї групи в 29,0 раза ($p < 0,05$), у дітей 2-ї групи — в 25,7 раза ($p < 0,05$), у дітей 3-ї групи — в 21,0 раза ($p < 0,05$). Крім того, рівень $TNF-\alpha/IL-10$ у дітей 1-ї групи був вірогідно вищим, ніж у дітей 3-ї групи.

Залежність показників вуглеводного обміну від ступеня ушкодження печінки

Діти з ожирінням (1-ша — 3-тя групи) продемонстрували статистично значущі відмінності середніх рівнів інсуліну та індексу НОМА-ІР порівняно з конт-

рольною групою, крім того, діти 1-ї та 2-ї груп значуще відрізнялись за цими показниками від дітей з ожирінням без стеатозу (табл. 5).

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

Визначення діагностичної цінності показників при НАЖХП

За допомогою ROC-аналізу проведена оцінка площі під ROC-кривою для вивчених показників і розраховані показники діагностичної цінності. Визначено,

Таблиця 4. Характеристика рівнів цитокінів у досліджуваних групах, Ме (Q1; Q3)

Показник, од. виміру	1-ша група (n = 37)	2-га група (n = 53)	3-тя група (n = 65)	4-та група (n = 15)
ІЛ-6, пг/мл	3,6 (0,1; 5,0) [#]	2,7 (0,35; 4,45) [#]	2,3 (0,67; 4,9) [#]	1,0 (0,2; 1,1)
ІЛ-10, пг/мл	2,4 (0,6; 7,5) ^{**}	2,5 (0,7; 8,95) ^{**}	4,8 (1,88; 10,9) [#]	8,7 (5,45; 11,4)
TNF- α , пг/мл	1,5 (0,2; 1,9) [#]	1,15 (0,25; 3,2) [#]	1,2 (0,3; 3,65) [#]	0,2 (0,1; 0,28)
TNF- $\alpha/IL-10$	0,61 (0,33; 1,16) ^{**}	0,5 (0,19; 1,03) [#]	0,44 (0,09; 0,85) [#]	0,02 (0,013; 0,11)

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Таблиця 5. Характеристика показників вуглеводного обміну в обстежених хворих, Ме (Q1; Q2)

Показник, од. виміру	1-ша група (n = 37)	2-га група (n = 53)	3-тя група (n = 65)	4-та група (n = 15)
Інсулін, мкОД/мл	27,9 (22,6; 36,4) ^{**}	24,8 (15,3; 35,3) ^{**}	19 (13,35; 28,8) [#]	12,3 (8,5; 14,85)
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,7; 5,2) ^{**}	4,8 (4,5; 5,2)	4,6 (4,2; 5,2)	4,6 (4,3; 4,8)
НОМА-ІР	6,2 (5,2; 8,5) ^{**}	5,3 (3,05; 7,7) ^{**}	4,0 (2,7; 5,98) [#]	2,4 (1,6; 2,9)

Примітки: * — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$, значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою.

Таблиця 6. Діагностична цінність НОМА-ІР та $TNF-\alpha/IL-10$ при НАЖХП

Показник, од. виміру	Простий стеатоз	НАСГ	
	НОМА-ІР	НОМА-ІР	TNF- $\alpha/IL-10$
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)	$< 0,0001$	$< 0,0001$	$< 0,0001$
Позитивне прогностичне значення, %	47,4	53,7	54,9
Негативне прогностичне значення, %	78,7	84,0	83,0

Примітки: AUC — площа під ROC-кривою, 95% ДІ — довірчий інтервал для AUC.

що для неінвазивної діагностики простого стеатозу значну площу під ROC-кривою має показник НОМА-ІР (AUC 0,687), а для НАСГ — НОМА-ІР (AUC 0,750) та співвідношення TNF- α /IL-10 (AUC 0,716) (табл. 6).

Проведення ROC-аналізу дозволило продемонструвати високу якість показника НОМА-ІР для діагностики НАЖХП. Встановлено, що перевищення НОМА-ІР порогового рівня 3,6 свідчить про наявність простого стеатозу печінки (чутливість 78,6 %, специфічність 52,0 %) (рис. 1А), тоді як значення індексу НОМА-ІР більше ніж 4,9 свідчить про НАСГ у дітей (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %) (рис. 1В).

Також ROC-аналіз продемонстрував відмінні характеристики показника TNF- α /IL-10 для діагностики НАЖХП. Встановлено, що перевищення TNF- α /IL-10 порогового рівня 0,58 свідчить про наявність НАСГ у дітей (чутливість 75,7 %, специфічність 65,7 %) (табл. 6).

Обговорення

Дослідження із залученням 2 когорт загальною чисельністю 7873 дорослі пацієнти підтвердило відповідність верхнього ліміту НОМА-ІР 2,0 нормальному вмісту жиру в печінці за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії ($^1\text{H-MR}$) [5]. У дітей, на відміну від дорослих, кількість досліджень, присвячених можливості використання НОМА-ІР для діагностики НАЖХП, є обмеженою. Систематичний огляд та метааналіз Paola Arellano-Ruiz та співавторів [19] продемонстрував варіабельність порогових рівнів НОМА-ІР від 2,3 до 3,59 у діагностиці метаболічного синдрому у дітей та підлітків. 75-й перцентиль НОМА-ІР у класифікації осіб з будь-якими факторами кардіо-метаболічного ризику (у тому числі зростанням рівня АЛТ > 40 ОД/л) у загальній популяції становив 3,02 (AUROC 0,73, 95% ДІ 0,70–0,75), у дітей з нормальною масою — 1,68 (AUROC 0,76, 95% ДІ 0,74–0,79), у дітей з ожирінням — 3,42 (AUROC 0,71, 95% ДІ 0,69–0,72) [18]. За результатами нашого дослідження порівняно з даними транзйентної еластографії отримані достатньо високі показники діагностичної точності НОМА-ІР для діагностики простого стеатозу печінки та НАСГ:

пороговий рівень НОМА-ІР для простого стеатозу становив 3,6 (чутливість 78,6 %, специфічність 52,0 %, AUC 0,687), для НАСГ — 4,9 (чутливість 77,5 %, специфічність 61,7 %, AUC 0,750). Отримані нами дані збігаються з даними Ahlee Kim та співавторів, які вважають підвищення НОМА-ІР > 3,0 значущим предиктором НАЖХП і рекомендують застосовувати цей показник в номограмі для неінвазивного скринінгу НАЖХП у дітей з ожирінням [20]. Zofia Prokorporowicz та співавтори продемонстрували високі показники діагностичної точності у виявленні НАЖХП для порогового значення НОМА-ІР > 4,089 (AUROC 0,817, чутливість 70,8 %, специфічність 83,6 %, 95% ДІ 0,733–0,901) [21]. Пороговий рівень НОМА-ІР 4,9 показав 100% чутливість (95% ДІ 96,2–100) та 67,9% специфічність (95% ДІ 57,1–78,7) для виявлення стеатозу печінки тяжкого ступеня у дітей з ожирінням [22].

Порогові значення маркерів запалення для діагностики НАЖХП у педіатричній популяції на сьогодні залишаються невизначеними. Дослідження Giovanni Tarantino та співавторів [23], проведене серед дорослих хворих з НАЖХП та ожирінням, наведено докази 100% специфічності перевищення концентрації IL-6 4,6 пг/мл (AUC 0,817) у розмежуванні простого стеатозу печінки та НАСГ. Nada Alaaeddine та співавтори [24] розраховали показники діагностичної цінності концентрації мРНК TNF- α для дорослих пацієнтів: пороговий рівень 100 нг/мл продемонстрував чутливість 66,7 %, специфічність 74,1 % (AUC 0,685) у виявленні НАСГ. За нашими даними, найвищу діагностичну точність мало співвідношення TNF- α /IL-10, чутливість порогового значення $\geq 0,58$ становила 75,7 %, специфічність — 65,7 % (AUC 0,716).

Запропоновані порогові значення НОМА-ІР та TNF- α /IL-10 можуть бути впроваджені для неінвазивної діагностики НАЖХП та диференційної діагностики різних форм НАЖХП (простого стеатозу та НАСГ) на ранніх етапах надання медичної допомоги дітям з ожирінням. Алгоритм діагностики НАЖХП із застосуванням НОМА-ІР та TNF- α /IL-10 наведений на рис. 2.

Таким чином, дисбаланс прозапальних та проти-запальних цитокінів, що супроводжується ознаками

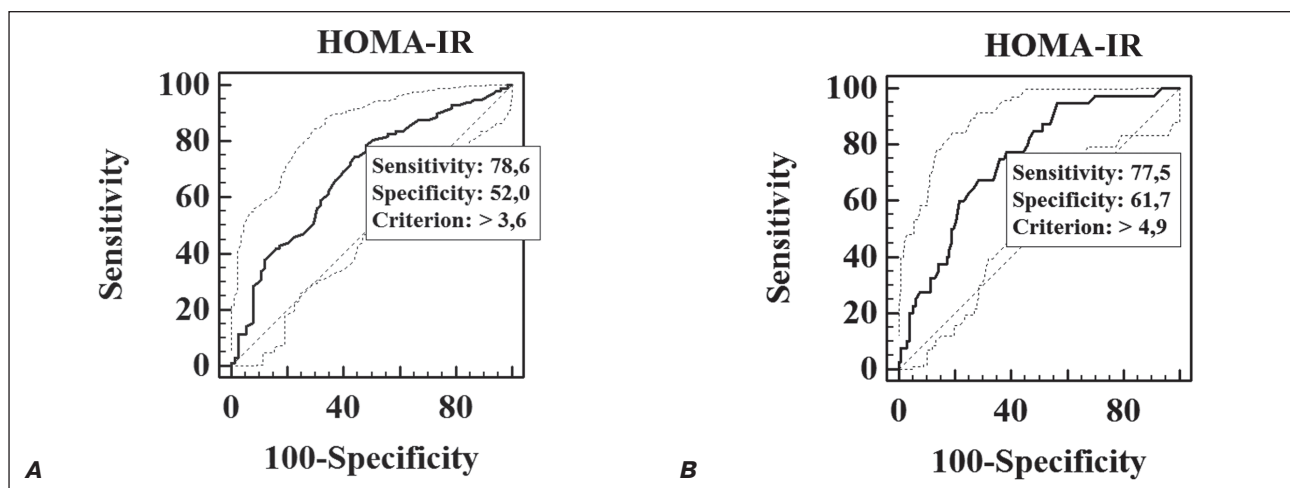


Рисунок 1. ROC-крива індексу НОМА-ІР для діагностики простого стеатозу печінки (А) та НАСГ (В)

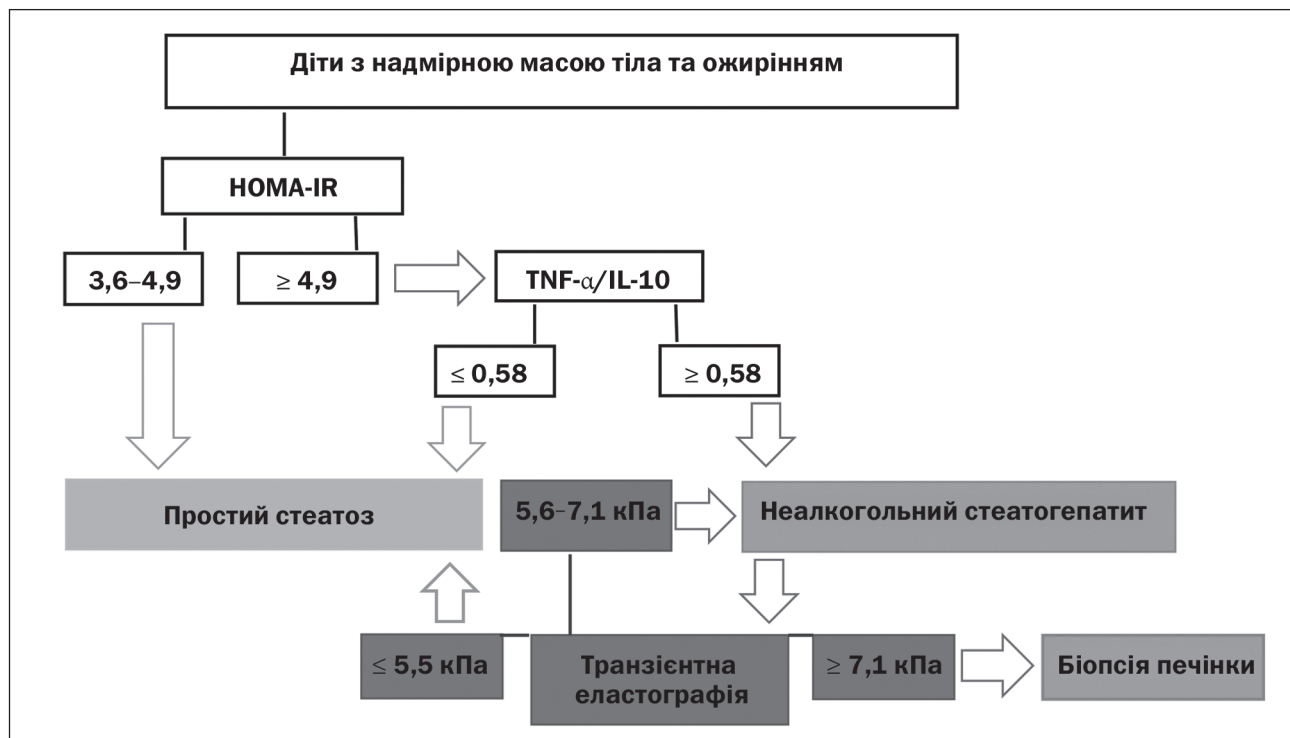


Рисунок 2. Алгоритм діагностики простого стеатозу та НАСГ

інсулінорезистентності і посилюється паралельно зі зростанням ступеня ушкодження гепатоцитів, є характерною ознакою дітей з НАЖХП. Порогові значення НОМА-ІR та TNF- α /IL-10 демонструють високі показники діагностичної точності й можуть бути використані для ранньої неінвазивної діагностики НАЖХП у дітей з ожирінням та диференційної діагностики здатних до швидкого прогресування форм НАЖХП.

Висновки

1. Визначення рівня НОМА-ІR у сироватці крові дозволяє підвищити ефективність ранньої діагностики простого стеатозу та НАСГ у дітей. Доступність і якісний профіль діагностичної точності (AUC 0,687, AUC 0,750 відповідно) даних маркерів дозволяють рекомендувати їх використання на первинній і вторинній ланці системи охорони здоров'я для скринінгу хворих на НАЖХП.

2. Поєднання НОМА-ІR з проведенням транзйєнтної еластографії та визначенням TNF- α /IL-10 дозволяє створити алгоритм неінвазивної діагностики НАСГ для пацієнтів з НАЖХП, поліпшити ефективність ранньої діагностики НАСГ та удосконалити відбір хворих для проведення біопсії печінки.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливостей застосування комбінованих з НОМА-ІR маркерів для підвищення діагностичної цінності при НАЖХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження проведено в рамках держбюджетної НДР «Вивчити про-

відні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», номер держреєстрації 0114U005583.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція і дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті; Завгородня Н.Ю. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті; Татарчук О.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Кленіна І.А. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних; Петішко О.П. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

References

1. Furthner D, Weghuber D, Dalus C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity: Narrative Review and Research Gaps. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):167-176. doi: 10.1159/000518595.
2. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022 Jan 11;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
3. Le Garf S, Nègre V, Anty R, Gual P. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines.* 2021 Dec 14;9(12):1915. doi: 10.3390/biomedicines9121915.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
5. Isokuortti E, Zhou Y, Peltonen M, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia.* 2017 Oct;60(10):1873-1882. doi: 10.1007/s00125-017-4340-1.

6. El Amrousy D, El-Afify D. Osteocalcin and osteoprotegerin levels and their relationship with adipokines and proinflammatory cytokines in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2020 Nov;135:155215. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155215.
7. Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chocieja A, Taras w E, Wojtkowska M, Białokoz-Kalinowska I, Lebensztejn DM. Predictive Role of Interleukin-18 in Liver Steatosis in Obese Children. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr 26;2018:3870454. doi: 10.1155/2018/3870454.
8. Perito ER, Ajmera V, Bass NM, et al. Association Between Cytokines and Liver Histology in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun*. 2017 Sep;1(7):609-622. doi: 10.1002/hep4.1068.
9. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Feb;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
10. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):700-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
11. de L dinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):911-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
12. Desai NK, Harney S, Raza R, et al. Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:160-164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.021.
13. Li DK, Khan MR, Wang Z, et al. Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. *Liver Int*. 2020 Nov;40(11):2602-2611. doi: 10.1111/liv.14658.
14. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int*. 2013 Jan;33(1):79-85. doi: 10.1111/liv.12024.
15. World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years). Available from: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
16. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 Oct;145(4):439-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044.
17. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004 Jan;144(1):47-55. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.045.
18. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016 Apr;53(2):251-60. doi: 10.1007/s00592-015-0782-4.
19. Arellano-Ruiz P, García-Hermoso A, Cervero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaino V, Solera-Martínez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019 Dec;178(12):1813-1822. doi: 10.1007/s00431-019-03464-y.
20. Kim A, Yang HR, Cho JM, Chang JY, Moon JS, Ko JS. A Nomogram for Predicting Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 May;23(3):276-285. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.276.
21. Prokopowicz Z, Malecka-Tendera E, Matusik P. Predictive Value of Adiposity Level, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance for the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosis in Obese Children. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr 26;2018:9465784. doi: 10.1155/2018/9465784.
22. Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L, Rosales-Zabal JM, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome are related to the severity of steatosis in the pediatric population with obesity. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Nov;109(11):772-777. doi: 10.17235/reed.2017.4898/2017.
23. Tarantino G, Conca P, Pisanisi F, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;21(5):504-11. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283229b40.
24. Alaaeddine N, Sidaoui J, Hilal G, Serhal R, Abedrahman A, Khoury S. TNF- α messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Cytokine Netw*. 2012 Jul-Sep;23(3):107-11. doi: 10.1684/ecn.2012.0313.

Отримано/Received 03.10.2022

Рецензовано/Revised 12.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2022 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, professor, director, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

N.Yu. Zavorodnia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +38 (067) 982-71-70; <https://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

O.M. Tatarchuk, PhD, Senior Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

I.A. Klenina, PhD, Head of the research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

O.P. Petishko, Researcher of the Department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study was carried out within the framework of the state budget program "To study the leading factors influencing the course of non-alcoholic liver steatosis in children, to develop criteria for predicting an adverse course and a differentiated algorithm of treatment measures", state registration number 0114U005583.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article; N.Yu. Zavorodnia — research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article; O.M. Tatarchuk — collection and/or assembly of data, analysis and interpretation, writing the article; I.A. Klenina — collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation; O.P. Petishko — collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation.

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Diagnostic accuracy of inflammation and insulin resistance markers in non-alcoholic fatty liver disease in children

Abstract. Background. Insulin resistance indices, in particular homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and circulating cytokines are promising markers for noninvasive assessment of hepatocyte damage and metabolic risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and can be used to select pediatric patients at risk of adverse disease course. The purpose was to determine the diagnostic accuracy of insulin resistance markers and circulating cytokines in non-alcoholic fatty liver disease in children. **Materials and methods.** One hundred and seventy patients aged 6–17 (average of 12.15 ± 2.51) years were included in the study. Hepatic steatosis was determined by transient elastography. Patients were divided into 4 groups according to the presence of hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and obesity: group 1 — 37 obese children with NASH, group 2 — 53 patients with simple steatosis, group 3 — 65 obese children without steatosis, group 4 (controls) — 15 patients with normal weight without NAFLD. Anthropometric parameters, carbohydrate metabolism with the HOMA-IR calculation, cytokine profile were evaluated. **Results.** An increase in

serum interleukin (IL) 6 and tumor necrosis factor (TNF) α levels in NAFLD children compared to the control group ($p < 0.05$), a decrease in IL-10 level in patients with NAFLD ($p < 0.05$), and an increase in TNF α /IL-10 ratio ($p < 0.05$) in NASH children compared to obese patients without steatosis were demonstrated. In NAFLD children, an increase of HOMA-IR was found compared to the controls and obese patients without steatosis ($p < 0.05$). The threshold value of HOMA-IR for the diagnosis of simple steatosis was 3.6 (sensitivity 78.6 %, specificity 52.0 %, area under the curve (AUC) 0.687), for the diagnosis of NASH — 4.9 (sensitivity 77.5 %, specificity 61.7 %, AUC 0.750). The threshold value of TNF α /IL-10 ratio for the diagnosis of NASH was 0.58 (sensitivity 75.7 %, specificity 65.7 %, AUC 0.716). **Conclusions.** The threshold values of HOMA-IR and TNF α /IL-10 ratio demonstrate high diagnostic accuracy and can be used for early non-invasive diagnosis of NAFLD in obese children and for differential diagnosis of simple steatosis and NASH.

Keywords: insulin resistance; inflammation; diagnostic accuracy; fatty liver disease; children