

ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՈՉ ԱԼԿՈՆՈԼԱԻՆ ՃԱՐՊԱՅԻՆ ԼՅԱՐԴԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՎԱՐՄԱՆ ԿԼԻՆԻԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑԸ

Ամփոփում

Նպատակ

Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդությունը /ՈԱԼՃՀ,NAFLD/ հանդիսանում է բարձր տարածված լյարդի քրոնիկ հիվանդություն, որն առաջանում է ինսուլինի դիմադրողականության և ճարպակալման բարձրացման հետևանքով: Այն մանկական բնակչության շրջանում արագ վերածվեց ամենատարածված լյարդի քրոնիկ հիվանդության, որի վարումը դարձել է մեծ խնդիր ընդհանուր պրակտիկայի մանկաբույժների, նեղ մասնագետների և առողջապահության համար: Այս ուղեցույցում ՈԱԼՃՀ-ի /NAFLD/ փորձագետների կոմիտեն վերանայել և ամփոփել է առկա գրականությունը, ձևակերպելով խորհուրդները և առաջարկությունները ՈԱԼՃՀ - ով երեխաների կլինիկական վարման համար:

Մեթոդներ

Այս կլինիկական ուղեցույցի նպատակն է ցուցումներ տալ լյարդաբաններին և ընդհանուր պրակտիկայի բժիշկներին ՈԱԼՃՀ ախտորոշման և բուժման համար, հիվանդների վարումը և խնամքը բարելավելու նպատակով:

Տվյալ ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժիշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների Հյուսիս Ամերիկյան միության [NASPGHAN] Ոչալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդության կլինիկական ուղեցույցը // 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))Clinical Practice Guidelines: JPGN 2017;vol64):

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE): Տվյալ ուղեցույցում որպես երեխա տարիքի տեսակետից ի նկատի ունեն 0-18 տարեկանը: Տեղայնացման/ադապտացիայի/ աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայության վերաբերյալ տեղեկատվությունը:

Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգներին և լյարդաբանների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մեծահասակների և մանկական գաստրոէնտերոլոգների, լյարդաբանների, ընդհանուր մանկաբույժների և ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ.

Ձևակերպվել է ՈԱԼՃՀ -ով /NAFLD/ տառապող մանկահասակ պացիենտների շրջանում 27 խորհուրդ, որոնցից 23-ին շնորհվել է “ուժեղ” կարգավիճակ: Մանավորապես ներկայացվել են ախտորոշիչ մեթոդների հավաստիության գնահատականը ապացուցողական բժշկության վերջին տվյալների հիման վրա:

Եզրակացություն.

Բազմաբնագավառ մոտեցումը և ապացուցողական խորհուրդներին հետևելը համակցված կիրառվող միջամտությունների օգուտ / վնաս հարաբերությունների վերլուծության հետ, դա մանկական տարիքում Ոչ ակտիվային լյարդի ճարպային հիվանդության ճշգրիտ ախտորոշման բարելավման բանալիներն են: Ուղեցույցի խորհուրդները հիմնված են վերջերս հրապարակված համաշխարհային գրականության (PubMed եւ EMBASE մայիսի 2015 թ.) տվյալների, այլ հասարակությունների կիրառելի ուղեցույցների և հանձնաժողովի փորձագետների փորձի ֆորմալ վերանայման և վերլուծության վրա: Այս մանկական ուղեցույցում արտացոլված են կլինիկական պրակտիկայի, այդ թվում, հետազոտման, ախտորոշման, բուժման խորհուրդները՝ և հանրային առողջության: նկատառումները,

Բանալի բառեր

Ոչ ակտիվային լյարդի ճարպային հիվանդություն/ՈԱԼՃՀ/, երեխաներ, բուժում, խորհուրդներ, ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցեր, ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ:

Պատասխանատու համակարգող

Ամարյան Գ.Գ.՝ բ.գ.դ, Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի պրոֆեսոր, «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության ղեկավար, ՀՀ Առողջապահության Նախարարության գլխավոր մանկական գաստրոէնտերոլոգ, Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների միության անդամ:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Շահինյան Տ.Մ.՝ Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի ասիստենտ, «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության գաստրոէնտերոլոգ:
- Բդոյան Հ.Կ.՝ «Սուրբ Աստվածամոր» ԲԿ գաստրոէնտերոլոգիական բաժանմունքի վարիչ:
- Դավթյան Ռ.Յ՝ «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բաժանմունքի բժիշկ-մանկաբույժ:
- Ղազինյան Հ.Լ.՝ բ.գ.թ., «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցի հեպատոլոգիական բաժանմունքի վարիչ, Առողջապահության Նախարարության գլխավոր հեպատոլոգ:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ

Չկան արձանագրված:

Շնորհակալական խոսք

Մանկական գաստրոէնտերոլոգիական աշխատանքային խումբը իր երախտագիտությունն է հայտնում սույն ուղեցույցի թարգմանչական աշխատանքներին մասնակցելու համար ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր Ս. Փաշինյանին.

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում:

Բովանդակություն

Ամփոփում

Նախաբան

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդություն (NAFLD)

I Հիվանդացությունը և տարածվածությունը երեխաների մոտ և կլինիկական ռիսկի գործոնները

I Հիվանդացությունը և տարածվածությունը երեխաների մոտ և կլինիկական ռիսկի գործոնները

I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների կայնքի պատմությունը

I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (NAFLD) սկրինինգը երեխաների մոտ

I Սկրինինգ թեստեր

I Սկրինինգի համար բարձր ռիսկի խումբ

I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (NAFLD) ախտորոշումը երեխաների մոտ

- I Նախնական գնահատում
- I Ստեատոզի ծանրության գնահատումը
- I ՍՍՍ Ստեատոհեպատիտի (NASH) ախտորոշումը և ծանրության գնահատումը
- I Ֆիբրոզի գնահատումը
- I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (NAFLD) բուժումը երեխաների մոտ
- I Բնակչության բուժումը
- I Բուժման նպատակները
- I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (NAFLD) բուժումը երեխաների մոտ ապրելակերպի փոփոխությամբ
- I Դեղորայք և հավելումներ
- I Վիրահատական քաշի իջեցումը, որպես NAFLD-ի կամ NASH-ի բուժման մեթոդ երեխաների մոտ
- I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների մոտ սիրտ-անոթային հիվանդությունների ռիսկը
- I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների մոտ նախա-դիաբետ և դիաբետ
- I Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների հետագա երկարատև հսկողությունը
- I Տոքսինների ազդեցությունը լյարդի վրա
- I Հեպատիտ A-ի և B-ի կանխարգելումը
- I Պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ դեղորայքի ընդունումը և հսկողությունը
- I Կյանքի որակը
- I Գիտական հետազոտությունների պահանջները և եզրակացություն
- I Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ
- I Գրականության ցանկ
- I Աղյուսակ 1. Խորհուրդների դասակարգումը, գնահատումը, բարելավումը և գնահատումը

I Նկար1, Նկար2., Նկար1-ի հավելված

Հապավումներ

NASPGHAN (North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)՝ Հյուսիսամերիկյան մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի եւ սնուցման միություն

NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease)՝ Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդություն

NAFL(nonalcoholic fatty liver)՝ Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպակալում

NASH (nonalcoholic steatohepatitis)՝ ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ

HDL (high density lipoprotein)՝ բարձր խտության լիպոպրոտեիններ

JPGN (Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition)՝ Մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի եւ սննդի ամսագիր

BMI (body mass index)՝ մարմնի զանգվածի ինդեքս

TSH (Thyroid-Stimulating Hormone)՝ Թիրոիդ խթանող հորմոն

ՄՌՏ՝ Մագնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիա

ԿՏ՝ Կոմպյուտերային տոմոգրաֆիա

ALT (Alanine Aminotransferase)՝ Ալանինամինոտրանսֆերազա

GGT (ԳԳՏ-Gamma-Glutamyl Transferase)՝ Գամմա-գլուտամիլային տրանսֆերազա

ALP (Alkaline Phosphatase)՝ Հիմնային ֆոսֆատազա

AMA (Anti-mitochondrial antibody)՝ Հակամիտոքոնդրիալ հակամարմինների

HLA (Human Leukocyte Antigens)՝ մարդու HLA համակարգի լեյկոցիտային անտիգեն

ANA (Antinuclear antibody)՝ հակակորիզային հակամարմիններ,

SMA (smooth muscle antibody)՝ հարթմկանային հակամարմիններ

anti-SLA/LP-Anti-soluble liver antigen /liver-pancreas antibodies լուծվող լյարդի անտիգեն/լյարդ պանկրեաս հակամարմին,

INR (international normalized ratio)՝ միջազգային նորմալացնող հարաբերակցություն

PNFI (Pediatric NAFLD Fibros Index)` մանկական NAFLD ֆիբրոզի ինդեքսը
ELF (Liver Fibrosis Scale)` Լյարդի Ֆիբրոզի սանդղակը

Նախաբան

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդություն (NAFLD) հանդիսանում է խրոնիկ լյարդի հիվանդություն, որն առաջանում է լյարդում ճարպի չափից դուրս կուտակման հետևանքով: Շնորհիվ գիրության հետ իր սերտ կապի , այն դարձել է երեխաների առավել տարածված լյարդի հիվանդություն Միացյալ Նահանգներում: NAFLD-ը կարող է բերել լյարդի պրոգրեսիվող ֆիբրոզից մինչև լյարդի հիվանդության տերմինալ փուլի: Վերջին տասնամյակի ընթացքում, այն դարձել է մեծահասակների մոտ լյարդի փոխպատվաստման առաջատար ցուցումներից մեկը [1]: **Լավագույն փորձը մանկական NAFLD-ի վարման համար հստակ սահմանված չէ: 2011թ-ին հրապարակվեց մեծահասակների շրջանում NAFLD-ի վարման ուղեցույցը [2]:** 2012թ.-ին հրապարակվել են երեխաների համար NAFLD-ի ախտորոշման ուղեցույցը, սակայն չի ներառել ախտորոշման, բուժման եւ հանրային առողջապահական արդյունքները [3]: NASPGHAN-ը հանձնարարել է NAFLD (ECON) Փորձագիտական Հանձնաժողովին անդրադառնալ այս հարցին: Հանձնաժողովն իր մեջ ներառում է ընդհանուր պրակտիկայի մանկաբույժ, լյարդաբան, գաստրոէնտերոլոգ, սնուցաբան, մանկական դիետոլոգ: Հետեյալ առաջարկությունները հիմնված են վերջերս հրապարակված համաշխարհային գրականության (PubMed եւ EMBASE մայիսի 2015 թ.) տվյալների, այլ հասարակությունների կիրառելի ուղեցույցների և հանձնաժողովի փորձագետների փորձի ֆորմալ վերանայման եւ վերլուծության վրա: Այդ ուղեցույցները նախատեսված են մանկաբույժների, երեխաների խնամքով զբաղվող առողջապահության մասնագետների, մանկական Գաստրոէնտերոլոգներ, Հոգեբույժներ, էնդոկրինոլոգներ ու կանխարգելիչ սրտաբանների համար: Նրանք հիմնվում են ապացուցված տվյալների վրա հիմնված մոտեցումների վրա NAFLD-ով երեխաների կլինիկական վարման համար, սակայն մնալով ճկուն եւ կարգավորելի առանձին հիվանդների և հանգամանքների

դեպքում: Այն տարածաշրջանում, որտեղ ապացույցները բավարար չեն, հանդիմանաբար հիմնվում է ուղեցույցը մշակած փորձագետների փորձի վրա:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Տվյալ ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների Հյուսիս Ամերիկյան միության [NASPGHAN] Ոչալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդության կլինիկական ուղեցույցը // 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) Clinical Practice Guidelines: JPGN 2017;vol64):

Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգը (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) /Հավելված 1/: Խորհուրդների ուժը ըստ GRADE-ի դասակարգվում է իբրև՝ 1) ուժեղ կամ՝ 2) թույլ: Ապացուցողական որակը յուրաքանչյուր խորհրդի համար բնութագրվում է ինչպես՝ A) բարձր, B) չափավոր, C) ցածր: GRADE-ի համակարգը գնահատում է եղած ապացույցների որակը, մասնավորապես՝ գնահատում է հետազոտությունների մեթոդաբանական սահմանափակումները, արդյոք կայուն և համընդհանրացված են տարբեր հետազոտությունների արդյունքները, արդյոք բուժման մոտեցումները հանդիսացել են արդյունավետ:

Տվյալ ուղեցույցում որպես երեխա տարիքի տեսակետից ի նկատի ունեն 0-18 տարեկանը: Տեղայնացման/ադապտացիայի/ աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայության

վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգներին և լյարդաբանների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մեծահասակների և մանկական գաստրոէնտերոլոգների, լյարդաբանների, ընդհանուր մանկաբույժների և ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդություն (ՈԱԼՃՀ/NAFLD)

Մանկական լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությունը բնութագրվում է որպես լյարդի քրոնիկ ստեատոզ (≤ 18 տարեկան) երեխաների մոտ, որը երկրորդային չէ՝ գենետիկ/ մետաբոլիկ խանգարման, ինֆեկցիոն, ստեատոզեն դեղորայքի ընդունման արդյունք ,էթանոլի օգտագործման կամ թերսնուցման հետքանքով չի առաջացել: Երեխաների մեծ մասի մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD կապված է ինսուլինի ռեզիստենտականության, կենտրոնական կամ գեներալիզացված ճարպակալման և դիսլիպիդեմիայի հետ՝ տրիգլիցերիդների բարձր մակարդակի, բարձր խտությամբ լիպոպրոտեինների ցածր մակարդակով (HDL-C):

Հիմնվելով հյուսվածքաբանական հետազոտության վրա՝ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ը բաժանվում է ՝Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդ (ՈԱԼՀ/NAFL), որը նշանակում է թույլ ստեատոզ և ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ (ՈԱՍՀ/NAASH), որը բնորոշվում է ստեատոզով + լոբուլյար բորբոքում և լյարդաբջջային վնասում: Մեկ այլ բնորոշում, դա ֆիբրոզի առկայությունն է, որը մատնանշում է ավելի ծանր ֆենոտիպ նույնիսկ (/ՈԱՍՀ/NAASH)-ի բացակայության դեպքում: Որոշ երեխաների մոտ բնութագրվում է եզակի պերիպորտալ վնասում, որը անվանվել է “պորտալ պրեդոմինանտ ՈԱՍՀ/NAASH”:

Պերիպորտալ վնասման կարևորությունը հետագա կլինիկական դրսևորման համար անհայտ է, մեծահասակների մոտ հազվադեպ է հանդիպում: Այս ուղեցույցում ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ֆենոտիպերը ներկայացված են Աղուսյակ 1-ում:

Աղուսյակ 1.

Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդության բնորոշումը և ֆենոտիպերը	
Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդության NAFLD	Ներառական տերմին է , որը վերաբերում է ամբողջական հիվանդությանը:Բնորոշվում է լյարդի ճարպային ինֆիլտրացիայով՝ ալկոհոլի չարաշահման, դեղորայքի, գենետիկական հիվանդության բացակայության պայմաններում, որոնք կարող են ստեատոզի պատճառ հանդիսանալ: Ճարպային ինֆիլտրացիան բնորոշվում է տիպիկորեն,եթե լյարդի 5%-ից ավելի ճարպ է պարունակում վիզուալիզացիայով,ուղակի քանակապես որոշմամբ կամ հյուսվածքաբանական հետազոտությամբ:
Ոչ ալկոհոլային լյարդի NAFL	Ստեատոզ առանց ստեատոհեպատիտը հաստատաող բնորոշ,սպեցիֆիկ նշանների առկայության,ֆիբրոզի առկայության կամ բացակայության պայմաններում:
ՄանկականՈչ ալկոհոլային լյարդային ստեատոզ NASH	Լյարդային ստեատոզ բորոբոքումով, հեպատոցիտների բալոնային վնասման և ֆիբրոզի առկայության կամ բացակայության պայմաններում:
Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդություն Ֆիբրոզով NAFLD/ NASH	Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդության /NAFLD/ կամ Ոչ ալկոհոլային լյարդային ստեատոզի /NASH/ պերիպորտալ, պորտալ, սինուսոիդալ կամ կամրջային Ֆիբրոզով
Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդություն ցիռոզով NAFLD	Ցիռոզ Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդության /NAFLD/-ի սահմաններում

Հիվանդացությունը և տարածվածությունը երեխաների շրջանում և կլինիկական ռիսկի գործոնները

Այն ժամանակ, երբ ուղեցույցը զարգանում էր, չկային աշխատություններ երեխաների շրջանում ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի տարածվածության մասին: ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի

տարածվածության մասին աշխատությունները նկարագրվել են ինչպես Միացյալ Նահանգներում, այնպես էլ միջազգային մաշտաբով: Տարածվածությունը տատանվում է կախված ախտորոշման մեթոդից, որը իր մեջ նրառում է՝ ԱՆՏ-ով սկրինինգ, վիզուալիզացիա ստետոսկոպի համար, հաստատում լյարդի բիոպսիայով: Հյուսիսային Ամերիկայի աշխատություններում ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի տարածվածությունը տատանվում է 0.7%-ից, 2-4 տարեկան երեխաների մոտ (հաստատված աուտոպսիայով), մինչև 28-38% ճարպակալում ունեցող երեխաների մոտ/հետազոտությունները կատարված են ԱՆՏ-ի բարձրացումով և աուտոպսիայով) [4-8]: Դեռ ավելին ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի տարածվածությունը 2.7 անգամ բարձրացել է սկսած 1980-ականների վերջից մինչև ընթացիկ ժամանակաշրջան (2007-2010) և ավելի արագ ռիթմով, քան մանկական գիրությունը, հիմնված ԱՆՏ-ի բարձրացմամբ կատարված արդյունքների վերլուծության վրա [7]:

Տարածվածությունը տատանվում է ըստ սեռի / ազգության: ԱՄՆ-ուսումնասիրությունները բացահայտեցին 4 անգամ ավելի բարձր ռիսկ լյարդային ստետոսկոպի իսպանախոսների մոտ, համեմատած ոչ իսպանախոս դեռահասների (11-22) տարեկան [8]: Սպիտակամորթ և ասիացի երեխաների շրջանում նույնպես բարձր է տարածվածությունը, համեմատած աֆրիկյան - ամերիկյան երեխաների[5]: Տարածվածությունը տարբեր է նաև ըստ սեռի: Աշխատությունների մեծամասնությունում տարածվածությունը տղա երեխաների մոտ ավելի բարձր է քան աղջիկների մոտ[5.9.10]: Տարածվածությունը ավելի բարձր է գիրություն ունեցող երեխաների մոտ համեմատած նորմալ քաշով երեխաների, այնուամենայնիվ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով ոչ բոլոր երեխաներն են գեր[5]: Որոշ ուղեկցող հիվանդություններ, կապված են եղել բարձր տարածվածության և/կամ մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ծանրության հետ, չնայած այս կապի պաթոֆիզիոլոգիան վերջնականապես հասկանալի չէ: Քնի օբստրուկտիվ ապնոէն կապված է եղել NASH- առկայության հետ մանկաբուժական աշխատությունում, անկախ BMI-մարմնի քաշի ցուցանիշից և ստանդարտ նյութափոխանակային ռիսկի գործոններից [11.12]: Պարզ չէ արդյոք քնի օբստրուկտիվ ապնոէի բուժումը դրական ազդեցություն ունենում է ՈԱՍՀ/NASH-ի ընթացքի վրա, թե՛ ոչ:

Նոր ախտորոշված երկրորդ տիպի դիաբետ ունեցող երեխաների շրջանում ԱԼՏ-ն բարձր է իսպանացի երեխաների մոտ համամատած աֆրո-ամերիկացի երեխաների[13]: Ի հավելում պանհիպոպիտոփտարիզմ ունեցող հիվանդ երեխաների մոտ բարձր է ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի, ՈԱՍՀ/NASH-ի և նույնիսկ ցիռոզի զարգացման ռիսկը: նմանապես մեծահասակ հիվանդների մոտ տարածվածությունը (77%) և ծանրությունը գրանցվել է հիպոպիտոփտարիզմով հիվանդների մոտ [16]: Ընդհանուր առմամբ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ը լայն տարածված է երեխաների մոտ բարձր ռիսկով, որոշ ենթապոպուլյացիաներում՝ գիրությամբ երեխաներ, տղա երեխաներ, Կովկասի, Ասիայի և Իսպանացի երեխաներ և նրանց մոտ ովքեր ունեն նախադիաբետ, դիաբետ, քնի օքստրոլկտիվ ապնոէ և պանհիպոպիտոփտարիզմ:

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների կայնքի պատմությունը

Ըստ երկու փոքր ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններում՝ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով հիվանդ և հապատասխան բուժում ստացած երեխաներին, համաձայն կլինիկական ցուցման կատարված կրկնակի լյարդի բիոպսիաների արդյունքների եզրակացության, առաջին աշխատությունում ֆիբրոզը չի պրոգրեսիվում կամ լավանում է 18 -ից 11 հիվանդի մոտ միջինում 28 ամիս հետո [17]: Ֆիբրոզի պրոգրեսիվում գրանցվել է 5 հիվանդներից 4-ի մոտ ռետրոսպեկտիվ հետազոտության ժամանակ, հետազոտման տևողությունը եղել է 41ամիս[18]: Մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի կյանքի անամենեզը կենսապերպի վերաբերյալ խորհրդակցության վրա հիմնված ներկայացվել է պլացերո փորձնական հետազոտությամբ: 2 տարի ռաբդոմիզացված վերահսկված հետազոտությունն ուղղված էր համեմատել վիտամին E, մետֆոնմին և պլացերո նախապես կատարված լյարդի բիոպսիաով և 2 տարի հսկողությամբ[19]: Բոլոր 3 ճյուղերն էլ ստացել էին սնուցման և ֆիզիկական ակտիվության ցուցումներ: Պլացերո խմբի 28%-ը ունեցել է ՈԱՍՀ/NASH-ի լավացում, 40%-ը զարգացրել է ֆիբրոզ, 40%-ը ստեատոզ, 43%-ը լոբուլյար բորբոքում: Հիվանդության առաջընթաց 28%-ի մոտ: ԱԼՏ-ի միջին փոփոխությունը նախնական կետից մինչև 96 շաբաթ եղել է -35 (-57 to -14):

Մեծահասակների շրջանում երկայնական հետազոտությունները ցույց տվեց, որ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով հիվանդները ունեն բարձր մահացություն ի տարբերություն համաձայնեցված հսկված բնակչությունում [20]: Մեծահասակների բարձր մահացությունը երկրորդական է սիրտ-անոթային հիվանդությունների, ցիռոզի և լյարդաքջջային կարցինոմայի համեմատ: Մեծահասակների մոտ ֆիբրոզի աստիճանը սկզբնական փուլում հանդիսանում է 50% կանխորոշիչ բնութագիր լյարդի հետագա ախտահարման համար, որից կախված է մահացությունը [21]: Մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ը ավելի ծանր է քան չափահասների մոտ [22]: Սահմանափակ հետազոտությունները փաստում են, որ ախտորոշված ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաներն ունեն բարձր հիվանդացություն և մահացություն չափահաս տարիքում[18]: Չնայած սահմանափակումների, մանկան ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի կայնքի անամնեզի մանկաբուժական հետազոտությունը հանգել է որոշ եզրակացությունների: ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների 50 տոկոսն ունեցել է ֆիբրոզի երրորդ կամ ավելի բարձրաստիճան ախտորոշման պահին[23] և հիվանդությունը երեխաների մոտ դրսևորվում է անելի ծանր քան մեծահասակների մոտ[22]: Մանկական տարիքում հիվանդության ավելի վաղ դրսևորումը կարող է ներկայացվել հիվանդության ազդեցիվ ֆենոտիպով: Ձեկույցները ցույց տվեցին, որ ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով հիվանդ երեխաներից քչերի մոտ է դիտվել կլինիկական դրսևորումների արագ պրոգրեսիվում՝ մինչև մահ փոխապատվաստում, շաքարախտ, սիրտ-անոթային հիվանդություն, քանի որ մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ին բնորոշ կլինիկական ախտանիշները չեն արտահայտվում 21 տարեկանից հետո, հետազոտության ժամանակ կլինիկական ախտանիշների հայտնաբերման համար անհրաժեշտ է երկարատև հսկողություն դեռահաս տարիքում: Մեծահասակների մոտ կյանքի անամնեզի էքստրապոլյացիան երեխաների համար կարող է բավարար չլինել, որովհետև հիմա ավելի մեծ հավանականություն կա, որ երեխաներն ավելի վաղ են զարգացնում ճարպակալում, բարձրացած է ճարպակալման ծանրության աստիճանը, ներարգանդային և մայրական ճարպակալման հակվածություն, ինսուլինի ռեզիստենտականության բարձրացում համեմատած նախորդ տասնամյակների հետ[24]:

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (NAFLD) սկրինինգը երեխաների մոտ

Լյարդի այլ քրոնիկ հիվանդությունների նման ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ը նույնպես հաճախ անախտանիշ է: Ըստ պատմության ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ը հաճախ հայտնաբերվել է պատահաբար՝ այլ պատճառներով նշանակված լյարդի բիոքիմիական ցուցանիշներով, կամորովայնի վիզուալիզացիայի արդյունքում՝ ՌԻՉՀ կամ ԿՏ: ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի համար սկրինինգ նպատակահարմար է կատարել, քանի որ այն կարող է փաստորոշվել մինչև լյարդի տերմինալ փուլի անդառնալի փոփոխությունների սկսվելը: ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների հայտնաբերումը կարևոր է, քանի որ էֆեկտիվ բուժումը հասանելի է/քաշի կարգավորում, կենսակերպի լավացում/:

Դեղորայքային բուժման համեմատ ավելի դժվար իրականանալի կենսակերպին միջամտությունը կարող է արդյունավետ լինել դառնալի ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի և նույնիսկ ՈԱՍՀ/NAASH-ի դեպքում, մասնավորապես եթե սկսվել է վաղ, հիվանդության սկզբում, մինչև պրոգրեսիվող ֆիբրոզի զարգացումը:

Սկրինինգային թեստեր

Ներկա պահին խորհուրդ է տրվում հետևյալ փաստորոշիչ թեստերը՝ ալանին ամինոտրանսֆերազա (ԱԼՏ), ոչ թանկ, համատարած հեշտ իրականացվող արյան քննություն. ԱԼՏ-ն նվազագույն ինվազիվ և ընդունելի զգայուն է: Անալիզը ստանդարտացված է օբյեկտների միջև, սակայն նորմալ ցուցանիշների վերաբերյալ զեկույցներ չկան: Որոշ աշխատություններում առկա է նորմայի վերին սահմանը երեխաների մոտ: Միացյալ Նահանգներում սեռով պայմանավորված սահմանները հետազոտվել են ազգային մաշտաբով և հաստատվել են բավականին բազմազան խմբերում:[25] Աղջիկների համար սահմանը 22 մգ/դլ և 26 մգ/դլ տղաների համար: Կանադական հետազոտություններում նորմայի վերին սահման ԱԼՏ-ի համար 30մգ/դլ 1-12տարեկան երեխաների համար և 24 մգ/դլ 13-19 տարիքային խմբում:[26] ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի փաստորոշման համար օգտագործվում է 2 անգամ սեռ-սպեցիֆիկ

ԱԼՏ (ԱԼՏ \geq 50 տղաների համար և \geq 44 աղջիկների համար), հավելյալ քաշով և գեր 10 տարեկան և ավելի մեծ երեխաների մոտ ունի 88% զգայունություն և 26% սպեցիֆիկություն[27]: ՈԱՍՀ/ՆԱՏԻ-ը ավելի բնորոշ է ԱԼՏ \geq 80 Ս/Լ երեխաների մոտ քան ԱԼՏ < 80 Ս/Լ-ի դեպքում (համապատասխանաբար 41% և 21%) :

Ասպարտատ ամինոտրանսֆերազան(ԱՍՏ) և գամմա գլյուտամիլտրանսֆերազան ԳԳՏ-ն անկախ չեն օգտագործվել, որպես ՈԱԼՃՀ/ՆԱԲԼԸ-ի սկրինինգ հետազոտություն երեխաների մոտ: Կոնտեքստում ԱԼՏ-ի բարձր մակարդակը, զուգակցված ԱՍՏ-ի և ԳԳՏ-ի ասոցացված է վատ հիստալոգիայով[27]: Ինչևիցէ նորմալ ԱԼՏ-ն, բարձր ԱՍՏ և ԳԳՏ-ն կարող են պայմանավորված լինել այլ պատճառով: Կլինիկորեն հասանելի՝ ռուտին որովայնի ՈԻՁՀ-ն երեխաների մոտ ստեատոզի հայտնաբերման համար լավ մեթոդ չէ, քանի որ այն ունի ցածր զգայունություն և սպեցիֆիկություն մասնավորապես երեխաների դեպքում, որոնք ունեն ստեատոզի ցածր աստիճան (այսինքն ներգրավվում են 33%-ից քիչ հեպատոցիտներ)[28]: Բացի այդ, ՈւՁՀ-ն հանդիսանում է ոչ հստակ ցուցանիշ ՈԱԼՃՀ/ՆԱԲԼԸ-ով երեխաների մոտ ստեատոզի քանակական բնութագրման համար[29]: ՈւՁՀ-ի ավելի հստակ մեթոդ է մշակվել ,որը սակայն լայնորեն կիրառելի չէ:

ԱԼՏ-ի և ՈւՁՀ-ի սահմանափակումները, որպես սկրինինգ մեթոդներ կարող է հանգեցնել անահամապատասխանության, ինչպես ԱԼՏ < 40 Ս/Լ զուգահեռ սոնոգրաֆիկ հաստատված ստեատոզ և հակառակը[27]: ՄՌՏ և սպեկտոմետրիան փորձարկվել են և ցույց են տվել, որ կարող են օգտագործվել լյարդային ստեատոզի հստակ ախտորոշման համար երեխաների և մեխահասակների մոտ[30.31]: Մանկական հիվանդանոց դիմողները ՄՌՏ և սպեկտոմետրիայի համար լյարդի ստեատոզի գնահատման նպատակով արագ աճում են: Ներկա պահին Մագնիսառեզոնանսային հետազոտությունների կիրառումը սահմանափակ են, որպես սկրինինգ մեթոդ, պայմանավորնաժ թանկարժեքությամբ, ցածր հասանելիությամբ և ՈԱԼՃՀ/ՆԱԲԼԸ-ի հայտնաբերման համար փորձարկումների պակասով: Այս ոլորտը արագ զարգանում է, ինչևիցէ շատ մանկական կենտրոններ արդեն օգտագործում են ՄՌ-ը կլինիկական պրակտիկայում ստոատոզի գնահատման համար: Լյարդային

ստեատոզը երբեմն հայտնաբերվում է ԿՏ-ով ,հաճախ այլ կլինիկական ցուցումների դեպքում: Զուգակցելով մեծահասակների և երեխաների հետազոտությունները ԿՏ-ն ստեատոզի հայտնաբերման համար ունի 46-72% զգայունություն և 88-95 % սպեցիֆիկություն, բայց ԿՏ-ն չի օգտագործվում որպես սկրինինգ թեստ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի համար, ճառագայթային ազդեցության պատճառով[32]: Երբ այլ կլինիկական նշանակման ժամանակ վիզուալիզացիայի ժամանակ հայտնաբերվում է լյարդի ճարպային ստեատոզ, հետագա ախտորոշիչ հետազոտությունները պետք է իրականացվեն ստեատոզի պատճառը հայտնաբերելու համար: Այս սկրինինգային թեստերի/ԱԼՏ և վիզուալիզացիա/ հարաբերական տնտեսագիտական արդյունավետությունը հետազոտված չի: ԱԼՏ շատ ավելի էժան հետազոտություն է համեմատած վիզուալիզացիայի մեթոդների հետ, այդ պատճառով այն գերադասվում է օգտագործել որպես առաջին գծի սկրինինգ թեստ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի համար, չնայած նրա սահմանափակումներին:

Սկրինինգի համար բարձր ռիսկի խումբ

Ավելինորդ քաշով և ճարպակալումով երեխաները ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի համար բարձր ռիսկի խմբում են: Վտանգը մեծանում է պայմանավորված սիրտ-նյութափոխանկային ռիսկի գործոններով, իր մեջ ներառելով ինսուլինային ռեզիստենտականությունը, նախա-դիաբետը, դիաբետը, դիսլիպիդեմիան, կենտրոնական տիպի ճարպակալումը, ինչպես նաև որոշ ռասայական և էթնիկ խմբային պատկանելիությունը, որոնք քննարկվել են վերևում: Հավելյալ քաշ չունեցող երեխաները նույն կարգի մետաբոլիկ ռիսկի գործոններով նույնպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ռիսկային խմբում են: Ժառանգական նախատրամադրվածությունը ուժեղ ազդում է ՈԱԼՃՀ/NAFLD-զարգացման ռիսկի վրա և ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով հիվանդների հավելյալ քաշով սիբլինգները, ծնողները նույնպես բարձր ռիսկի խմբում են[33]: Սիբլինգները, ովքեր 10 տարեկն և բարձր են և ունեն BMI ≥ 85 ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բարձր ռիսկի խմբում են: Օպտիմալ տարիքը, որից պետք է կատարվի և կրկնվի սկրինինգը հստակ չէ, որովհետև մանկական տարիքում կատարված հետազոտությունները բավարար չեն: Սեկցիոն-խաչվող և դիախերձման

վրա հիմնված աշխատությունները հայտնաբերեցին լայն տարածված տարբերություններ 5-9 տարիքային խմբի և 10-15 տարիքային խմբի երեխաների միջև[5]: Այս աշխատությունների սահմանափակումը պայմանավորված էր համեմատաբար քիչ օբյեկտներով միջին տարիքային խմբում և ուղղահայց հատման բնույթով: Կոնկրետ խմբեր, օրինակ լատինոամերիկացիները կարող են լինել հիվանդության վաղ սկզբի բարձր ռիսկի խմբում:[34]

Խորհուրդներ

1. **Ոչալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդության /ՈԱԼՃՀ; NAFLD / սկրինինգային հետազոտմանը պետք է ենթարկվեն ընտրված երեխաներ (1B):**
ՈԱԼՃՀ /NAFLD/- սկրինինգի իրականացումը պետք է քննարկվի 9-11 տարեկան այն բոլոր երեխաների շրջանում, որոնք ունեն ճարպակալում (BMI \geq 95 պերցենտիլ) և քաշի ավելցուկ (BMI \geq 85 և $<$ 94 պերցենտիլ), ովքեր ունեն ռիսկի գործոններ /կենտրոնական բնույթի ճարպակալում, ինսուլինային ռեզիստենտականություն, նախադիաբետ, դիաբետ, դիսլիպիդեմիա, քնի ապնոէ, ՈԱԼՃՀ կամ Ոչալկոհոլային Սթեատոհեպատոզ-ի/NAFLD/NASH/ ընտանեկան անամնեզ/ (1B):
- a. **ՈԱԼՃՀ /NAFLD/- սկրինինգի իրականացումը ավելի վաղ տարիքում կարող է քննարկվել, եթե այդ երեխաները ունեն ռիսկի գործոններ, ինչպիսին են ծանր ճարպակալումը, ՈԱԼՃՀ կամ ՈԱՍՀ-ի /NAFLD/NASH/- ընտանեկան անամնեզ կամ հիպոպիտուիտարիզմ (2B):**
- b. **ՈԱԼՃՀ /NAFLD/- ով հիվանդ երեխաների սիրելիքների և ծնողների սկրինինգի քննարկում պետք է կատարվի, եթե նրանք ունեն ՈԱԼՃՀ ի / NAFLD համար ռիսկի գործոններ՝ գիրություն, լատինոամերիկյան ռասայական պատկանելիություն, ինսուլինային ռեզիստենտականություն, նախադիաբետ, դիաբետ, դիսլիպիդեմիա (2C):**
2. **Ներկա պահին երեխաների շրանում ամենալավ սկրինինգային թեստ է հանդիսանում ԱԼՏ-ի որոշումը , չնայած, որ այն ունի որոշակի սահմանափակումներ (1B):**

a. ԱԼՏ-ի մեկնաբանումը երեխաների շրջանում պետք է հիմնված լինի սեռա-սպեցիֆիկ նորմայի վերին սահմանի վրա (22 U/L աղջիկների մոտ և 26 U/L տղաների համար) և ոչ թե նորմայի վերին սահմանների անհատական ասեքսի վրա (1A):

b. ԱԼՏ-ի կայուն բարձրացումը նորմայի վերին սահմանից 2 անգամ ավելի քան 3 ամիս տևողությամբ, պետք է գնահատվի որպես ՈԱԼՃՀ-ի /NAFLD/ կամ այլ քրոնիկ հեպատիտի պատճառ: Ապացուցողական Ուժը-1, փաստացի տվյալներ- C :

c. ԱԼՏ > 80 U/L հանդիսանում է կլինիկորեն անհանգստացնող ցուցանիշ, որը պետք է ժամանակին գնահատվի քանի, որ բարձր է լյարդի ներկա ախտահարման հավանականությունը (2C):

d. Խորհուրդ չի տրվում ՈԱԼՃՀ-ով /NAFLD/ հիվանդ երեխաների համար կիրառել ՈւձՀ, որպես սկրինինգային ախտորոշիչ մեթոդ, ինչը պայմանավորված է երեխաների շրջանում ՈւձՀ զգայունության և սպեցիֆիկության ցածր աստիճանով (1B):

3. Խորհուրդ է տրվում ՈԱԼՃՀ-ն /NAFLD/ հետազա հսկողությունը (2C)

a. Երբ նախնական սկրինինգային թեստը նորմայի սահմանում է , ապա պետք է քննարկել ԱԼՏ-ի հետազա վերստուգումը ամեն 2-3 տարին մեկ անգամ, եթե ռիսկի գործոնները մնում են անփոփոխ (2C):

b. Արնրաժեշտ է ավելի վաղ կրկնել սկրինինգային թեստը, եթե ռիսկի գործոնները ավելացել կամ ծանրացել են: Օրինակ, առկա է քաշի չափազանց ավելացում կամ այլ առողջական խնդիրների զարգացում , որոնք բարձրացնում են ՈԱԼՃՀ-ի/ NAFLD ռիսկը, ինչպես օրինակ 2-դ տիպի դիաբետ կամ քնի օբստրուկտիվ ապնոէ (2C):

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (ՈԱԼՃՀ/NAFLD) ախտորոշումը երեխաների մոտ

Նախնական գնահատում

ՈԱԼՃՀ/NAFLD ի ախտորոշումը կատարվում է բացառման եղանակով՝ լյարդային ստեատոզի հաստատման և ստեատոզի այլ պատճառների (աղուայակ 3) բացառման միջոցով: Կարևոր է, որ ճարպակալում կամ հավելյալ քաշ ունեցող երեխաների մոտ, որոնց լյարդային բիոքիմիական ցուցանիշները քրոնիկ բարձրացած են առաջնահերթ ժխտել ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ը, քանի որ այդ ժամանակ ժխտվում են լյարդի քրոնիկ ախտահարման հնարավոր մյուս պատճառները, որոնք կարող են պահանջել սպեցիֆիկ բուժում, ի տարբերություն ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի: Գնային էֆեկտիվությունն այդպիսի մոտեցման դերևս պարզ չէ, սակայն այլ բուժում պահանջող լյարդի հիվանդությունների բացառումը կարող է լինել նկատելի: Քանի դեռ չկան մշակված հետազոտություններ նման մոտեցման համար, ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ախտորոշումը կատարվում է բացառման եղանակով:

ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ախտորոշման ոչ ինվազիվ մեթոդների օգտակարությունը գնահատվել է ներկայումս առկա կլինիկական ուղեցույցներին հակառակ, որը հանդիսանում է լյարդի հյուսվածքաբանությունը: Ներկա գրականության վերանայումը թույլ տվեց եզրակացնել, որ ներկայումս փոխարինող ցուցանիշները և գնահատման սանդղակները, որոնք մշակվել են, որպեսզի գնահատեն ստեատոզի կանխատեսումը (օրինակ՝ «ՈԱԼՃՀ/NAFLD լյարդի ճարպի հաշվարկ», «լյարդի ճարպային ցուցանիշ», «լյարդային սրեպտոզի ցուցանիշ», և «մանկական կանխորոշիչ սանդղակ»), այնքան էլ բավական չեն և բավարար չեն կլինիկական օգտագործման համար[35]: Նույնը վերաբերվում է մնացած այլ սանդղակներին, որոնք կանխատեսում են ստեատոզը[36] և որոնք մնում են վալիդացված[37]:

Սկրինինգի շրջանակներում քննարկված հարցերի նման, կլինիկորեն հասաների սոգրաֆիկ հետազոտությունը բավարար զգայուն և սպեցիֆիկ չէ երեխաների մոտ լյարդային ստեատոզի ախտորոշման համար[28,38]: Այնուամենայնիվ ՈւՁՀ-ն սլայնորեն տարածված և հասանելի է և կարող է ժխտել լյարդի գոյացություն, կիստաները կամ լեղապարկի պաթոլոգիաները, սոնոգրաֆիկ նորմալ լյարդի նկարագրությունը չի բացառում ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի առկայությունը, այդ պատճառով այն չի օգտագործվում ախտորոշման և հետագա հսկողության համար: ԿՏ-ի լինելով բավականին զգայուն և

սպեցիֆիկ լյարդային ստեատոզի հանդեպ, խորհուրդ չի տրվում որպես ախտորոշիչ մեթոդ ճառագայթման վտանգի պատճառով[31,39,40]: Հետագա հետազոտություններն անհրաժեշտ են երեխաներին ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ախտորոշման համար կարևոր նշանակություն ունեցող շեղումների և բացթողումների հայտնաբերման և հետազոտման նպատակով:

Ստեատոզի ծանրության գնահատումը

Հստակ պարզ չէ արդյոք ստեատոզի ծանրությունը կանխատեսում է ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի կլինիկական արդյունքների կարճատևությունը կամ երկարատևությունը: Ստեատոզի ծանրության աստիճանը քանակական գնահատող ոչ ինվազիվ մեթոդները՝ հետազոտական սոնոգրաֆիկ գործիքները և մագնիսական ռեզոնանսային հետազոտության մեթոդները լայնորեն հասանելի չեն[31,41]: Ստեատոզի ներառումը հեպատոցիտների 5%-ից ավելին կամ լյարդի հյուսվածքը ըստ քաշի համարվում է ոչ նորմալ[42,43]: Հաստատված ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ակտիվության ցուցանիշը ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի հյուսվածքաբանական գնահատման կիսաքանանկական ցուցանիշ է, որը հաճախ օգտագործվում է կլինիկական փորձարկումներում և հետազոտություններում[44,45]: ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի Ակտիվության ցուցանիշը օգտագործում է կիսաքանակական սանդղակ 0-3 ստեատոզի գնահատման համար հյուսվածքաբանորեն առկա ստեատոզի դեպքում (համապատասխանաբար հեպատոցիտների < 5% , 5-33%, 34-66% և >67%):

Աղույակ 3

<p>Մանկական լյարդային ստեատոզի տարբերակիչ ախտորոշում</p> <p>Գենետիկ/նյութափոխանակային խանգարումներ</p> <ul style="list-style-type: none"> I Ոչ ալկոհոլային լյարդի ճարպային հիվանդություն I Ճարպերի թթվային օքսիդացման և միտոքոնդրիալ խանգարումներ I Ցիտրինի անբավարարություն I Վիլսոնի հիվանդություն I Չկառավարվող շաքարային դիաբետ
--

- | Լիպոդիստրոֆիաներ
- | Թթվային լիզոսոմալ լիպազայի անբավարարություն
- | Ընտանեկան կոմբինացված հիպերլիպիդեմիա
- | Աբետա/-հիպոբետալիպոպրոտեինեմիա

Դեղորայք

- | Ամիոդարոն
- | Կորտիկոստերոիդներ
- | Մետոտրեքսատ
- | Որոշ հակապսիխոլիտիկներ
- | Որոշ հակադեպրեսանտներ
- | Բարձր ակտիվությամբ հակառետրովիրուսային դեղորայք
- | Վալպրոյաթթու

Մննդային պատճառներ

- | Սպիտակուց- էներգետիկ թերսնուցում/Կուաշիորկոր/
- | Ալկոհոլի չարաշահում
- | Վիրաբուժական արագ քաշի կորուստ
- | Պարէնտերալ սնուցում

Ինֆեկցիաներ

- | Հեպատիտ Յ /գենոտիպ 3/

Ստեատոհեպատիտի (ՈԱՍՀ/NASH) ախտորոշումը և ծանրության գնահատումը

Ստեատոհեպատիտը բնութագրվում է լյարդային ստեատոզի առկայությամբ, բորբոքումով, մեռուկով և լյարդաբջջային վնասումով առանց ֆիբրոզի կամ ֆիբրոզի առկայությամբ[45]: Ֆիբրոզի հայտնաբերումը ՈԱՍՀ/NASH և ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով երեխաների մոտ շատ կարևոր է, քանի որ այս ֆենոտիպերն ավելի հավանական է, որ կարող բնութագրվեն մինչև ցիռոզ[46]: Կլինիկական ցուցանիշները, ինչպիսին են ճարպակալման աստիճանը, փոխանակային խանգարման ծանրությունը[47], ինչպես նաև լյարդանջջային վնասման ոչ ինվազիվ ցուցանիշները

(օրինակ կրեատին 18), չեն կարող աղեկվատ տարբերակել ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով հիվանդներին ՈԱՍՀ/NAASH-ով հիվանդներից[48-55]: ԱԼՏ-ն բավականին զգայուն չէ, որպեսի կանխորոշի ՈԱԼՃՀ/NAFLD ի ֆենոտիպը կամ ծանրությունը: Այնուամենայնիվ ՈԱՍՀ/NAASH-ը ավելի հաճախ հանդիպում է ԱԼՏ \geq 80 U/L համեմատած ԱԼՏ<80 U/L դեպքերում (համապատասխանաբար 41% և 21%): Լյարդի բիոպսիան հանդիսանում է հստակ չափանիշ ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի հայտնաբերման և ծանրության գնահատման համար, ինչպես նաև սստեատոհեպատիտի ՈԱՍՀ/NAASH առկայությունը և բացառում է այլ, մրցակցող ախտորոշումները[27]: Լյարդի բիոպսիան ունի որոշակի սահմանափակումներ, պայմանավորված ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի ժամանակ լյարդի ոչ հավասարաչափ ներգրավմամբ և բիոպսատի փոքր ծավալով պայմանավորված հնարավոր է կեղծ բացասական արդյունք: Բիոպսատի աղեկվատ երկարությունը (\geq 2 սմ) և լայնությունը թույլ են տալիս իջեցնել բացթողումների տոկոսը, սակայն հնարավոր չէ բացառել: ՈԱԼՃՀ/NAFLDի Ակտիվության Ցուցանիշը (NAS) հանդիսանում է գիտահետազոտական մեթոդ, հյուսվածքաբանական առանձնատկությունների կիսաքանակական գնահատման համար և այն նախատեսված չի եղել կլինիկական ախտորոշման հաստատման համար[56]:

Լյարդի բիոպսիան երեխաների համար անվնաս է[57-60], ներառյալ նրանց, ովքեր ունեն հավելյալ քաշ կամ ճարպակալում[61], քանի որ ունի բարդությունների առաջացման ցածր ռիսկ: Արտահայտված ճարպակալում (BMI \geq 120% 95 պերցենտիլին համապատասխան կամ BMI > 35 կգ/մ², կախված որից ցածր) ունեցող երեխաների մոտ կարող են դրսևորվել յուրահատուկ բարդություններ՝ լյարդի դիրքի որոշման դժվարություն, ենթամաշկային ճարպային բջջանքի հաստացում, որոնք կարող են հիմք հանդիսանալ ինտերվենցիոն ռադիոլոգիային դիմելու համար :Լյարդի բիոպսիայի համար ճիշտ ժամկետի ընտրությունը ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի ախտորոշումը հաստատելու համար և առաջընթացի հետագա հսկողության դեռ վերջնական չի հետազոտվել: Կլինիկական մոտեցումները բավականին տարբեր են: Լյարդի բիոպսիա իրականացնելու որոշումը կայացնելուց առաջ երեխայի խնամակալի կամ թնողների հետ պետք է քննարկվեն հնարավոր բարդությունները, դրական և բացասական

կողմերը և ռիսկերը: Լյարդի բիոպիայի առավելությունը կայանում է նրանում, որ հայտնաբերվում են ավելի ծանր և պրոգրեսիվող հիվանդություններ, որոնք պահանջում են ավելի ինտենսիվ բուժում, երբ կենսակերպի կարգավորմամբ ոչ մի դրական արդյունք չի գրանցվում: Ավելի ինտենսիվ քաշի վերահսկման մոտեցումները կարող են իրենց մեջ ներառել բազմապրոֆիլ ինտենսիվ միջամտությունների, նույնիսկ վիրահատական ճանապարհով քաշի նվազեցման ծանր աստիճանի ճարպակալումով դեռահասներ, որոնք համապատասխանում են լրացուցիչ չափորոշիչների: Լյարդի բիոպիայի միջոցով ախտորոշվում է լյարդի այլ քրոնիկ հիվանդություններ, ինչպիսին է աուտոիմուն հետախտը, որի ժխտումը ոչ ինվազիվ մեթոդներով կարող է իրենից դժվարություն ներկայացնել:

Ֆիբրոզի գնահատումը

ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ժամանակ ֆիբրոզի ախտորոշումն իրականացվում է լյարդի հիստալոգիայով և դասակարգվում է կիսաքանակական սանդղակով՝ 0-4[56]: ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաները կարող են ունենալ ֆիբրոզ, առանց ՈԱՍՀ/NAASH-ի: Ընդհանուր առամբ ֆիբրոզով և ցիռոզով պայմանավորված կլինիկական ախտանիշները կարող են ներառել՝ ընդհանուր թուլություն, սպլենոմեգալիա, թրոմբոցիտոպենիա, ԱԼՏ/ԱՍՏ հարաբերակցությունը > 1, լյարդային աստղիկներ, պալմար էրիթեմա: Դեկոմպենսացված ցիռոզի դեպքում կարող է նաև լինել կապտուկներ, վարիկոզ արյունահոսություն, ասցիտ, դեղնուկ, քոր և էնցեֆալոպաթիա: Այնուամենայնիվ ֆիբրոզի և ցիռոզի բացահայտ ախտանիշները ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով և ՈԱՍՀ-ով հիվանդների մոտ հազվադեպ են հանդիպում: Սահմանափակ հետազոտություններ պնդում են այնպիսի կլինիկական ցուցանիշները, ինչպիսին են բարձր BMI և որովայնի շրջքգծի մեծացումը, կապված են ՈԱԼՃՀ/NAFLD NAFLD/NAASH-ով հիվանդների մոտ ֆիբրոզի առկայության հետ[62,63]: Առավելապես մեծահասակ բնակչության մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD- ի ֆիբրոզի սանդղակը կանխատեսում է ֆիբրոզի առկայությունը չափավոր հստակությամբ: Մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի

Ֆիբրոզի սանդղակն ավելի քիչ հստակ է, ինչևիցէ այս տվյալները մնում են հաստատված[64]: Սահմանափակ աշխատություններ փաստում են, որ մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD ֆիբրոզի ինդեքսը (PNFI) կոմբինացված կատարելագործված Լյարդի Ֆիբրոզի (ELF) սանդղակը ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների մոտ ֆիբրոզի գնահատման համար հստակ ցուցանիշ է[65]: Սակայն մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի ֆիբրոզի ինդեքսը միայնակ և մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի ֆիբրոզի սանդղակն ավելի պակաս հստակ են[65-67]: Ներկա պահին ֆիբրոզը մատնանշող կենսաբանական ցուցանիշները, ինչպիսին են ԱԼՏ/թրոմբցիտ հարաբերակցությունը, հիալուրոնաթթուն (իրենց օպտիմալ սահմանների շեղումներով), մնում են ընդունված[68-72]: Հիմնականում լատինոամերիկյան երեխաների խմբերում ցերեկային ստացիոնար գաստրոէնտերոլոգի դիմած երեխաները, որոնց մոտ կասկածվել էր լյարդի ճարպաին ախտահարում, ԱԼՏ \geq 80 արժեքը կապված է եղել ֆիբրոզի (կամրջային կամ ցիռոզի) հետ, 76% զգայունությամբ և 59% սպեցիֆիկությամբ[27]: Ֆիբրոզի գնահատման համար վիզուալիզացիայի մեթոդի ընտրման տեսանկյունից՝ ակուստիկ ճառագայթային ուժերի ազդեցության (ARFI), տրանզիտոր էլաստոգրաֆիան և ՄՌՏ գերազանցապես օգտագործվում են մեծահասակների շրջանում և գնալով ավելի մեծ տարածում են գտնում և հասաների են դառնում շատ կենտրոններում: Ինչևիցէ մանկական գրականության մեջ նկարագրում են քիչ քանակությամբ հիվանդների կլինիկորեն զգալի ֆիբրոզի դեպքեր: Տռանզիտոր էլաստոգրաֆիան ցույց է տվել 0.79-1.0 կանխատեսում կլինիկորեն զգալի ֆիբրոզ[73-75]: Մագնիսային Ռեզոնանսի միջոցով հայտնաբերվում է կլինիկորեն զգալի ֆիբրոզ 0.92 և սկաները և ընթացողը անկախ են[76] :Այս տեխնոլոգիաները սկիզբ կլինեն հետագայում բիոպսիայի ավելի հստակ վերցրման, ճիշտ կտրվածքի և երկայնակի ուղղված ֆիբրոզի հայտնաբերման համար:

Խորհուրդներ

4. Երբ ենթադրվում է, որ երեխայի մոտ զարգանում է ՈԱԼՃՀ/NAFLD, խորհուրդ է տրվում ժխտել լյարդի քրոնիկ ախտահարումով պայմանավորված հնարավոր

հիվանդությունները (նկար 1) և ալտերնատիվ էթիոլոգիկան գործոնները, որոնց ժամանակ դիտվում է ԱՄՆ և/կամ լյարդային ստեատոզ (1A):

5. Լյարդի բիոպսիայի անհրաժեշտությունը պետք է քննարկվի ՈԱԼՃՀ /NAFLD հիվանդ այն երեխաների շրջանում, ովքեր ՈԱՍՀ-ի/NASH և/կամ հարաճուն ֆիբրոզի զարգացման բարձր ռիսկի խմբում են:

ՈԱՍՀ/ NASH- ով երեխաների մոտ ֆիբրոզի պոտենցիալ զարգացման բարձր ռիսկի նշաններ կարող են համարվել ԱՄՆ-ի բարձրացումը (>80 U/L), սպլենոմեգալիան և ԱՍՏ/ԱՄՆ >1 :

ՈԱՍՀ/NASH-ի և պրոգրեսիվող ֆիբրոզի կլինիկական ռիսկի հայտնի գործոններն են համարվում պանհիպոպրոտինեմիան և 2-րդ տիպի դիաբետը (1B):

6. Ուլտրաձայնային հետազոտությունը խորհուրդ չի տրվում օգտագործել ստեատոզի հայտնաբերման և քանակական գնահատման համար, քանի որ այն ունի ցածր զգայունություն և սպեցիֆիկություն: ՈւՁՀ-ն կարող է օգտակար լինել լյարդի գոյացությունների հայտնաբերման համար, լեղապարկի հիվանդությունների դեպքում, պորտալ հիպերտենզիայով պայմանավորված փոփոխությունների գնահատման համար (1B):

7. խորհուրդ չի տրվում Համակարգային շերտավորումը /Կոմպյուտերային Տոմոգրաֆիան, ԿՏ/ օգտագործել ստեատոզի հայտնաբերման և քանակական գնահատման համար, քանի որ այն ունի ճառագայթման ռիսկ (1B):

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (NAFLD) բուժումը երեխաների մոտ

Վերանայելով մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժումը, 42 կլինիկական հետազոտություն է հայտնաբերվել ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով երեխաների շրջանում: Աշխատությունների սահմանափակումները պայմանավորված է դիագնոստիկ չափորոշիչների ստանդարտացման անբավարարությամբ, աղեկվատ վերահսկվող խմբերի անբավարարությամբ, ոչ լիարժեք բուժմամբ (այսինքն կենսակերպի կարգավորման կարճատևությամբ, ենթաթերապևտիկ դեղորայքի դեղաչափով և ստերոիդությամբ), ոչ բավականաչափ հստակ տվյալներ և տարբերվող մոտեցումներ

հետազոտությունների արդյունքներին: Երեխաների մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժան համար հետազոտությունների անցկացումը մնում է դժվարացած, քանի որ բացակայում կամ քիչ են հաստատված, որ ինվազիվ բիոցուցանիշները և հիվանդության ընթացքի /պատմության անբավարարությամբ: Բուժման բարձր որակավորում ունեցող աշխատությունները պահանջում են լյարդի հյուսվածքաբանական հետազոտություն, կամ նվազագույնը լյարդի ճարպային ախտահարման կամ ֆիբրոզի քանական, ոչ ինվազիվ գնահատում և լյարդի բորբոքման բիոքիմիական որոշում (ԱԼՏ): ԱԼՏ-ի նկատելի իջեցումը բարձրացումից հետո կամ նորմալացումը կարող է պայմանավորված լինել ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման փորձնական ցուցանիշ, մասնավորապես աշխատությունների սկզբնական շրջանում, բայց այն ավելի պակաս հստակ ցուցանիշ քան լյարդի հյուսվածքաբանական հետազոտությունը կամ վիզուալիզացիան:

Բնակչության բուժումը

Հավելյալ քաշ ունեցող և գեր, ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով բոլոր երեխաները պետք է ենթարկվեն կենսակերպի կորեկցիոն խորհրդատվության: Պարզ չէ, թե ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով երեխաներից, որոնք առաջնահերթ պետք է ստանան ինտենսիվ բուժում: Հիվանդության/կյանքի անամնեզի անբավարարությունը, թույլ չի տալիս հասկանալ, թե ՈԱԼՀ/NAFL-ով երեխաներից, ովքեր ունեն ՈԱՍՀ/NAASH կամ ֆիբրոզ զարգացնելու ապագայում ցածր ռիսկ, ինչպես հաճախ լինում է մեծահասակների մոտ: Նույն պատճառով նաև անհայտ է, թե ՈԱՍՀ/NAASH-ով երեխաների որ մասը և ինչ աստիճան, պրոգրեսիվող ֆիբրոզ է ունենում կամ սիրտ-անոթային հիվանդություն: ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի առաաջընթացը կարող է լինել գծային կամ լղղված՝ պայմանավորված շրջակա միջավայրի փոփոխություններով, հասակի կամ քաշի փոփոխություններով: Հաշվի առնելով անճշտությունները մանակական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման բազմաթիվ հետազոտություններ ներառում են հիվանդության ծանրության լայն միջակայք:

Բուժման նպատակները

Բուժման ամենաշատ համընդհանուր ընդունելի նպատակը ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի հետզարգացումն է, որը բնորոշվում է ստեատոզի, բորբոքման և/կամ ֆիբրոզի իջեցմամբ: Երկրորդ կարևոր կետը ՈԱՍՀ/NAASH-ի վերացումն է: Երեխաների մոտ այս հիստոլոգիական փոփոխությունների տևողությունն անհայտ է: ԱԼՏ-ի իջեցումը սովորաբար օգտագործվում է որպես նշան ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի հյուսվածքաբանական լավացման, քանի որ կան որոշ ապացույցներ, որոնք թույլ են տալիս հիմնվել դրա վրա մանկական պրակտիկայում ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի բուժման հետազոտությունների ժամանակ մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ֆիբրոզի[19,77]: Այն դեպքում երբ ԱԼՏ-ն ունի վատ հարաբերակցություն ֆենտոիպի հետ, ԱԼՏ-ի իջեցումը 10 U/L 96 շաբաթ կապված է 1.28 հարաբերական հնարավորություն հյուսվածքաբանական լավացման, 1.37 հարաբերական հնարավորություն ստեատոհեպատիտի լավացան[77]: ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի աշխատությունները մեծահասակների շրջանում ցույց տվեցին, որ ֆիբրոզի առկայությունն ավելի կանխատեսիչ նշանակություն ունի, քան թե ստեատոհեպատիտի առկայությունը[46,78]: Ցույց է տրվել, որ և ՈԱԼՃՀ/NAFL-ը և ՈԱՍՀ/NAASH-ը պրոգրեսիվում են մինչև լյարդի ֆիբրոզի[79]: Քանի դեռ հիվանդության /կյանքի անամնեզը/ երեխաների մոտ լավ հետազոտված չէ, այս տվյալները հանդիսանում են լավագույն հասանելի տեղեկությունները, որոնք կարող են օգնել ընթացիք պրակտիկայում: Ուտրաձայնային հետազոտությունն ի վիճակի չէ ճիշտ հայտնաբերել ստեատոզի ժամանակ փոփոխությունները, այդ պատճառով այն դեր չունի ստեատոզի երեկարատև գնահատման մեջ: Նույնկերպ նաև ԿՏ,ՄՌՏ: Լյարդի բիոպսիան շարունակում է մնալ կլինիկական չափանիշ բուժումից հետո լյարդի հյուսվածքի լավացումը գնահատելու համար, բայց հաշվի առնելով բիոպսիայի հնարավոր բարդությունները, հաճախականությունը և ժամկետները հետագա հսկողության ընթացքում պետք է կշռադատվեն: Ընդհանուր առմամբ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման հիմնական նպատակն է իջեցնել ճարպակալման աստիճանը, դիսլիպիդեմիայի լավացման նպատակով, ինսուլինի ռեզիստենտականության իջեցումը, բարձր զարկերակային ճնշման իջեցումը, կենտրոնական ճարպակալման իջեցումը, որոնք բոլորը սերտ կապված են ՈԱԼՃՀ/NAFL-ի հետ, ինչպես նաև 2-րդ տիպի շաքարային

դիաբետը, սիրտ-անոթային հիվանդության ռիսկը: Երեխաների մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ին ուղեկցող հիվանդությունները(շաքարախտ,սիրտ-անոթային հիվանդություններ, հիպերտենզիան) բուժման կարևոր նկատառումներ են, հետագա կլինիկական ելքի լավացման համար:

Խորհուրդներ

8. **ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի լավացումը ոչ ինվազիվ մեթոդներով գնահատելու համար մշակվում են ավելի ճշգրիտ կենսացուցանիշներ, ԱԼՏ-ի հաստատուն իջեցումը նախնական արժեքի, մասնավորապես մինչև 1 տարի, կարող է օգտագործվել, որպես բուժմանը դրական պատասխանին փոխարինող ցուցանիշ (2C):**

9. **Երկար ժամանակ համարվում է, որ Ֆիբրոզի փոփոխությունների գնահատումը ունի տրամաբանական հիմք, որպեսզի երեխաների մոտ գնահատվի 2 տարուց ավելի բուժման արդյունքում ստացված լավացումը ճիշտ գնահատման և հաստատման համար ներկա պահին պահանջվում է լյարդի բիոպսիա (2C):**

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդության (ՈԱԼՃՀ/NAFLD) բուժումը երեխաների մոտ ապրելակերպի փոփոխությամբ

Ներկա ժամանակներս սննդակարգի կարգավորումը և ֆիզիկական ակտիվության ավելացումը (ապրելակերպի մոդիֆիկացիան) մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման համար առաջնային է, որովհետև այն սերտ կապված է ճարպակալման, գիրության հետ: 17-րդ ապրելակերպի լավացման աշխատությունները հայտնաբերեցին գրականության փնտրման ժամանակ, բայց դրանք բավականին տարբեր մոտեցումներ ունեն են՝ ներառում են տարբեր տևողության (1 ամսից մինչև 1 տարի), նախնական ուղեցույցներ, ելքային չափումներ և ապրելակերպի փոփոխություններ: Այնուամենայնիվ կան մի քանի չվերահսկված, ոչ ռաբդոմիոնացված խմբեր, որոնք միասին ցույց տվեցին ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ոչ ինվազիվ ցուցանիշների լավացման տենդենցիա (ԱԼՏ և ստեատոզ) համակցված ապրելակերպի և ֆիզիկական վարժությունների հետ[80-96]: Մուլտիդիսցիպլինար հիվանդանոցները, որոնք ուղղված

են ճարպակալումը բուժելու, փաստում են լյարդային էնզիմների և հյուսվածքաբանական տվյալների լավացում ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների մոտ[81,97,98]: Ապրելակերպի մուլտիդիսցիպլինար մոտեցումները միջինից մինչև բարձր ինտենսիվության (>25 ժամ 6 ամսից ավելի) մանկական պոպուլյացիայում ցույց տվեցին ամենաէֆեկտիվ մոտեցումն է քաշի համար[99]: Ինչպիսիք այս հետազոտությունները չունեն բավարար ապացուցողական ուժ, թե BMI-ի ինչ աստիճանի լավացումն է կամ քաշի ինչ աստիճանի կորուստն է համապատասխան բավարար երեխաների մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի լավացման համար: Մեծահասակների աշխատություններում քաշի 10%-ից ավելի իջեցումը կապված է ՈԱՍՀ-ի 90% և ավելի լավացման: Հասանելի հետազոտություններում չեն հիմնվում հատուկ դիետաների վրա ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման ժամանակ (օր. ցածր գլիկեմիկ ինդեքս, ճարպերի քիչ պարունակության հետ համեմատած): Երկու մեծ ռաբդոմիզացված հետազոտություններ ցույց տվեցին, որ շաքարի-քաղցր հեղուկների պարունակության քչացումը[100,101], իջեցնում է ճարպակալման աստիճանը երեխաների մոտ և կարող է օգտակար լինել ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով գեր և հավելյալ քաշ ունեցող երեխաների համար: Այդ հետազոտությունները նաև համամիտ են, որ օդային և դիմադրության վարժությունները երեխաների մոտ լյարդի ճարպային ախտահարման վրա դրական ազդեցություն ունեն: Օդային վարժությունները համեմատած դիմադրության վարժությունների և առանց վարժությունների գեր երեխաների մոտ կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցեցին, որ երկու վարժություններով խմբերում առկա էր լյարդի ճարպային ախտահարման նկատելի լավացում մագնիսա-ռեզոնանսային սպեկտրոմետրիայով[82]: Երեխաների քիչ մասը իսկզբանե ուներ ՈԱԼՃՀ/NAFLD, բայց նրանք, ովքեր արել էին վարժությունները, շատ խոստումնալից պատասխան տվեցին և լյարդի ճարպային ախտահարումը նվազեց, և վիզցերալ ճարպը նվազեց: Այստեղ առկա են բազմակողմանի օգտակարություն առողջությանը, ճիշտ սննդակարգով և բարձր ֆիզիկական ակտիվությամբ և սրանք հանդիսանում են երեխաների մոտ: Այստեղ առկա են հստակ բաղմակողմանի առավելություններ՝ առողջ սնունդ և բարձր

Ֆիզիկական ակտիվություն[102] և սրանք հանիսանում են երեխաների մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման առաջնային մոտեցումները:(նկար 2):

Խորհուրդներ

10. Ապրելակերպի մոդիֆիկացիան երեխաների շրջանում՝ առողջ սննդակարգը և բարձր ֆիզիկական ակտիվությունը հանդիսանում են ՈԱԼՃՀ/NAFLD բուժման առաջին գծի մոտեցումներ (1B):

11. Խորհուրդ է տրվում Շաքար- քաղցր հեղուկների օգտագործումից խուսափումը, որպես ճարպակալման իջեցման մարտավարություն (1A):

12. ՈԱԼՃՀ/NAFLD բոլոր երեխաներին խորհուրդ է տրվում բարձրացնել ֆիզիկական ակտիվությունը միջինից մինչև բարձր ինտենսիվության, հեռուստացույց և համակարգիչը սահմանափակել՝ օրական 2 ժամից պակաս (1B):

Դեղորայք և հավելումներ

Մի շարք դեղորայքի և հավելումների ընդունումը քննարկվել է ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների բուժման համար: Բազմատեսակ կլինիկական հետազոտություններ կենտրոնացվել են Մեթֆորմինի[19,103-106] կամ Վիտամին E-ի[19,107-110] վրա, որպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի պոտենցիալ բուժամ համար: Մեթֆորմինը կամ ՎիտամինE-ն զուգակցված ճիշտ ապրելակերպի հետ, առանձին-առանձին փորձվել են պլացեբո, զուգակցված ճիշտ ապրելակերպի հետ մեծ բազմակենտրոն 3 ճյուղանի ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններում՝ TONIC փորձեր[19]: ԱԼՏ-ի կայուն իջեցումը հանդիսացել է առաջնային վերջնակետ, իսկ հիստալոգիան երկրորդ վերջնակետն այդ հետազոտություններ, որը իր մեջ ներառել է 173 երեխա 8-17 տարիքային խումբ: Չնայած հիմնական արդյունքում ԱԼՏ-ի կայուն իջեցումը դեղորայք ընդունած և պլացեբո խմբերում նույնն է եղել, վիտամին E-ով բուժումը վիճակագրորեն նկատելի

հյուսվածքաբանական լավացում է ցույց տվել, ինչպես ցույց է տվել ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ակտիվության սանդղակը և ՈԱՍՀ/NAFH-ի նկատելի լավացում: Վերջիս նկարագրվել է ավելի քիչ քանակի մասնակիցների մոտ, որոնք ունեցել են բիոպսիայով հաստատված ՈԱՍՀ/NAFH: Վիտամին E-ի բարձր դոզաների անվտանգության մասին անհանգստության մասին հարցը բարձրացվել է մեծահասակների մոտ, հետևելով մետաանալիզի կլինիկական աշխատություններին, որոնք նշել են Վիտամին E-ից բարձր մահացություն, ինչպես նաև անբարենպաստ սիրտ-անոթային դրսևորումներ և շաքանակագեղձի քաղցկեղ[111,112]: Հետաքրքիր է որ մեկ այլ հետազոտությունում չկան նմանատիպ արդյունքներ[113]: Այնուամենայնիվ երեխաների մոտ 2 տարվա TONIC-ում նմանատիպ տվյալներ և արդյունքներ վիտամին E-ի հետ կապված չկան, շատ ավելի երկար ժամանակով հսկողության տվյալներն անհայտ են: TONIC հետազոտությունները, ոչ մի տարբերություն չեն տեսել ապրելակերպի կարգավորման և օրական 2 անգամ 500մգ Մեթֆորմին ընդունած և պլացեբո խմբերի միջև[19]: Ինչպես նաև ոչ մի նկատելի ազդեցություն չի թողնում ինսուլին ռեզիստենտականության և սիրտ-անոթային խանգարումների վրա: Պարզ չէ արդյոք ինսուլինի զգայունության լավացումը ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների մոտ բերում է ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի լավացման թե ոչ, արդյոք ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների կոնկրետ ենթախմբերը Մեթֆորմինի հստակ բուժական դեղաչափից կունենան լավացում, թե ոչ: Կատարվել են նաև նմանատիպ ռետրոսպեկտիվ հետազոտություններ համակցելով վիտամին E-ն, վիտամին C և ապրելակերպի հսկողությունը, արդյունքում առաջին երկուսի զուգակցված ազդեցությունների գերազանցել ապրելակերպի կարգավորման ազդեցությանը միայնակ[109]: Մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով [114-116] հիվանդների մեծ մասի մոտ նկատվել է վիտամին D-ի անբավարարություն: Բայց չկան հետազոտություններ, որոնցում վիտամին D-ի լրացումը գնահատվեր որպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժում: Մի փոքր աշխատությունում ուռոդեզոքսիխոլաթթվի ավելացումը և բացառումը դիետայից առանձնապես ազդեցություն չի նկատվել[117]: Մեծահասակների մոտ նույն մոտեցումն է, ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման համար վիտամին D չի օգտագործվում [118]: Դոկոսահենանոհիկաթթուն(DHA) և ձկան յուղը քննարկվել է

ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման համար: Մի փոքր ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունում 6 ամիս DHA 250mg կամ 500mg օգտագործումը մանկական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ժամանակ պլացեբոի համեմատ ԱԼՏ-ի ոչ մի լավացում ցույց չի տվել[119]: Մեծահասակների մոտ ձկան յուղի օգտագործումը վատացրել է ստեատոհեպատիտը[120]: Պրոբիոտիկները(Lactobacillus GG and VSL #3) հետազոտվել են երկու փոքր հետազոտությունում 2-4 ամիս տևողությամբ, երկու հետազոտություններն էլ սահմանափակվել են սոնոգրաֆիկ չափումներով[121,122]: Մի աշխատությունում ԱԼՏ-ն զգալի լավացել է պլացեբոի հետ համեմատ, որը հետագայում կարող է դաշտ ներկայացվել ապագա հետազոտությունների համար:

Արդյունքում ոչ դեղորայք, ոչ հավելումները ոչ մի նկատելի ազդեցություն չի ունեցել երեխաների մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման և վարման համար:

Խորհուրդներ

13.Ներկա պահին չկա հասանելի դեղորայք կամ հավելում, որը ցուցված կլիներ ՈԱԼՃՀ/NAFLD բուժման համար, որովհետև ՈԱԼՃՀ/NAFLD հիվանդների մեծամասնության մոտ նրանցից ոչ մեկի կիրառումը հաջողություն չունեցավ (2C):

Վիրահատական քաշի իջեցումը,որպես NAFLD-ի կամ NASH-ի բուժման մեթոդ երեխաների մոտ

Բարիաստիկ կամ քաշի իջեցման վիրահատությունը կարող է բերել կլինիկորեն նկատելի քաշի կորստին ծանր ճարպակալում ունեցող(ամենաքիչը BMI \geq 35 kg/m²) դեռահասների մոտ, վիրահատությունից հետո BMI-ի իջեցում 30%-ի մոտ: Մեծ բազմակենտրոն հետազոտությունները դեռահասների խմբերում ցույց տվեց, որ բարիատրիկ կամ քաշի իջեցման վիրահատությունը, կարող է բերել քաշի զգալի իջեցման ծանր աստիճանի ճարպակալում ունեցող դեռահասների մոտ, հավելյալ քաշի իջեցում մոտավորապես հետվիրահատական շրջանից 1 տարի անց ստամոքսի շունտավորումից և գաստրէկտոմիայից հետո[123]: Վիրահատությունից 3 տարի անց այդ խմբերում նկատվել է մինչև 28% քաշի իջեցում: BMI-ի իջեցումն ուղղակի կապված

է զգալի լավացման հետ, նույնիսկ ճարպակալման հետ կապված շատ ուղեկցող վիճակների՝ դիսլիպիդեմիայի, բարձր զարկերակային ճնշման, ինսուլին ռեզիստենտականության, շաքարախտի և քնի ապնեղի լավացման հետ հետվիրահատական շրջանում 1-2 տարում[125,124]: Քանի որ այս բոլոր վիճակները սերտ կապված են ՈԱԼՃՀ/NAFLD առկայության հետ և մեծահասակների շրջանում կատարված հետազոտությունները վկայում են վիրահատական միջամտությունից հետո NASH-ի լավացում մինչև 89%, 1-2 տարում վիրահատությունից հետո[126], NASH-ը ներկայացվել է դեռահասների Բարիատրիկ վիրահատությունների որոշ ուղեցույցներում, որպես քաշի իջեցմանն ուղղված վիրահատության ցուցում[127]: Սակայն վիրահատությունից հետո հետագա հսկողության աշխատություններն այդքան էլ շատ չեն: Կան միայն 4 աշխատության տվյալներ Բարիատրիկ վիրահատությունից հետո NAFLD և NASH-ով հիվանդ դեռահասների շրջանում, որոնց մոտ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի վարումը և հսկողությունը կատարվել է հենց սկզբից[128-132], և միայն սրանց մոտ է հաստատվել ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի հյուսվածքաբանական լավացում[130]: Բարիատրիկ վիրահատությունից հետո կատարված հետազոտությունների մեջ միայն մեկ աշխատությունում նկարագրվում էր լյարդի հիվանդության պրոգրեսիվում: Այս աշխատությունում չի ներառվել հյուսվածքաբանական տվյալներ, փոխարենը օգտագործվել են ԱԼՏ և ԱՍՏ-ի մակարդակների փոփոխությունները, 81 դեռահասներին շրջանում, ստամոքսի շունտավորման վիրահատությունից հետո 2 տարվա ընթացքում[132]: ԱԼՏ-ի և ԱՍՏ-ի արժեքների նկատելի լավացում դիտվել է մոտավորապես 50%-ի մոտ, այնուամենայնիվ հետազոտությունները կատարված դեռահասների մոտ, առանց վիրահատական միջամտության, բավարար չեն, որը թույլ չի տալիս համեմատել արդյունքները և գալ եզրահանգման: Անհրաժեշտ է նշել, որ մեծահասակների խմբերում կատարված նմանատիպ հետազոտություններում ծանր ստեատոհեպատիտով հիվանդ դեռահասներն ավելի քիչ են գնում վիրահատական միջամտության քաշի իջեցման համար[130]: Դրական ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով բարիատրիկ վիրահատության ենթարկված, հյուսվածքաբանորեն հաստատված կամ ֆիբրոզային

ստեատոհեպատիտով երեխաների շրջանում կատարված հետազոտությունները սահմանափակ են:

Խորհուրդներ

14. **Դեռահասների շրջանում Բարիատրիկ վիրահատական միջամտությունը չի հանդիսանում որպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD սպեցիֆիկ բուժման տարբերակ՝ հետազոտությունների արդյունքների անբավարարության պատճառով: Վիրահատական միջամտությունը կարող է քննարկվել միայն կոնկրետ ընտրված դեռահասների շրջանում , որոնց BMI \geq 35 կգ/մ², նրանք չունեն ցիռոզ և ուղեկցող հիվանդություններ (օր. երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ, ծանր աստիճանի քնի ապնոէ, իդիոպատիկ ներզանգային հիպերտենզիա), հնարավոր է կատարել քաշը իջեցնող վիրահատություն (1B):**

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (ՈԱԼՃՀ/NAFLD) երեխաների մոտ սիրտ-անոթային հիվանդությունների ռիսկը

Մեծահասակների շրջանում կատարված երկարատև հետազոտությունները ցույց են տվել ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի ցուցանիշների հետ կապված սիրտ-անոթային հիվանդությունների հաճախականության բարձրացում[133-136]: Այս ռիսկն անկախ է նյութափոխանակային խանգարումներից[136]՝ ճարպակալումից և այլ կոմպոնենտներից: Մեծահասակների որոշ հետազոտություններում, հյուսվածքաբանորեն հաստատված ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով հիվանդների մոտ սիրտ-անոթային հիվանդությունները բարձրացնում են մահացության ռիսկը[20,137]: Դեռահասների համար չկան բավարար տվյալներ: Այնուամենայնիվ կան բազմաթիվ հետազոտություններ երեխաների շրջանում, որոնք ցույց են տալիս կապը սիրտ-անոթային հիվանդությունների, մասնավորապես դիսլիպիդեմիայի և ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի միջև[138,139]: Ամենատարածված դիսլիպիդեմիայի տարբերակն է՝ տրիգլիցերիդների բարձր մակարդակ, բարձր խտությամբ լիպոպրոտեիդների ցածր մակարդակ, ինսուլին ռեզիստենտականությանը բնորոշ: Դեռահասների շրջանում՝

կատարված աթերոսկլերոզի ցուցանիշների և դիախեթման տվյալների վրա հիմնված հետազոտությունները, հաստատել են ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի կապը վաղ սկսվող աթերոսկլերոզի հետ[140-144]: Չկան հետազոտություններ, որտեղ օգտագործվել են ճարպը իջեցնող դեղորայքը ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման համար[2]: Այդ դեղորայքի ազդեցությունը ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի ժամանակ հյուսվածքաբանական փոփոխությունների վրա անհայտ է: Մեծահասակների մոտ ստատինների կիրառումը ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով հիվանդների մոտ դիսլիպիդեմիայի ժամանակ անվնաս է, բայց չի հանդիսանում, որպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD ի բուժման դեղորայք:

Երեխաների շրջանում կատարված սակավ հետազոտություններ ցույց են տվել պլազմայի լիպիդների պատասխան ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի բուժման հանդեպ: Երկու տարվա փորձնական հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ DHA հավելումներով բուժում ստացած ՈԱԼՃՀ/NAFLDով հիվանդները պլացեբոին համեմատ ունեցել են տրիգլիցերիդների մակարդակի իջեցում[145]: TONIC հետազոտություններում, ստեատոհեպատիտի լավացումն ասոցացված է ցածր խտության լիպոպրոտեիդների և ոչ բարձր խտության լիպոպրոտեիդների խոլեստերինի ցուցանիշների լավացման հետ[19,146]: Եզրափակիչ պիլոտային հետազոտությունում ցածր-ֆրոկտոզային սննդակարգով ցույց տվեց օքսիդացված ցածր խտությամբ ճարպաթթուների մակարդակի լավացում, որպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների մոտ սիրտ-անոթային հիվանդությունների ցուցանիշ: Չնայած ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների շրջանում կատարված հետազոտությունների սակավությանը, կան ապացույցներ, ըստ որոնց անհրաժեշտ է իջեցնել սիրտ-անոթային հիվանդությունների ռիսկը երեխաների մոտ[96]: Մասնագետների խումբը, ուղեցույցների կոմպլեքսային կիրառող, սիրտ-անոթային հիվանդությունների ռիսկը իջեցնող և կանխարգելող երեխաների և դեռահասների մոտ/համառոտ զեկույց/ նկարագրում է համառոտ խորհուրդները սկրինինգի և ախտորոշման, վարման համար[147]: Ներկա ժամանակ այդ ուղեցույցը հանդիսանում է ունիվերսալ, լիպիդային աղյուսակով խորհուրդ է տրվում բոլոր երեխաներին 9-11 տարեկան[147]:

2-8 տարեկան երեխաներին լիպիդային ֆրակցիաների որոշումը ցուցված է, եթե կա ընտանեկան դիսլիպիդեմիայի կամ սիրտ-անոթային հիվանդության անամնեզ: Ամբողջական ուղեցույցում մանրամասն ներկայացված է վարման ալգորիթմը, երբ ունենք դիսլիպիդեմիա ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների մոտ: ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով երեխաները հիպերտենզիայի բարձր ռիսկի խմբում են համեմատ ճարպակալում ունեցող երեխաները առանց ՈԱԼՃՀ/NAFLD, ռիսկը պահպանվում է ամբողջ ժամանակ: Հավելյալ քաշ ունեցող երեխաների հիպերտենզիայի բուժման և վարման ուղեցույցները կիրառելի են ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների համար[148]:

Խորհուրդներ

15. **ՈԱԼՃՀ/NAFLD երեխաները պետք է ստուգվեն և ախտորոշվեն դիսլիպիդեմիայի համար և պարբերաբար ստուգվեն նրանց լիպիդային ֆրակցիաները համաձայն ուղեցույցի (1B):**

16. **ՈԱԼՃՀ/NAFLD երեխաներին անհրաժեշտ է զարկերակային ճնշման մոնիտորինգ (1B):**

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների մոտ նախա-դիաբետ և դիաբետ

Նախա-դիաբետի կամ 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի, ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով հիվանդների շրջանում, կատարված հետազոտությունները սահմանափակ են: Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով մանկական խմբերում կատարված ռետրոսպեկտիվ հետազոտությունները ցույց տվեցին շիճուկային ամինոտրանսֆերազաների բարձրացում 48%-ի մոտ և 60%-ը այդ տվյալների գերազանցում էին նորմայի վերին սահմանը 2 կամ ավելի անգամ[149]: Վերջերս կատարված խաչաձև և երկայնական աշխատությունները նկարագրել են կապ NAFLD-ի և գլյուկոզային կարգավորման խանգարման միջև[150]: Հյուսվածքաբանորեն հաստատված ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով 677 երեխաների խմբի մոտ նախադիաբետը և դիաբետը ասոսացված է եղել զգալի բարձր քանակությամբ ստեատոտեպատիտի

առկայության հետ[151]: Ճարպակալում ունեցող դեռահասների բազմաթիվ խմբերում կատարված հետազոտության տվյալները ցույց տվեցին, որ նախադիաբետի և նյութափոխանակային խանգարումների առկայությունը զգալի բարձրացնում է լյարդի ճարպային ախտահաման աստիճանը ըստ ՄՌՏ-ի[152]: Աշխատությունները ցույց տվեցին, որ լյարդային ստեատոզը կապված է նյութափոխանակային ցուցանիշների հետ: ճարպակալում ունեցող 76 երեխաների խմբում աշխատությունները ցույց տվեցին, որ գլյուկոզայի/արագ և երկու ժամյա արյան գլյուկոզան և AUC 2-ժամյա գլյուկոզան/ և ինսուլինի զգայունության 1.9 տարվա հսկողության ընթացքում զգալիորեն կորելացվում է լյարդի ճարպային պարունակության հետ[150]: Ավելի կարևոր է այն, որ հսկողության ընթացքում նկատվել է β քիչների ֆունկցիայի զգալի լավացում լյարդի ճարպի ցածր պարունակությամբ անհատների մոտ, համեմատ ճարպի բարձր պարունակության հետ: Նկարագրված այս կորելյացիան հետագայում հաստատվել է բազմատիպ, քայլային, գծային ռեգրեսիայով անալիզներով, որոնք ցույց են տվել անկախ կապ լյարդի նախնական ճարպային պարունակության և երկայնական փոխանակային ցուցանիշների միջև / արյան 2 ժամյա գլյուկոզայի որոշում/, նույնիսկ նպաստող գործոնների վերացման դեպքում (տարիք, սեռ, էթնիկական պատկանելիություն, BMI-z սանդղակ և հսկողության տևողության ժամկետը):

Խորհուրդներ

17. ՈԱԼՃՀ/NAFLD երեխաներին խորհուրդ է տրվում սրկրինինգի ենթարկել դիաբետի համար յուրաքանչյուր տարի կամ ավելի շուտ, եթե առկա է կլինիկական կասկած, օգտագործելով գլյուկոզայի մակարդակը քաղցած ժամանակ կամ գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի մակարդակը: Գլյուկոզայի տոլերանտության թեստը կարող է օգտակար լինել, եթե արդյունքները համապատասխանում են նախադիաբետային սահմանին (1A):

Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների հետագա երկարատև հսկողությունը

Կլինիկական հսկողությունը

Կլինիկական հսկողությունը և ինտենսիվությունը հսկողության կարող է կախված լինել հիվանդության ծանրության աստիճանից, ինչպես լյարդի մնացած քրոնիկ հիվանդությունները այն առաջանում է նույն տարիքային խմբի մոտ (Աուտոիմուն հեպատիտ, հեպատիտ B, հեպատիտ C և առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտը): ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների համար հսկողության կամ լաբորատոր հետազոտությունների /բիոպսիայի կատարման ժամկետների համար մշակած օպտիմալ ժամկետներ չկան: Իչևիցէ ավելի հաճախակի այցերը պայմանավորված են սնուցման և ֆիզիկական ակտիվության կարգավորման խնդիրներով ճարպակալում և ավելնորդ քաշ ունեցող երեխաների շրջանում[97,153] ինչը և կարող է ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի բուժման[97,153] մեջ իր ներդրումն ունենալ երեխաների մոտ, ինչպես որ մեծահասակների դեպքում է նկարագրված[154]: ԱԼՏ-ի մակարդակի իջեցումը սովորաբար օգտագործվում է, որպես ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի հյուսվածքաբանական լավացման ցուցանիշ և կան որոշ ապացուցված տվյալներ, որոնք թույլ են տալիս ԱԼՏ-ն օգտագործել երեխաների շրջանում կատարված հետազոտություններում[19,77]: Կարևոր է նշել, որ առանձին հիվանդների մոտ ԱԼՏ-ն հավաստիորեն չի կորելացվում հիվանդության լավացման կամ վատացման հետ: Ներկա պահին չկա որևէ ոչ ինվազիվ հետազոտման մեթոդ, որը հստակ կգնահատեր երեխաների մոտ ֆիբրոզի առաջընթացը կամ հետզարգացումը: Լյարդի բիոպսիան մնում է ներկա պահին միակ մեթոդը ֆիբրոզային փոփոխությունները ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ով երեխաների մոտ գնահատման համար:

Խորհուրդներ

18. Խորհուրդ է տրվում հսկել ՈԱԼՃՀ/NAFLDով երեխաներին նվազագույնը ամեն տարի հիվանդության առաջընթացը գնահատելու և բուժման ապահովման համար (1C):

19. Երբ իրականացվում է ապրելակերպի կարգավորման աշխատանք ավելի հաճախակի այցերը, ավելի երկար ժամանակի շփումը բժշկական անձնակազմի հետ շախկապված են ավելի լավ արդյունքների հետ, քաշի իջեցման առումով,

հավելյալ քաշով և ճարպակալումով երեխաների համար և բացի այդ կարող են լավ արդյունք ունենալ հավելյալ քաշ ունեցող ՈԱԼՃՀ/ՈԱՍՀ NASH/NAFLD երեխաների շրջանում (1B):

20. Կրկնակի լյարդի բիոպսիայի անհրաժեշտությունը՝ ֆիբրոզի աստիճանը գնահատելու և բուժման հսկողության համար, կարող է քննարկվել լյարդի առաջին բիոպսիայից 2-3 տարի անց, հատկապես այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն նոր կամ հաստատուն ռիսկի գերծուններ, ինչպիսին են երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը, ստեատոհեպատիտի կամ ֆիբրոզ ախրոզման ժամանակ (2C):

Տոքսինների ազդեցությունը լյարդի վրա

Դեռահասությունը վարքագծային բարձր ռիսկային տարիք է ճիշտ ապրելակերպի զուգահեռ ձևավորման համար: Չնայած էպիդեմիոլոգիական տվյալների թեթև մինչև միջին աստիճանի ալկոհոլի օգտագործումը կարող է դրական ազդեցություն ունենալ ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ի[155] վրա, այնուամենայնիվ անչափահասների կողմից ալկոհոլի չարաշահումը արգելված է: Ալկոհոլամոլությունը մեծահասակների շրջանում ասոցացված է ֆիբրոզի առաջընթացի ռիսկի բարձրացման հետ[156]: Ալկոհոլամոլությունը տարածված է դեռահասների շրջանում, որը պոտենցիալ բացասական ազդեցություն ունի ՈԱԼՃՀ/NAFLD -ով ախտահարված հիվանդների հետ: Մեծահասակների վրա նմանատիպ ազդեցություն ունի ծխախոտը՝ ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի հյուսվածքաբանական փոփոխությունների ծանրության վրա[157]: 335 ամերիկացի երեխաների

շրջանում կատարված խաչաձև հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ պասիվ ծխելը ասոցացված է սոնոգրաֆիկ հայտնաբերված ստեատոհեպատիտի հաճախականության բարձրացման հետ: [158]

Խորհուրդներ

21. Բացի ապրելակերպի հետ կապված ստանդարտ խորհրդատվությունը, դեռահասներին անհրաժեշտ է տեղեկացնել ալկոհոլի պոտենցիալ ազդեցության մասին լյարդի ֆիբրոզի պրոգրեսիվման առումով (2B):

22. ՈԱԼՃՀ/NAFLD երեխաների ընտանիքները պետք է տեղեկացված լինեն պասիվ ծխելու բացասական ազդեցության վերաբերյալ և ՈԱԼՃՀ/NAFLD ունեցող դեռահասներին պետք է տեղեկացնել ծխելու վնասակարության մասին ՈԱԼՃՀ/NAFLD ընթացքի վրա և էլեկտրոնային նիկոտինի սարքերի օգտագործման հնարավորության մասին (1B):

Հեպատիտ A-ի և B-ի կանխարգելումը

Քրոնիկ լյարդային հիվանդությամբ երեխաները մահացության և հիվանդացության բարձր ռիսկի խմբում են հեպատիտ A կամ B-ի ինֆեկցման կամ վակցինացիայով կանխարգելվող հիվանդություններով վարակման դեպքում: Մինչդեռ մանկական պրակտիկայում ՈԱԼՃՀ/NAFLD-ի վերաբերյալ հետազոտությունները բավարար չեն, այլ քրոնիկ հիվանդություններով երեխաների մոտ հեպատիտ A-ի կրկնակի պատվաստումից հետո սեռոկոնվերտ են[159,160]: Կարմիր գիրքը ներկայումս առաջարկում է, որ լյարդային հիվանդություններով բոլոր երեխաները ստանան հեպատիտ A ի վակցինացիա[161]: Հեպատիտ B-ի վակցինացիան նորածինների շրջանում սկսվել է կատարվել 1991թ.-ից, այնպես որ ՈԱԼՃՀ/ NAFLD-ով երեխաների և դեռահասների մեծ մասը պատվաստված են: Նորածնային շրջանում հեպատիտ B-ով պատվաստված երեխաները հաճախ ունենում են հեպատիտ B-ի մակերեսային անտիգենի(anti-HBs)[162] ցածր մակարդակ: Չնայած դրան նրանք սովորաբար ունենում են կայուն իմուն հիշողություն, ըստ Սպրեդլինգի և ուրիշների[163], նրանցից ովքեր չունեն anti-HBs,82%-ը ունեն իմուն պաշտպանություն: Կարմիր գիրքը խորհուրդ է տալիս խուսափել պատվաստումից հետո anti-HBs-ի որոշումից, բացի հատուկ ռիսկի խմբի երեխաների:

Խորհուրդներ

23. **ՈԱԸԸՀ/NAFLD-ով երեխաները պետք է ռուտին պատվաստվեն հեպատիտ A-ի դիմաց (1B):**

24. **ՈԱԸԸՀ/NAFLD երեխաները նախքան հեպատիտ B պատվաստվելը պետք է ստուգվեն արդյոք մինչ այդ պատվաստում ստացել են թե ոչ**

Պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ դեղորայքի ընդունումը և հսկողությունը

ՈԱԸԸՀ-ով երեխաները հաճախ ընդունում են դեղորայք կապված այլ քրոնիկ հիվանդությունների և այլ վիճակների հետ, ինչպես օրինակ դիաբետ, ինֆեկցիաներ, հոգեկան հիվանդություններ, ADHD: Այդ օգտագործվող դեղորայքներից որոշները պոտենցիալ հեպատոտոքսիկ են և դրանց ընդունումը պահանջում է ինտենսիվ հսկողություն: Տարածված օրինակ է հանդիսանում Մեթֆորմինը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի դեպքում այն հիվանդների դեպքում, որոնք ունեն, և ՈԱԸԸՀ/NAFLD, և դիաբետ: Ներկայիս խորհուրդներում տրանսամինազները գնահատվում են մինչ Մեթֆորմինի ընդունումը և լյարդային էնզիմների ստուգում երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ախտորոշման ժամանակ: Սակայն չկան փաստացի բավարար տվյալներ, թե ինչ հաճախականությամբ պետք է իրականացվի լյարդային էնզիմների մոնիտորինգը բուժումը սկսելուց հետո:

Ատիպիկ հակափսիխոզեն դեղորայքը նույնպես կարող են առաջացնել արագ, ծանր քաշի ավելացում, սիրտանոթային և նյութափոխանակային խանգարումների առաջացման ռիսկի բարձրացում, ինչպես օրինակ լյարդային էնզիմների բարձրացումը մինչ այդ նորմալ քաշ ունեցող երեխաների մոտ: Այդ պատճառով լյարդային էնզիմները պետք է ստուգվեն հակափսիխոզեն դեղորայքային բուժումը սկսելուց առաջ և մոնիտորինգի ենթարկվեն բուժման ընթացքում:

Խորհուրդներ

25. Լյարդային Էնզիմների նախնական մակարդակը պետք է անպայման ստուգվի ՈԱԼՃՀ/NAFLD երեխաների շրջանում մինչև ցանկացած հեպատոտոքսիկ դեղորայքային բուժում սկսելը: Չկան բավարար մշակված ուղեցույցներ հսկողության ժամկետների և հաճախականության վերաբերյալ, այդ պատճառով հսկողությունը պետք է հիմնված լինի լյարդի ախտահարման ծանրության և դեղորայքի տոքսիկության աստիճանի վրա (1C):

26. Եթե քննարկվում է ՈԱԼՃՀ/NAFLD հիվանդին հեպատոտոքսիկ դեղորայքի նշանակումը, ապա կարող է անհրաժեշտություն լինել իրականացնել լյարդի բիոպսիա լյարդի հիվանդության ծանրությունը գնահատելու համար մինչև դեղորայքային բուժումը սկսելը (2C):

Կյանքի որակ

Քանի որ ՈԱԼՃՀ-ը քրոնիկ հիվանդություն է, այդ պատճառով պոտենցիալ հնարավոր է, որ կտուժի երեխաների ոչ միայն ֆիզիկական առողջությունը: ՈԱԼՃՀ-ով գեր երեխաների կյանքի որակը ավելի ցածր է համեմատած առանց ՈԱԼՃՀ գեր երեխաների[164]: Կողմանակի ազդեցությունները, ինչպիսին է օրինակ էմոցիանալ խանգարումը պայմանավորված լյարդի քրոնիկ հիվանդության առկայությամբ կարող է նույնպես նպաստող գործոն լինել:

Խորհուրդներ

27. Համապատասխան մասնագետները պետք է զգոն լինեն և ուշադրություն դարձնեն ՈԱԼՃՀ/NAFLD հիվանդ երեխաների հեքթեբանա-սոցիալական վիճակին, ցուցման առկայության դեպքում: Ապացուցողական ուժ-1, փաստացի տվյալներ - B

Գիտական հետազոտությունների պահանջները և եզրակացություն

Լյարդի մանկական հիվանդությունների շրջանում ՈԱԼՃՀ հայտնվելը կարևոր փոփոխություն էր: Ինչպիսիք կան նշանակալի խնդիրներ գիտելիքների և հետազոտությունների առումով: Այդ խնդիրներն են՝

1. Մանկական ՈԱԼՃՀ հիվանդության անամնեզի տարանջատումը և ռիսկի գործոնների հայտնաբերումը մանկական հասակում, որպեսզի կանխատեսել հիվանդության առաջընթացը, հետզարգացման հետ համեմատած և հայտնաբերել բարձր ռիսկին ենթարկվող այն անբերնպաստ հետևանքներն առողջության համար:

2. ՈԱԼՃՀ և ՈԱՍՀ-ի ոչ ինվազիվ մեթոդով հայտնաբերումը և ստեստոզի քանակական գնահատումը, բորբոքումը և լյարդաբջջային վնասումը և ֆիբրոզը: Երկայնակի հետազոտությունները՝ վիզուալիզացիայի և բիոքիմիական ցուցանիշները անհրաժեշտ են ավելի լավ գնահատելու համար նրանց դերը կլինիկակա պրակտիկայում:

3. Լավ մտածված կլինիկական փորձերը օպտիմալ բուժման մոտեցումների հայտնաբերման համար՝ հատուկ սննդաարգը, ֆիզիկական վարժությունների տիպը և տևողությունը, հեռանկարային բուժման փորձնական մեթոդների ստուգումը, ինչպես նաև նոր դեղորայքային բուժման մեթոդների և քաշը իջեցնող վիրահատական միջամտության դերը:

4. Տնտեսական առումով շահավետ մոտեցումները կրինինգի, ախտորոշման և հետագա երկարատև հսկողության, այցերի հաճախականության, լաբորատոր հետազոտությունների և լյարդի բիոպսիայի վերագնահատումը:

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ

Երեխաների Ոչալկոհոլային Ճարպային լյարդի Հիվանդության վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System)
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժաստատության պայմաններում ԽԿ պացիենտների համալիր ախտորոշման և վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցուցանիշները բազմապրոֆիլ մանկաբուժական կենտրոններում երեխաների Ոչալկոհոլային ճարպային լյարդի Հիվանդության վարման աուդիտի համար

1. Պացիենտների քանակ, որոնց մոտ ԱԼՏ-ի որոշումը օգտագործվել է որպես երեխաների ՈԱԼՉԿ ախտորոշման սկրինինգային թեստ
2. ՈԱԼՃԿ հիվանդ մանկահասակ պացիենտների քանակ, որոնց մոտ ԱԼՏ-ի մեկնաբանումը հիմնված է եղել ԱԼՏ նորմայի վերին սահմանի վրա (22 U/L աղջիկների մոտ և 26U/L տղաների համար) և ոչ թե նորմայի վերին սահմանների անհատական աժեքների վրա:
3. Պացիենտների քանակ, որոնց ԱԼՏ-ի կայուն բարձրացումը նորմայի վերին սահմանից 2 անգամ ավելի քան 3 ամիս տևողությամբ, գնահատվել է որպես ՈԱԼՃԿ-ի /NAFLD/ կամ այլ քրոնիկ հեպատիտի պատճառ:
4. Պացիենտների քանակ, որոնց ԱԼՏ> 80 U/L գնահատվել է որպես լյարդի ախտահարման բարձր հավանականություն:

5. ՈԱԼՃՀ հիվանդ մանկահասակ պացիենտների քանակ, որոնց մոտ կիրառվել է ՈւՁՀ, որպես սկրինինգային ախտորոշիչ մեթոդ /խորհուրդ չի տրվում ՈւՁՀ զգայունության և սպեպցիֆիկության ցածր աստիճանով/

6. ՈԱԼՃՀ հիվանդ մանկահասակ պացիենտների քանակ, որոնց մոտ ժխտվել է լյարդի քրոնիկ ախտահարումով պայմանավորված հնարավոր հիվանդությունները և ալտերնատիվ էթիոլոգիկան գործոնները, որոնց ժամանակ դիտվում է ԱԼՏ և/կամ լյարդային ստեատոզ:

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիամորության, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
- Ուղեցույցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդների անբավարար առկայությունը Հայաստանում
- բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և ՈԱԼՃՀ պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Գրականության ցանկ

1. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
3. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
4. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, Stutts JT, McClain CJ. Decreased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in black obese children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(4):426-9.
5. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388-93.
6. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2000;136(6):727-33.
7. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(3):496-500 e1.
8. Rehm JL, Connor EL, Wolfgram PM, Eickhoff JC, Reeder SB, Allen DB. Predicting hepatic steatosis in a racially and ethnically diverse cohort of adolescent girls. *J Pediatr*. 2014;165(2):319-25.e1.

9. Wiegand S, Keller KM, Robl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *International journal of obesity*. 2010;34(10):1468-74.
10. Malespin M, Slesman B, Lau A, Wong SS, Cotler SJ. Prevalence and correlates of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Chinese American children. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(4):345-9.
11. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, Pavone M, Devito R, Giorgio V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(1):66-76.
12. Sundaram SS, Sokol RJ, Capocelli KE, Pan Z, Sullivan JS, Robbins K, et al. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2014;164(4):699-706.e1.
13. Hudson OD, Nunez M, Shaibi GQ. Ethnicity and elevated liver transaminases among newly diagnosed children with type 2 diabetes. *BMC Pediatr*. 2012;12:174.
14. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology*. 2004;39(4):909-14.
15. Nakajima K, Hashimoto E, Kaneda H, Tokushige K, Shiratori K, Hizuka N, et al. Pediatric nonalcoholic steatohepatitis associated with hypopituitarism. *Journal of gastroenterology*. 2005;40(3):312-5.
16. Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(1):67-74.
17. HH AK, Henderson J, Vanhoesen K, Ghishan F, Bhattacharyya A. Nonalcoholic fatty liver disease in children: a single center experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):799-802.
18. Feldstein AE, Charatchoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB,

Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. 2009;58(11):1538-44.

19. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68.

20. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.

21. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of followup. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.

22. Holtermann AX, Guzman G, Fantuzzi G, Wang H, Aigner K, Browne A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity*. 2013;21(3):591-7.

23. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, Xanthakos SA, Behling C, Hallinan EK, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112569.

24. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-712.

25. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, Scheimann AO, Murray KF, Abrams SH, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials*. 2010;31(1):62-70.

26. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clinical chemistry*. 2012;58(5):854-68.

27. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1267-77.
28. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):765-73.
29. Lin SC, Heba E, Wolfson T, Ang B, Gamst A, Han A, et al. Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Quantification of Liver Fat Using a New Quantitative Ultrasound Technique. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1337-45.e6.
30. Murphy P, Hooker J, Ang B, Wolfson T, Gamst A, Bydder M, et al. Associations between histologic features of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and quantitative diffusion-weighted MRI measurements in adults. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(6):1629-38.
31. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;61(6):1887-95.
32. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *European radiology*. 2011;21(1):87-97.
33. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1585-92.
34. Leung DH, Williams K, Fraley JK, Klish WJ. Age- and ethnic-specific elevation of ALT among obese children at risk for nonalcoholic steatohepatitis (NASH): implications for screening. *Clinical pediatrics*. 2009;48(1):50-7.
35. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Bohte AE, Nederveen AJ, van Werven JR, Tamminga-Smeulders CL, et al. Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):583-90.
36. Walker RW, Sinatra F, Hartiala J, Weigensberg M, Spruijt-Metz D, Alderete TL, et al.

- Genetic and clinical markers of elevated liver fat content in overweight and obese Hispanic children. *Obesity*. 2013;21(12):E790-7.
37. Maffei C, Banzato C, Rigotti F, Nobili V, Valandro S, Manfredi R, et al. Biochemical parameters and anthropometry predict NAFLD in obese children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(6):590-3.
38. El-Koofy N, El-Karakasy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3120-3.
39. Lee MJ, Bagci P, Kong J, Vos MB, Sharma P, Kalb B, et al. Liver steatosis assessment: correlations among pathology, radiology, clinical data and automated image analysis software. *Pathol Res Pract*. 2013;209(6):371-9.
40. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015;274(2):416-25.
41. Vos MB. Is it time to advance pediatric NAFLD diagnosis to the magnetic resonance imaging era? *Hepatology*. 2015.
42. Ralli EP, Paley K, Rubin SH. THE LIVER LIPIDS AND THEIR DISTRIBUTION IN DISEASE. AN ANALYSIS OF 60 HUMAN LIVERS. *J Clin Invest*. 1941;20(4):413-7.
43. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Human pathology*. 2004;35(9):1070-82.
44. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
45. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Seminars in liver disease*. 2012;32(1):3-13.
46. Loomba R, Chalasani N. The Hierarchical Model of NAFLD: Prognostic Significance of Histologic Features in NASH. *Gastroenterology*. 2015;149(2):278-81.

47. Singh DK, Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Sarin SK. Independent predictors of steatohepatitis and fibrosis in Asian Indian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(7):1967-76.
48. Puri K, Nobili V, Melville K, Corte CD, Sartorelli MR, Lopez R, et al. Serum bilirubin level is inversely associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57(1):114-8.
49. Feldstein AE, Alkhoury N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1526-31.
50. 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):500-6.
51. Miele L, Forgiione A, La Torre G, Vero V, Cefalo C, Racco S, et al. Serum levels of hyaluronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2009;154(4):194-201.
52. Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(5):632-6.
53. Eng K, Lopez R, Liccardo D, Nobili V, Alkhoury N. A non-invasive prediction model for non-alcoholic steatohepatitis in paediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2014;46(11):1008-13.
54. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(7):1316-20.
55. Niwa H, Sasaki M, Haratake J, Kasai T, Katayanagi K, Kurumaya H, et al.

- Clinicopathological significance of antinuclear antibodies in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2007;37(11):923-31.
56. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011;53(3):810-20.
57. Govender P, Jonas MM, Alomari AI, Padua HM, Dillon BJ, Landrigan-Ossar MF, et al. Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(3):645-50.
58. Matos H, Noruegas MJ, Goncalves I, Sanches C. Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatr Radiol.* 2012;42(11):1322-5.
59. Scheimann AO, Barrios JM, Al-Tawil YS, Gray KM, Gilger MA. Percutaneous liver biopsy in children: impact of ultrasonography and spring-loaded biopsy needles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(5):536-9.
60. Westheim BH, Aagaes I, Ostensen AB, Sanengen T, Almaas R. Effect of operator experience and frequency of procedure performance on complication rate after ultrasound-guided percutaneous liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(5):638-43.
61. Harwood J, Bishop P, Liu H, Nowicki M. Safety of blind percutaneous liver biopsy in obese children: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(10):e253-5.
62. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2006;12(48):7821-5.
63. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2008;57(9):1283-7.
64. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD.

Hepatology. 2007;45(4):846-54.

65. Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, Liccardo D, Lopez R, Nobili V. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. PloS one. 2014;9(8):e104558.

66. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2011;9(2):150-5.

67. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med. 2009;7:21.

68. Kim E, Kang Y, Hahn S, Lee MJ, Park YN, Koh H. The efficacy of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for assessing hepatic fibrosis in childhood nonalcoholicsteatohepatitis for medical practice. Korean journal of pediatrics. 2013;56(1):19-25.

69. Flores-Calderon J, Moran-Villota S, Ramon-Garcia G, Gonzalez-Romano B, Bojorquez-Ramos Mdel C, Cerdan-Silva L, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liverdisease in a group of Mexican children. A multicenter study. Annals of hepatology.2012;11(3):364-8.

70. Kaneda H, Hashimoto E, Yatsuji S, Tokushige K, Shiratori K. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology and hepatology. 2006;21(9):1459-65.

71. Nobili V, Alisi A, Torre G, De Vito R, Pietrobattista A, Morino G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Translational research :the journal of laboratory and clinical medicine. 2010;156(4):229-34.

72. Lebensztejn DM, Wierzbicka A, Socha P, Pronicki M, Skiba E, Werpachowska I, et al. Cytokeratin-18 and hyaluronic acid levels predict liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. Acta biochimica Polonica. 2011;58(4):563-6.

73. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int.* 2013;33(1):79-85.
74. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2013;56(1):72-6.
75. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008;48(2):442-8.
76. Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD, Miles L, King EC, Balistreri WF, et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease. *The Journal of pediatrics.* 2014;164(1):186-8.
77. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2121-30.e1-2.
78. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.e10.
79. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
80. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2006;24(11-12):1553-61.
81. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice.

Hepatology. 2006;44(2):458-65.

82. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012;61(11):2787-95.

83. Gronbaek H, Lange A, Birkebaek NH, Holland-Fischer P, Solvig J, Horlyck A, et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):223-8.

84. Ramon-Krauel M, Salsberg SL, Ebbeling CB, Voss SD, Mulkern RV, Apura MM, et al. A low-glycemic-load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Childhood obesity*. 2013;9(3):252-60.

85. Jin R, Welsh JA, Le NA, Holzberg J, Sharma P, Martin DR, et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients*. 2014;6(8):3187-201.

86. Wang CL, Liang L, Fu JF, Zou CC, Hong F, Xue JZ, et al. Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol*. 2008;14(10):1598-602.

87. Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJ, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(11):1973-80.

88. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Effect of weight changes on serum transaminase activities in obese children. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition*. 1997;39(2):210-4.

89. Reinehr T, Schmidt C, Toschke AM, Andler W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(6):437-42.

90. Pozzato C, Verduci E, Scaglioni S, Radaelli G, Salvioni M, Rovere A, et al. Liver fat change in obese children after a 1-year nutrition-behavior intervention. *Journal of pediatric*

gastroenterology and nutrition. 2010;51(3):331-5.

91. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr.* 1994;125(2):239-41.

92. Campos RM, de Piano A, da Silva PL, Carnier J, Sanches PL, Corgosinho FC, et al. Therole of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents:effects of long-term interdisciplinary therapy. *Endocrine.* 2012;42(1):146-56.

93. Koot BG, van der Baan-Slootweg OH, Tamminga-Smeulders CL, Rijcken TH, Korevaar JC, van Aalderen WM, et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Archives of diseasein childhood.* 2011;96(7):669-74.

94. de Piano A, de Mello MT, Sanches Pde L, da Silva PL, Campos RM, Carnier J, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides innonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *European journal of gastroenterology &hepatology.* 2012;24(11):1313-24.

95. Tock L, Prado WL, Caranti DA, Cristofalo DM, Lederman H, Fisberg M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease decrease in obese adolescents after multidisciplinary therapy.*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(12):1241-5.

96. Vos MB, Weber MB, Welsh J, Khatoon F, Jones DP, Whittington PF, et al. Fructose and oxidized low-density lipoprotein in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *ArchPediatr Adolesc Med.* 2009;163(7):674-5.

97. DeVore S, Kohli R, Lake K, Nicholas L, Dietrich K, Balistreri WF, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):119-23.

98. Sylvetsky A. Action-oriented counseling attains weight stabilization and improves liver enzymes among overweight and obese children and adolescents. *Open Journal of Pediatrics.*2012;8.

99. Force USPST, Barton M. Screening for obesity in children and adolescents: US

- Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*. 2010;125(2):361-7.
100. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med*. 2012;367(15):1397-406.
101. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012;367(15):1407-16.
102. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Hall BJ, Brown T, Campbell KJ, Gao Y, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):Cd001871.
103. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):871-9.
104. Nadeau KJ, Ehlers LB, Zeitler PS, Love-Osborne K. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(1):5-13.
105. Freemark M. Liver dysfunction in paediatric obesity: a randomized, controlled trial of metformin. *Acta Paediatr*. 2007;96(9):1326-32.
106. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008;30(6):1168-76.
107. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr*. 2000;136(6):734-8.
108. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(1):48-55.
109. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al.

Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;48(1):119-28.

110. Akcam M, Boyaci A, Pirgon O, Kaya S, Uysal S, Dundar BN. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 2011;81(6):398-406.

111. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trialsequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013;8(9):e74558.

112. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:Cd007176.

113. Gerss J, Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality--inconsistent results of different meta-analytic approaches. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2009;55 Suppl:OI1111-20.

114. Black LJ, Jacoby P, She Ping-Delfos WC, Mori TA, Beilin LJ, Olynyk JK, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1215-22.

115. Hourigan SK, Abrams S, Yates K, Pfeifer K, Torbenson M, Murray K, et al. Relation between vitamin D status and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(3):396-404.

116. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, et al. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):547-53.

117. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr*.

2000;136(6):739-43.

118. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770-8.

119. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Rise P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(4):350-3.

120. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Yerian L, Hawkins C, Sargent R, et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(2):137-44.

121. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(11):1276-85.

122. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(6):740-3.

123. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med*. 2015.

124. Messiah SE, Lopez-Mitnik G, Winegar D, Sherif B, Arheart KL, Reichard KW, et al. Changes in weight and co-morbidities among adolescents undergoing bariatric surgery: 1-year results from the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(4):503-13.

125. Alqahtani AR, Elahmedi MO, Al Qahtani A. Co-morbidity resolution in morbidly obese

- children and adolescents undergoing sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(5):842-50.
126. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Nonalcoholicsteatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The American journal ofgastroenterology*. 2006;101(2):368-73.
127. Nobili V, Vajro P, Dezsófi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and withoutnonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal ofpediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(4):550-61.
128. Boza C, Viscido G, Salinas J, Crovari F, Funke R, Perez G. Laparoscopic sleeve gastrectomy in obese adolescents: results in 51 patients. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2012;8(2):133-7; discussion 7-9.
129. Holterman AX, Browne A, Tussing L, Gomez S, Phipps A, Browne N, et al. A prospective trial for laparoscopic adjustable gastric banding in morbidly obese adolescents: aninterim report of weight loss, metabolic and quality of life outcomes. *J Pediatr Surg*. 2010;45(1):74-8; discussion 8-9.
130. Holterman AX, Holterman M, Browne A, Henriques S, Guzman G, Fantuzzi G. Patterns of surgical weight loss and resolution of metabolic abnormalities in superobese bariatricadolescents. *J Pediatr Surg*. 2012;47(9):1633-9.
131. Jarvholm K, Olbers T, Marcus C, Marild S, Gronowitz E, Friberg P, et al. Short-term psychological outcomes in severely obese adolescents after bariatric surgery. *Obesity*. 2012;20(2):318-23.
132. Olbers T, Gronowitz E, Werling M, Marlid S, Flodmark CE, Peltonen M, et al. Two-yearoutcome of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity: resultsfrom a Swedish Nationwide Study (AMOS). *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(11):1388-95.
133. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver

disease and cardiovascular disease in the US population. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(6):646-50.

134. Wong VW, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60(12):1721-7.

135. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(10):1579-84.

136. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of theHoorn Study. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):391-6.

137. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51(2):595-602.

138. Nobili V, Alkhoury N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, Alisi A, et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatric research*. 2010;67(6):665-70.

139. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008;118(3):277-83.

140. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641-9.

141. Pacifico L, Anania C, Martino F, Cantisani V, Pascone R, Marcantonio A, et al. Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(5):1643-51.

142. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res*. 2008;63(4):423-7.

143. Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebri C, Fiorillo MT, Surace P, et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *American journal of epidemiology*. 2010;171(11):1195-202.
144. Gokce S, Atbinici Z, Aycan Z, Cinar HG, Zorlu P. The relationship between pediatric nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk factors and increased risk of atherosclerosis in obese children. *Pediatric cardiology*. 2013;34(2):308-15.
145. Nobili V, Alisi A, Della Corte C, Rise P, Galli C, Agostoni C, et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(11):1066-70.
146. Corey KE, Vuppalanchi R, Vos M, Kohli R, Molleston JP, Wilson L, et al. Improvement in liver histology is associated with reduction in dyslipidemia in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(3):360-7.
147. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128Suppl 5:S213-56.
148. Barlow SE, Expert C. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S164-92.
149. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):94-8.
150. Kim G, Giannini C, Pierpont B, Feldstein AE, Santoro N, Kursawe R, et al. Longitudinal effects of MRI-measured hepatic steatosis on biomarkers of glucose homeostasis and hepatic apoptosis in obese youth. *Diabetes Care*. 2013;36(1):130-6.
151. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, Lavine JE, Barlow SE, Xanthakos SA, et al. Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver

Disease. *JAMA Pediatr.* 2016:e161971.

152. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology.* 2009;49(6):1896-903.

153. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, Appel LJ, Hollis JF, Loria CM, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *Jama.* 2008;299(10):1139-48.

154. Dudekula A, Rachakonda V, Shaik B, Behari J. Weight loss in nonalcoholic Fatty liver disease patients in an ambulatory care setting is largely unsuccessful but correlates with frequency of clinic visits. *PloS one.* 2014;9(11):e111808.

155. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol.* 2012;57(2):384-91.

156. Ekstedt M, Franzen LE, Holmqvist M, Bendtsen P, Mathiesen UL, Bodemar G, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2009;44(3):366-74.

157. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research N. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology.* 2011;54(4):753-9.

158. Lin C, Rountree CB, Methratta S, LaRusso S, Kunselman AR, Spanier AJ. Secondhand tobacco exposure is associated with nonalcoholic fatty liver disease in children. *Environmental research.* 2014;132:264-8.

159. El-Karaksy HM, El-Hawary MI, El-Koofy NM, El-Sayed R, El-Raziky MA, Mansour SA, et al. Safety and efficacy of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2006;12(45):7337-40.

160. Majda-Stanislawski E, Bednarek M, Kuydowicz J. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *The Pediatric infectious disease journal.* 2004;23(6):571-4.

161. Diseases AAOPCol. Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015 2015.
162. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(1):68-75.
163. Spradling PR, Kamili S, Xing J, Drobeniuc J, Hu DJ, Middleman AB. Response to challenge dose among young adults vaccinated for hepatitis B as infants: importance of detectable residual antibody to hepatitis B surface antigen. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(5):529-33.
164. Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB, et al. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liverdisease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(3):396-406.

Հավելված 1.

Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման համակարգ (GRADE)

Խորհուրդների ուժը	Չափանիշներ
Ուժեղ [1]	Գործոնները, որոնք ազդում են խորհուրդների ուժի վրա, Ներառում են ապացույցների որակը և օգտագործվել է հիվանդների կողմից ներկայացված արդյունքներն ու ծախսերը
Թույլ [2]	Նախապատվության և արժեքների փոփոխականություն կամ ավելի շատ անորոշություն: Խորհուրդները կազմված են ավելի քիչ ճշգրտությամբ, ունեն բարձր արժեք կամ ռեսուրսների սպառում
Ապացույցների որակը	
Բարձր [A]	Հետագա հետազոտությունները դժվար թե փոխվեն կլինիկական ազդեցության վստահության գնահատումը
Չափավոր [B]	Հետագա հետազոտությունները կարող են փոխել կլինիկական ազդեցության վստահության գնահատումը
Ցածր [C]	Հետագա հետազոտությունները հավանաբար կփոխեն կլինիկական ազդեցության վստահության գնահատումը

.....

Նկար 1.-ի հավելված

ECON խմբի կողմից առաջարկված ալգորիթմն է: Հետագա հետազոտությունները ուղղված են փոխելու ալգորիթմը: Քայլերը նկարագրված ալգորիթմում պետք է վերծանվեն կլինիկական պրակտիկայում առանձին հիվանդների դեպքում:

Լրացուցիչ հետազոտություններ՝ լյարդի քրոնիկ հիվանդությունների համար, որոնք քննարկման ենթակա են

- **Սկրինինգ լաբորատոր թեստեր:** Արյան բիոքիմիական քննություն, ԱՍՏ, բիլիռուբին (ընդհանուր, կոնյուգացված), հիմնային ֆոսֆատազա, GGT, INR, ալբումին, ընդհանուր սպիտակուց, հեմոգլոբին A1c

- **Ինֆեկցիաների ժխտում** (օր. հեպատիտ A IgM, հեպատիտ B մակերեսային անտիգեն, հեպատիտ C

հակամարմին, այլ քրոնիկ ինֆեկցիաներ)

- **Էնդոկրին հիվանդությունների ժխտում** (TSH, ազատ T4)

- **ԱՄՏ-ի բարձրացման իմուն պատճառների ժխտում** (ընդհանուր IgA, ընդհանուր IgG և հյուսվածքային տրանսգլյուտամինազային հակամարմիններ, anti-nuclear antibody, anti-smooth muscle antibody, anti-liver kidney microsomal antibody)

- **ԱՄՏ-ի բարձրացման գենետիկ պատճառների ժխտում** (ceruloplasmin և/կամ 24 ժամվա մեզի մեջ պղինձ, լիզոսոմալ թթվային լիպազա, alpha-1 անտիտրիպսին ֆենոտիպ)

- **Վիզուալիզացիա:** Որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն՝ անատոմիական անոմալիաները ժխտելու համար և պորտալ հիպերտենզան գնահատելու հնարավորության համար, ՄՌՏ կամ սպեկտրոսկոպիա լյարդի ճարպային ախտահարումը ազնահատելու համար:

- **Լյարդի բիոպսիա** (հյուսվածքաբանություն, պղնձի գնահատում, ներկում միկրովասկուլյար ճարպի համար, ֆիբրոզի գնահատման համար)

Կարմիր դրոշներ լյարդի պրոգրեսիվող հիվանդության համար – Քրոնիկ թուլություն, ՍԱ արյունահոսություն, դեղնուկ, սպլենոմեգալիա, պինդ լյարդ շոշափման ժամանակ, մեծացած աջ բիլթ, թրոմբոցիտոպենիա, լեյկոցիտոպենիա, ուղղակի բիլիռուբինի բարձրացում, INR-ի բարձրացում, լյարդային էնզիմների երկարատև բարձրացման անամնեզ (> 2 տարի)

Աղյուսակ 4 Նախադիաբետ և դիաբետի բնորոշումը Ամերիկյան Դիաբետի Ասոցիացիայի կողմից

	HgbA1c*	Արագ գլյուկոզա**
Նախադիաբետ	5.7%–6.4%	100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L)
Դիաբետ	≥ 6.5%	≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)
	2-ժամ OGTTz***	Պատահական գլյուկոզա
Նախադիաբետ	140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L)	
Դիաբետ	≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

HgbA1c*-ստանդարտացված լաբորատոր թեստ էOGTT -oral glucose tolerance test-բերանացի գլյուկոզայի տոլերանտության թեստ

**-արագ նշանակում է վերջին 8 ժամվա ընթացքում ոչ կալորիական ընդունում

***-Թեստը պետք է իրականացվի համաձայն Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության ցուցումների

Նկար 2. Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությամբ (NAFLD) երեխաների բուժումը



Նկար 1.

