



Критерії прогресування стеатогепатозу у підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(6):366-373. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179244

Резюме. Актуальність. На сьогодні ожиріння у підлітків — актуальна проблема, обумовлена як поширеністю даної патології, насамперед у розвинених країнах, так і можливими наслідками у майбутньому, зокрема розвитком метаболічного синдрому. Раніше вважали, що метаболічний синдром діагностується у людей середнього та похилого віку, але сучасні дослідження свідчать про те, що ця патологія все частіше виявляється у підлітків, і ключовим органом патогенезу всіх метаболічних розладів є печінка. **Мета:** розробка критеріїв ранньої діагностики фіброгенезу при стеатогепатозі у підлітків з ожирінням. **Матеріали та методи.** Було обстежено 226 хворих на ожиріння віком 12–18 років. Для оцінки функціонального стану печінки використовували клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження. Критерієм інсулінорезистентності слугувала гомеостатична модель НОМА-IR (Homeostasis model assessment). Також методом імуноферментного аналізу визначали в сироватці крові рівні фібронектину, колагену IV типу, N-термінальних пропептидів колагену I типу, C-термінальних телопептидів колагену I типу. Для визначення критеріїв діагностики стеатогепатозу у підлітків була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда — Генкіна. **Результати.** Отримані результати основних досліджень (лабораторних та інструментальних) демонструють наявність порушень функціонального стану печінки у підлітків з ожирінням, що проявляються у формі стеатогепатозу. Виявлені порушення ліпідного спектра крові атерогенного характеру, наявність інсулінорезистентності, абдомінальний тип ожиріння дозволили визначити групи ризику щодо розвитку метаболічного синдрому серед цих підлітків. Вивчено діагностичне значення біохімічних маркерів фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки. Розроблені критерії прогресування стеатогепатозу у підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому підтвердили діагностичну значущість і надійність, що сприятиме своєчасному лікуванню і профілактиці ускладнень. **Висновки.** У перспективі використання розробленого алгоритму дасть можливість підвищити ефективність ранньої діагностики жирової хвороби печінки та вдосконалити лікувально-профілактичні заходи. **Ключові слова:** підлітки; стеатогепатоз; метаболічний синдром; методи діагностики

Вступ

Нині захворювання на ожиріння у дітей постає важливою медико-соціальною проблемою з огляду на прогресуюче зростання його поширеності, наявність значного спектра коморбідних порушень [1–3], ризиків формування метаболічного синдрому (МС), основними критеріями якого у дитячому віці є абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія, підвищення артеріального тиску (IDF, 2007) [4–6]. Встановлено, що зі збільшенням ступеня ожиріння зростає ризик формування стеатозу печінки, що є по-

чатковою стадією неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яку вважають «печінковим» симптомом МС [7, 8]. Формування як МС, так і НАЖХП тісно пов'язано з наявністю інсулінорезистентності [9, 10]. Резистентність рецепторного апарату клітини до дії інсуліну вважається пусковим механізмом подальших метаболічних розладів у багатьох органах і системах організму. На сьогодні золотим стандартом діагностики НАЖХП залишається біопсія печінки, використання якої значно обмежено у педіатричній практиці [11, 12]. Тому останніми роками значно загострився інтерес

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Бузницька Олена Вікторівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії Харківської медичної академії післядипломної освіти, доцент кафедри педіатрії 2 ХНУ ім. В.Н. Каразіна, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61000, Україна; e-mail: missbuznelena@gmail.com; ebuznickaa@ukr.net; контактний тел.: +38 (066) 95 90 699.

For correspondence: Olena Buznytska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, V.N. Karazin Kharkiv National University, Amosova st., 58, Kharkiv, 61000, Ukraine; e-mail: missbuznelena@gmail.com; ebuznickaa@ukr.net; phone: +38 (066) 95 90 699.

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

до пошуку неінвазивних біохімічних маркерів фіброгенезу печінки, через те, що цей процес призводить до прогресування НАЖХП [13, 14]. Визначення таких біохімічних показників сприяло б ранній діагностиці початкових етапів формування, моніторингу перебігу, прогресування захворювання та розробці критеріїв його ранньої діагностики [15, 16].

Мета роботи: визначити критерії ранньої діагностики фіброгенезу при стеатогепатозі у підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому.

Матеріали та методи

На базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» було обстежено 226 хворих на ожиріння віком 12–18 років: 129 юнаків — $57,08 \pm 3,29\%$, 97 дівчат — $42,92 \pm 3,29\%$. Верифікація патології здійснювалась згідно з «Протоколами надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння» (наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р.). Контрольну групу становили 30 здорових дітей аналогічного віку. Об'єктивне дослідження включало антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), абсолютні значення та стандартні відхилення якого інтерпретували за таблицями (≥ 95 -й перцентиль для даного віку та статі), рекомендованими ВООЗ. Тип жировідкладення аналізували за допомогою відношення окружності талії до зросту (ОТ/зріст) (у разі перевищення значення 0,5 діагностується абдомінальний його тип); окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС), за яким абдомінальний тип ожиріння у підлітків діагностувався при його значенні $\geq 0,9$ для юнаків, $\geq 0,8$ для дівчат. Для оцінки функціонального стану печінки у дітей використовували клінічні, біохімічні (загальний білірубін та його фракції, рівні АСТ, АЛТ, лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну, протромбінового індексу (ПІ), ліпідограма уніфікованими методами відповідно до рекомендацій IFCC на напівавтоматичному фотометрі Cormay Multi за допомогою стандартних наборів Cormay та інструментальні (УЗД за допомогою апарата SLE-101 PC (Medelcom), реогепаатографія на апараті «РГ-03-11») методи дослідження. Критерієм ІР слугувала гомеостатична модель НОМА-ІР. Результат $\geq 3,5$ од. свідчить про наявність ІР (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance, Matthews D.R., 1985).

Методом імуноферментного аналізу як можливі лабораторні предиктори фіброгенезу в сироватці крові хворих були визначені маркери метаболізму екстрацелюлярного матриксу печінки (фібронектин, «Биохиммак» (РФ), колаген ІV типу, Argutus Medical (Японія), N-термінальні пропептиди колагену І типу (N-ТПК І типу), Biomedica (Австрія) та фібролізу — C-термінальні телопептиди колагену І типу (C-ТТК І типу), Immunodiagnostic Systems Ltd (Велика Британія)). Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилась на ІВМ-Pentium III з використанням пакетів прикладних програм Stadia-6 (серійний номер ліцензійного паспорта 1218 від 24.05.2000 р., версія Prof), Microsoft Access, Excel. Дані наведені у вигляді питомої ваги окремих показників, середніх арифметичних значень (М) із помилкою середнього (m).

Для оцінки вірогідності відмінностей використовувались параметричні (t-критерій Стьюдента (p) та непараметричні методи (Вілкоксона — Манна — Уїтні). Для визначення алгоритму діагностики стеатогепатозу було застосовано неоднорідну послідовну процедуру Вальда — Генкіна. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався за 0,05. Етичні норми на всіх етапах обстеження були дотримані. Пацієнтам та їх батькам була надана інформація про методи та обсяг досліджень, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Результати та обговорення

Комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження дозволило розподілити хворих на 2 групи: 1-ша — з основними ознаками МС (наявність ІР, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемія), 2-га — хворі на ожиріння з відсутністю ІР, граничними змінами у ліпідограмі. За рівнем індексу НОМА-ІР у 113 ($50,00 \pm 3,33\%$) хворих була виявлена інсулінорезистентність. У цих хворих при визначенні ІМТ його значення були статистично значуще вищими, ніж у осіб без ІР ($36,25 \pm 4,45$ кг/м² та $28,00 \pm 3,73$ кг/м² відповідно; $p < 0,01$). Група підлітків з ІР характеризувалась статистично значуще більшими показниками відношення ОТ/зріст порівняно з пацієнтами без ІР ($0,69 \pm 0,07$ од. та $0,59 \pm 0,04$ од. відповідно; $p < 0,05$). Параметри відношення ОТ/ОС у підлітків з ожирінням також свідчили на користь абдомінального типу ожиріння, але статистично значуще не відрізнялись по групах залежно від наявності ІР. Отже, показник ОТ/зріст виявився більш чутливим щодо встановлення типу розподілу жирової тканини, що збігається з даними світової літератури [17]. Тобто у половини обстежених хворих було виявлено МС за основними критеріями.

Більше ніж у половини обстежених відзначались скарги на біль в животі, статистично значуще частіше у групі хворих із МС (табл. 1).

При об'єктивному огляді збільшення розмірів печінки було встановлено у $37,8 \pm 3,2\%$ підлітків з ожирінням, що частіше реєструвалось у осіб із МС ($50,4 \pm 4,7\%$) проти осіб без МС ($24,8 \pm 4,0\%$) при $p < 0,001$.

Результати дослідження рівнів загального білірубіну, ферментів та показників білкового обміну печінки в усіх підлітків знаходились у межах вікової норми та не мали вірогідної відмінності залежно від наявності МС (табл. 2).

Характеристика показників ліпідограма хворих на ожиріння показала (табл. 3), що в обстежених відзначались ознаки атерогенної дисліпідемії, які проявлялися у вигляді підвищення рівнів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнта атерогенності (КА), тенденцій до підвищення вмісту тригліцеридів (ТГ) та тенденцій до зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), більш виражені серед обстежених із МС ($p < 0,05$), що і було одним із критеріїв розподілу хворих на групи. За результатами Helsinki Heart Study [18], зазначені зміни незалежно асоціюються з висо-

ким проатерогенним потенціалом, тому відсутність високих значень загального холестерину (ЗХ) у обстеженого контингенту не може бути маркером «атерогенної безпеки».

Водночас вираженість відхилень у ліпідогамі, встановлених у підлітків, була значно нижчою за типові порушення ліпідного обміну у дорослих з ожирінням. Таким чином, всі підлітки з ожирінням демонстрували ознаки помірної дисліпідемії, більш вираженої в обстежених із МС.

За даними УЗД встановлено збільшення розмірів печінки у $38,0 \pm 4,0$ % хворих, статистично значуще частіше в осіб з МС — $49,4 \pm 5,4$ % на відміну від осіб без МС — $23,5 \pm 5,1$ % ($p < 0,01$). Підвищення ехогенності печінки також переважало в обстежених із МС — $24,7 \pm 4,6$ %, ніж у хворих без МС — $13,2 \pm 4,1$ % ($p < 0,01$), що свідчило про несприятливу динаміку патологічних змін печінки на тлі ІР. Ущільнення судин печінки спостерігалось практично з однаковою частотою у групах порівняння — $36,5 \pm 5,2$ % та $33,8 \pm 5,7$ % відповідно ($p > 0,05$).

За даними реогепаатографії, нормальне кровонаповнення судин печінки відзначали у $25,0 \pm 12,5$ % хворих незалежно від наявності МС. Зниження кровонаповнення — у $41,7 \pm 14,2$ % також реєстрували з однаковою частотою в обох групах. Утруднення венозного відтоку спостерігалось переважно в осіб без МС — $25,0 \pm 12,5$ %. Комбінацію зниження кровонаповнен-

ня та утруднення венозного відтоку було виявлено у $25,0 \pm 12,5$ % хворих незалежно від наявності МС ($p > 0,05$). Оцінка гемодинаміки печінки за допомогою реогепаатографії дозволяє виявляти ранні ознаки порушення у системі кровообігу печінки, які можуть вказувати на початкові патологічні зміни в органі.

Під час дослідження біохімічних маркерів фіброгенезу печінки у дітей (табл. 4) виявлено вірогідне підвищення рівнів колагену ІV типу та фібронектину у підлітків з ожирінням на відміну від дітей групи контролю ($p < 0,05$). Показники фібронектину крові вірогідно відрізнялися по групах залежно від наявності МС ($p < 0,05$), внаслідок чого було зроблене припущення про те, що у підлітків з наявністю ІР процеси фіброзування у печінці відбуваються більш інтенсивно, ніж у осіб без ІР.

Як діагностичні критерії двох фізіологічно протидіючих процесів — фіброгенезу і фібролізу — визначали рівні N-термінальних пропептидів колагену І типу та C-термінальних телопептидів колагену І типу відповідно з подальшою оцінкою переваги одного з них (табл. 5).

Отримані результати рівнів N-ТПК І типу сироватки крові свідчили про вірогідне перевищення референтних значень у всіх підлітків з ожирінням на відміну від дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Варто зазначити, що у підлітків з МС рівні N-ТПК І типу були статистично значуще вищими, ніж у групі обстежених без МС

Таблиця 1. Скарги на біль в животі у підлітків з ожирінням (%)

Ділянка живота	МС+ (n = 113)	МС- (n = 113)	Загалом (n = 226)	Статистична значущість, p
Епігастральна	$55,8 \pm 4,6$	$45,1 \pm 4,7$	$50,4 \pm 3,3$	$> 0,05$
Праве підребер'я	$62,8 \pm 4,5$	$18,6 \pm 3,6$	$40,7 \pm 3,2$	$< 0,001$
Пілородуоденальна	$61,1 \pm 4,6$	$32,7 \pm 4,4$	$46,9 \pm 3,3$	$< 0,001$
Ліве підребер'я	$29,2 \pm 4,3$	$9,7 \pm 2,8$	$19,5 \pm 2,6$	$< 0,001$
Пов'язані з прийомом їжі	$72,6 \pm 4,2$	$50,4 \pm 4,7$	$61,5 \pm 3,2$	$< 0,001$

Таблиця 2. Показники біохімічного аналізу крові у підлітків з ожирінням (M \pm σ)

Групи хворих	Білірубін, мкмоль/л	АЛТ, Од/л	АСТ, Од/л	ЛФ, Од/л	Альбумін, г/л	ПІ, %
Нормативні показники	До 20,5	Чол. — до 42 Жін. — до 32	Чол. — до 37 Жін. — до 31	98–245	38–51	95–105
МС+	$14,20 \pm 0,31$	$18,58 \pm 0,95$	$17,43 \pm 0,61$	$134,85 \pm 7,33$	$44,41 \pm 0,66$	$96,00 \pm 1,36$
МС-	$14,01 \pm 0,31$	$16,80 \pm 0,59$	$16,24 \pm 0,56$	$126,45 \pm 6,35$	$44,30 \pm 0,69$	$95,27 \pm 0,97$
Статистична значущість між групами, p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таблиця 3. Ліпідний спектр крові у підлітків з ожирінням (M \pm σ)

Групи хворих	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	КА, ум.од.
Нормативні показники	3,1–5,2	0,4–1,3	1,05–2,2	1,9–3,3	0,1–0,38	$< 2,5$
МС+	$4,12 \pm 0,08$	$1,28 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,03$	$3,67 \pm 0,12$	$0,58 \pm 0,03$	$3,18 \pm 0,18$
МС-	$4,17 \pm 0,08$	$0,90 \pm 0,07$	$1,11 \pm 0,03$	$3,50 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,03$	$3,01 \pm 0,16$
Статистична значущість між групами, p	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

($p < 0,05$). Тобто можна припускати, що початкові етапи фіброгенезу печінки у підлітків, хворих на ожиріння, більш помітні на тлі ІР.

Згідно з отриманими даними, рівні С-ТТК I типу у хворих основної групи були в межах референтних норм та статистично значуще не відрізнялись від таких у групі контролю ($p > 0,05$). Вірогідної різниці між обстеженими з МС та без нього встановлено не було ($p > 0,05$).

При індивідуальному аналізі зазначених показників у хворих на ожиріння були встановлені максимальні рівні для колагену IV типу: 232,11 мкг/л у підлітків із МС; 198,11 мкг/л — без МС та фібронектину: 253,2 мкг/мл у обстежених із МС; 200,0 мкг/мл — без МС. Варто зазначити, що у цих хворих, за даними УЗД печінки, були виявлені найбільш виражені зміни: значне збільшення печінки, підвищення ехогенності паренхіми, ущільнення стінок судин, що свідчить про несприятливу динаміку захворювання ($r = +0,4$; $p < 0,05$).

Отже, на підставі вивчення всіх біомаркерів фіброгенезу у 46,4 \pm 3,5 % підлітків з ожирінням були виявлені початкові етапи формування фіброзу печінки. В осіб з МС — удвічі частіше (68,85 \pm 5,90 %), ніж у підлітків

без МС (31,15 \pm 5,90 %) при $p < 0,001$, що підтверджує патогенетичну роль інсулінорезистентності у прогресуванні жирової хвороби печінки. Тобто, за даними визначення біомаркерів, прогресування захворювання шляхом фіброзування було встановлено майже у половини хворих, яке без адекватного терапевтичного втручання з плином часу прогресуватиме.

Також було проведено порівняння середніх рівнів біомаркерів фіброгенезу з даними УЗД (табл. 6). Було сформовано дві групи залежно від даних УЗД: 1-ша — підлітки зі встановленим збільшенням розмірів печінки та підвищенням ехогенності; 2-га — підлітки, в яких показники розмірів печінки та ехогенності були у межах норми. Поведений аналіз результатів виявив вірогідне підвищення середніх рівнів біохімічних показників фіброгенезу печінки в групі обстежених з ультразвуковими ознаками стеатогепатозу порівняно з хворими без зазначених ознак ($p < 0,05$). Це підтверджує діагностичну значущість та інформативність біомаркерів щодо оцінки прогресування захворювання, оскільки в обстежених без ультразвукових ознак стеатогепатозу реєструвались також підвищені рівні біо-

Таблиця 4. Показники колагену IV типу та фібронектину у підлітків з ожирінням (M \pm σ)

Групи хворих	Колаген IV типу, мкг/л	Фібронектин, мкг/мл
МС+	107,61 \pm 7,04	115,86 \pm 7,20*
МС–	103,76 \pm 8,31	93,00 \pm 6,31
Група контролю	85,91 \pm 2,38	78,36 \pm 2,12
Статистична значущість з групою контролю, p	< 0,05	< 0,05

Примітка: * — вірогідність відмінностей між групами з МС та без нього ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Показники N-термінальних пропептидів (пмоль/л) та C-термінальних телопептидів колагену I типу (нг/мл) у підлітків з ожирінням (M \pm σ)

Групи хворих	N-ТПК I типу	C-ТПК I типу
МС+	8,32 \pm 0,71*	1,68 \pm 0,18
МС–	6,11 \pm 0,65	1,61 \pm 0,18
Група контролю	4,33 \pm 0,13	1,75 \pm 0,30
Статистична значущість з групою контролю, p	< 0,05	> 0,05

Примітка: * — вірогідність відмінностей між групами з МС та без нього ($p < 0,05$).

Таблиця 6. Рівні біохімічних показників фіброгенезу печінки у підлітків з ожирінням залежно від даних УЗД (M \pm σ)

Групи хворих	Колаген IV типу, мкг/л	Фібронектин, мкг/мл	N-ТПК I типу, пмоль/л	C-ТПК I типу, нг/мл
1-ша — з ознаками стеатогепатозу за даними УЗД	122,55 \pm 7,02*	120,88 \pm 6,90*	8,42 \pm 0,71*	1,40 \pm 0,12
2-га — без ознак стеатогепатозу за даними УЗД	83,73 \pm 7,04	96,11 \pm 6,31*	6,39 \pm 0,70*	1,49 \pm 0,14
Група контролю	85,91 \pm 2,38	78,36 \pm 2,12	4,33 \pm 0,13	1,75 \pm 0,30
Статистична значущість між групами, p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Примітка: * — вірогідність відмінностей із групою контролю ($p < 0,05$).

маркерів (фібрoneктин, N-ТПК I типу) на відміну від групи контролю ($p < 0,05$).

Клініко-лабораторні й інструментальні параметри обстеження хворих виявили достатню діагностичну значущість. Наведені результати свідчать про необхідність пошуку методів розпізнавання та систематизації порушень функціонального стану печінки при ожирінні у підлітковому віці. Для досягнення цієї мети була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда — Генкіна, що оцінюється як непараметрична,

відносно проста і близька до мислення лікаря у своїй логічній основі. Це надало можливість формування узагальненого діагностичного алгоритму (табл. 7).

Діагноз стеатогепатозу за допомогою розробленого алгоритму встановлюють шляхом алгебраїчної сумачії діагностичних коефіцієнтів (ДК) до моменту досягнення діагностичного порогу, який для 95% рівня надійності становить: $\sum ДК \geq 13,0$. Якщо поряд із сумою ДК знак «+» — у підлітка діагностують стеатогепатоз, а якщо знак «-», то заперечують його. У разі, якщо після

Таблиця 7. Алгоритм діагностики прогресування стеатогепатозу у підлітків з ожирінням

Показник	Градація показника	ДК	I
1	2	3	4
Збільшення печінки, в т.ч. УЗД	Є Немає	+11,1 -4,0	4,53
Ехогенність печінки	Норма Підвищена	-3,2 +10,8	3,64
Колаген IV типу	$\leq 90,0$ 90,1–130,0 $\geq 130,1$	-4,3 +1,8 +9,6	2,66
Фібрoneктин, мкг/мл	$\leq 120,0$ $\geq 120,1$	+6,0 -4,0	2,50
ІМТ, кг/м ²	$\leq 30,5$ 30,6–35,0 $\geq 35,1$	-5,2 +4,1 +10,4	1,94
ЛПДНЩ, ммоль/л	$\leq 0,40$ 0,41–0,80 $\geq 0,81$	-2,8 +0,6 +11,1	1,77
N-термінальні пропептиди колагену I типу, пмоль/л	$\leq 6,0$ 6,01–8,0 8,01–9,0 $\geq 9,01$	0 -4,0 0 +7,0	1,56
ТГ, ммоль/л	$\leq 1,0$ $\geq 1,01$	-3,0 +4,0	1,30
Скарги на болі у правому підребер'ї	Є Немає	+3,8 -2,9	1,20
Імунореактивний інсулін, мкМО/мл	$\leq 10,0$ 10,1–25,0 $\geq 25,1$	-5,2 -1,0 +4,8	1,09
Реогепатографія	Норма Зниження кровонаповнення Утруднення венозного відтоку	-6,0 +2,3 0	1,02
ЛПВЩ, ммоль/л	$\leq 0,80$ 0,81–1,00 $\geq 1,01$	+7,1 -1,0 -1,1	0,86
Збільшення печінки при пальпації	Є Немає	-1,8 +4,0	0,79
Індекс НОМА, од.	$\leq 4,0$ 4,1–5,0 $\geq 5,1$	-2,0 0 +3,8	0,75
β -ЛП, г/л	$\leq 7,0$ $\geq 7,1$	-2,3 +2,3	0,68
ЛПНЩ, ммоль/л	$\leq 3,0$ 3,1–3,5 3,51–4,0 $\geq 4,1$	-3,4 0 +1,1 +2,8	0,67

Закінчення табл. 7

1	2	3	4
Судини печінки (УЗД)	Норма Ущільнення Звуження або не візуалізуються	-1,8 +1,8 +7,0	0,61
Тип ожиріння	Абдомінальний Гіноїдний Змішаний	+2,0 -1,8 -2,3	0,51
Загальний білірубін, мкмоль/л	≤ 13,0 13,1–15,0 15,1–19,0 ≥ 19,1	+2,3 -1,2 0 -4,8	0,50
АСТ, Од/л	≤ 15 16–19 ≥ 20	0 -2,6 +1,8	0,38

Примітки: висока діагностична інформативність ($I \geq 1,0$); помірна діагностична інформативність ($1,0 > I \geq 0,50$); низька діагностична інформативність ($0,5 > I \geq 0,25$); знак «+» свідчить на користь стеатогепатозу, а знак «-» вказує на його відсутність.

сумації ДК усіх ознак діагностичний поріг не досягається — діагноз невизначений. Результати апробації показали високу надійність розробленого діагностичного алгоритму, діагностична чутливість якого при 95,0% рівні надійності становить 97,9 %, а специфічність — 88,6 %.

Наведені результати свідчать про необхідність використання неінвазивних методів діагностики та прогресування стеатогепатозу для своєчасного лікування і профілактики ускладнень. Отримані результати не суперечать сучасним даним і підтверджують доцільність використання неінвазивних методів діагностики стеатогепатозу в педіатричній практиці [19]. Перевагою використання цих методів є поліпшення ранньої діагностики, а також динамічного спостереження, профілактики прогресування й ускладнень. Хоча біопсія печінки є найбільш точним методом діагностики захворювань печінки, але цей метод є інвазивним, дорогим, має ризик ускладнень тощо. Перевагою біохімічних методів є неінвазивність, інформативність, безпечність, відсутність ускладнень, що дуже важливо в педіатричній практиці. Зазначені сучасні методи діагностики активно досліджуються науковцями, деякі показники фіброзу печінки статистично значуще корелюють з даним еластографії, хоча інформативність останньої обмежена у хворих на ожиріння [20, 21].

Висновки

1. За даними комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження, ранні ознаки стеатогепатозу були виявлені у 46,4 ± 3,5 % підлітків з ожирінням.

2. Встановлено, що пацієнти з ожирінням та метаболічним синдромом демонстрували статистично значуще вищі значення ІМТ, ступінь абдомінального ожиріння, кількість скарг з боку шлунково-кишкового тракту, ступінь порушень ліпідного обміну, частоту та тяжкість змін печінки за даними УЗД, ніж підлітки без МС ($p < 0,01$), що підтверджує патогенетичну роль ІР

у прогресуванні ожиріння, стеатогепатозу та розвитку метаболічного синдрому.

3. За допомогою біохімічних маркерів у 46,4 ± 3,5 % підлітків з ожирінням були виявлені початкові етапи фіброгенезу печінки, причому в осіб з МС удвічі частіше — 68,85 ± 5,90 %, ніж у підлітків без МС — 31,15 ± 5,90 % ($p < 0,001$). Доказом того є вірогідне підвищення рівнів колагену IV типу та фібронектину на відміну від дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Встановлені зміни вмісту N-термінальних пропептидів та C-термінальних телопептидів колагену I типу свідчать про переважання процесів фіброгенезу над процесами фібролізису задовго до клінічної маніфестації та підтвердження доступними методами діагностики.

4. Відзначено, що середні рівні колагену IV типу, фібронектину, N-термінальних пропептидів були статистично значуще вищими в обстежених з ультразвуковими ознаками стеатогепатозу на відміну від осіб, у яких розміри печінки та ехогенність не виходили за межі норми ($p < 0,05$). Поряд із цим підлітки без ознак стеатогепатозу за даними УЗД мали підвищені показники фібронектину та N-термінальних пропептидів порівняно з обстеженими з групи контролю ($p < 0,05$). Це може свідчити про початкові зміни з боку печінки у хворих із цієї групи.

5. На підставі результатів дослідження був розроблений алгоритм діагностики прогресування стеатогепатозу у підлітків з ожирінням та ознаками метаболічного синдрому, який можна рекомендувати для клінічного використання, що сприятиме вдосконаленню ранньої діагностики зі своєчасним призначенням патогенетичної терапії та профілактики ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів. Основні клініко-лабораторні та інструментальні дослідження були проведені в умовах ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН»; визначення рівнів показників фіброзу печінки проводилось в умовах Центральної науково-до-

слідної лабораторії при Харківській медичній академії післядипломної освіти.

Особистий внесок авторів у підготовку статті: Страшок Л.А., Бузницька О.В. — концепція та дизайн дослідження, аналіз та узагальнення результатів, написання статті; Бузницька О.В. — проведення експериментальної частини дослідження, збір і статистична обробка матеріалу, оформлення до друку.

References

- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015 Jan;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Stepanov YuM, Abaturov OYe, Zavgorodnya NYu, Skirda IYu. Non-alcoholic fatty liver disease in children: a modern perspective on diagnosis and treatment (I part). *Gastroenterologia*. 2015;(56):99-107. doi: 10.22141/2308-2097.2.56.2015.81504.
- Gromnatska N, Cherkas A, Lemishko B, Kulya O. The pattern of metabolic syndrome in children with abdominal obesity. *Georgian Med News*. 2019 Apr;(289):68-72.
- Dania Al-Hamad, V. Raman. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2017 Oct;6(4):397-407. doi: 10.21037/tp.2017.10.02.
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 4;10:342. doi: 10.3389/fendo.2019.00342.
- Kawada T. Socioeconomic status and childhood metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2019 May 15;283:189. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.106.
- Della Corte C, Alisi A, Saccari A, De Vito R, Vania A, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver in children and adolescents: an overview. *J Adolesc Health*. 2012 Oct;51(4):305-12. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.01.010.
- Stepanov YuM, Abaturov OYe, Zavgorodnya NYu, Skirda IYu. Non-alcoholic fatty liver disease in children: a modern perspective on diagnosis and treatment (II part) *Gastroenterologia*. 2015;(57):122-131. doi: 10.22141/2308-2097.3.57.2015.81535.
- Ivashkin VT. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 32 p.
- Spreghini N, Cianfarani S, Spreghini MR, et al. Oral glucose effectiveness and metabolic risk in obese children and adolescents. *Acta Diabetol*. 2019 Aug;56(8):955-962. doi: 10.1007/s00592-019-01303-y.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, 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. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):811-26. doi: 10.1038/ajg.2012.128.
- Naim A, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1087-95. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.013.
- Troisi J, Belmonte F, Bisogno A, et al. Salivary markers of hepato-metabolic comorbidities in pediatric obesity. *Dig Liver Dis*. 2019 Apr;51(4):516-523. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.009.
- Jayakumar S, Harrison S, Loomba R. Noninvasive Markers of Fibrosis and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep*. 2016 Jun;15(2):86-95. doi: 10.1007/s11901-016-0296-8.
- Fang Y, Ma Y, Mo D, et al. Methodology of an exercise intervention program using social incentives and gamification for obese children. *BMC Public Health*. 2019 Jun 3;19(1):686. doi: 10.1186/s12889-019-6992-x.
- Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018 Feb;79:64-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
- Barclay L, Desiree L. Waist-to-height ratio may predict cardiometabolic risk in normal-weight children CME. *BMC Pediatr*. 2010;10:73-78.
- Heinonen OP, Huttunen JK, Manninen V, et al. The Helsinki Heart Study: coronary heart disease incidence during an extended follow-up. *J Intern Med*. 1994 Jan;235(1):41-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb01030.x.
- Papagianni M, Sofogianni A, Tziomalos K. Non-invasive methods for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015 Apr 8;7(4):638-48. doi: 10.4254/wjh.v7.i4.638.
- Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018 Jul;68(1):349-360. doi: 10.1002/hep.29721.
- Seo SH, Shim YS. Association of Sleep Duration with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Sci Rep*. 2019 Jul 1;9(1):9463. doi: 10.1038/s41598-019-45951-0.

Отримано/Received 02.08.2019

Рецензовано/Revised 16.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 16.09.2019 ■

Information about authors

Larysa Strashok, MD, Professor, Department of Adolescent Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Pediatrics 1, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9683-4776>

Olena Buznytska, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, V.N. Karazin Kharkiv National University, Amosova st., 58, Kharkiv, 61000, Ukraine; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6293-1933>

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education and V.N. Karazin Kharkiv National University. The research funding institution is the MH of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Страшок Л.А.^{1,2}, Бузницька Е.В.^{1,2}

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Критерии прогрессирования стеатогепатоза у подростков с ожирением и признаками метаболического синдрома

Резюме. Актуальность. На сегодняшний день ожирение у подростков — актуальная проблема, обусловленная как распространенностью данной патологии, прежде всего в развитых странах, так и возможными последствиями в будущем, в частности развитием метаболического синдрома. Считалось, что метаболический синдром диагностируется у людей

среднего и пожилого возраста, но современные исследования свидетельствуют о том, что эта патология все чаще проявляется у подростков, и ключевым органом патогенеза всех метаболических расстройств является печень. **Цель:** создание критериев ранней диагностики фиброгенеза при стеатогепатозе у подростков с ожирением. **Материалы и методы.** Об-

следованы 226 больных ожирением в возрасте 12–18 лет. Для оценки функционального состояния печени использованы клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. В качестве критерия инсулинорезистентности применялась гомеостатическая модель НОМА-IR (Homeostasis model assessment). Также методом иммуноферментного анализа определялись в сыворотке крови уровни фибронектина, коллагена IV типа, N-терминальных пропептидов и C-терминальных телопептидов коллагена I типа. Для определения критериев диагностики стеатогепатоза у подростков была использована неоднородная последовательная процедура Вальда — Генкина. **Результаты.** Полученные результаты основных исследований (лабораторных и инструментальных) у подростков с ожирением демонстрируют наличие нарушений функционального состояния печени, проявляющихся в форме стеатогепатоза. Выявленные нарушения липидного

спектра крови атерогенного характера, инсулинорезистентность, абдоминальный тип ожирения позволили выделить группы риска по развитию метаболического синдрома у этих подростков. Изучено диагностическое значение биохимических маркеров фиброза при неалкогольной жировой болезни печени. Разработанные критерии прогрессирования стеатогепатоза у подростков с ожирением и признаками метаболического синдрома подтвердили диагностическую значимость и надежность, что будет способствовать своевременному лечению и профилактике осложнений. **Выводы.** В перспективе использование разработанного алгоритма позволит повысить эффективность ранней диагностики жировой болезни печени и усовершенствовать лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: подростки; стеатогепатоз; метаболический синдром; методы диагностики

L.A. Strashok^{1,2}, O.V. Buznytska^{1,2}

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Criteria for the progression of steatohepatosis in obese adolescents with signs of metabolic syndrome

Abstract. Background. To date, obesity in adolescents is a serious problem, which is caused by the prevalence of this pathology, especially in developed countries, and the possible consequences in the future, in particular, metabolic syndrome. It was believed that metabolic syndrome is diagnosed in middle-aged people and in the elderly, but modern studies suggest that this pathology is increasingly manifested in adolescents, and the liver is a key organ of the pathogenesis of all metabolic disorders. Therefore, the study, which aims to determine the algorithm for the progression of steatohepatosis in obese adolescents with signs of metabolic syndrome, is relevant. **Materials and methods.** The study included 226 obese patients aged 12–18 years. To assess the functional state of the liver, clinical, laboratory and instrumental methods of research were used. The homeostasis model assessment was used as a criterion for insulin resistance. Also, serum levels of fibronectin, type IV collagen, N-terminal propeptides and C-terminal telopeptides of type I collagen were evaluated. To determine the criteria for the di-

agnosis of steatohepatosis in adolescents, Wald-Genkin procedure was used. **Results.** The results of basic researches (laboratory and instrumental) demonstrate the presence of impaired liver function in obese adolescents, which manifest themselves in the form of fatty liver disease. The revealed atherogenic dyslipidemia, presence of insulin resistance, abdominal obesity make it possible to determine the risk groups for the development of metabolic syndrome among adolescents. The diagnostic value of biochemical markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease was studied. The developed algorithm for the early diagnosis of steatohepatosis in obese adolescents confirmed its diagnostic value and reliability, which will contribute to the timely treatment of the disease and the prevention of complications. **Conclusions.** In the future, the use of the developed algorithm will improve the efficiency of early diagnosis of fatty liver disease, as well as the treatment and preventive measures.

Keywords: adolescents; steatohepatosis; metabolic syndrome; diagnostic methods