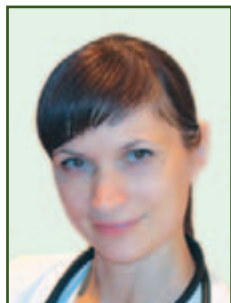




УДК 616.36-002.08+616-071.1+616-053.3



ЗАВГОРОДНЯ Н.Ю., ЛУК'ЯНЕНКО О.Ю., ЯГМУР В.Б., СКИРДА І.Ю., ПЕТИШКО О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ

Резюме. Стаття присвячена вивченню клініко-анамнестичних особливостей стеатозу печінки у дітей. Наведені результати порівняльного аналізу даних обстеження хворих з ознаками стеатозу печінки та хворих без стеатозу. Визначення наявності й ступеня стеатозу печінки проведено за допомогою апарата FibroScan-502-touch з дослідженням контрольованого параметра ультразвукового затухання (CAP). Виявлено особливості способу життя й харчування дітей із стеатозом печінки: гіподинамічний спосіб життя, переважання звичок швидкого харчування, вживання недостатньої добової кількості рідини. Встановлено, що стеатоз печінки тісно асоційований з ожирінням і гіпоталамічними розладами, підвищенням артеріального тиску та рівнів атерогенних ліпідів сироватки крові.

Ключові слова: стеатоз печінки, транзйентна еластографія, діти.

Вступ

Жирова дегенерація печінки (стеатогепатоз) — патологічний стан, що морфологічно характеризується макро- та мікроезичулярною акумуляцією ліпідів у гепатоцитах з ураженням більше ніж 5 % клітин [1]. Розвиток стеатозу печінки у дітей є універсальною реакцією на вплив різноманітних ендогенних та екзогенних чинників. Стеатогепатоз може супроводжувати системні, інфекційно-запальні, спадкові та метаболічні захворювання або бути наслідком прийому гепатотоксичних агентів [1, 3]. На сьогодні провідною нозологічною формою, морфологічним підґрунтям якої є жирова дистрофія печінки, у структурі хронічних дифузних захворювань печінки у дітей і підлітків є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [10, 12, 13]. НАЖХП тісно асоційована з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, порушенням толерантності до вуглеводів і дисліпідемією, тобто є «печінковим» проявом метаболічного синдрому [7].

Поширеність НАЖХП значно варіює між країнами світу й становить 3 % у загальній дитячій популяції, підвищуючись до 80 % у дітей з ожирінням [9]. В Сполучених Штатах поширеність нозології, верифікованої

даними морфологічного дослідження, коливається від 9,6 % у дітей із нормальною вагою до 38 % в осіб з ожирінням [17]. У країнах Азії НАЖХП зустрічається у 3 % дітей із нормальною вагою, у 25 % дітей — із надмірною вагою і у 76 % дітей, які страждають від ожиріння [13]. За результатами європейських досліджень НАЖХП виявляється у 11 % дітей із надмірною вагою [14].

Складності своєчасної діагностики НАЖХП пов'язані з відсутністю специфічних клінічних і біохімічних маркерів захворювання, що вимагає проведення активного скринінгу у групах ризику, а саме — у дітей з ожирінням та надмірною вагою тіла [5].

На сьогодні золотим стандартом діагностики НАЖХП залишається біопсія печінки, що дозволяє провести диференційну діагностику між стеатозом і стеатогепатитом, оцінити стадію фіброзу та виключити інші причини ураження печінки [1, 3]. Однак, враховуючи інвазивність, цей метод має багато обмежень

© Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю., Ягмур В.Б., Скирда І.Ю., Петішко О.П., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

у застосуванні. Транзйентна еластографія є одним із найбільших сучасних досягнень у сфері неінвазивної діагностики структурних змін печінки [9]. Переваги методу: відсутність больових відчуттів при дослідженні, швидкість виконання та можливість проведення біля ліжка пацієнта у клініці. Реєстрація параметра контрольованого ультразвукового затухання (CAP) дає можливість кількісно оцінити ступінь стеатозу [5]. Використання транзйентної еластографії з дослідженням CAP дозволяє вірогідно визначити наявність і ступінь стеатозу та фіброзу печінки [8].

Метою нашого дослідження було вивчення клініко-анамнестичних особливостей стеатозу печінки у дітей.

Об'єкт і методи дослідження

Під спостереженням перебували 14 пацієнтів, які лікувались у дитячому відділенні ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» м. Дніпропетровська в 2015 році з приводу функціональних біліарних та інтестинальних розладів. Серед пацієнтів було 6 (42,8 %) дівчат та 8 (57,2 %) хлопців віком 8–17 років. Середній вік пацієнтів становив $(10,9 \pm 3,5)$ року.

Нами проведено вивчення скарг, даних клінічного обстеження, антропометричних даних, лабораторних даних, ретроспективний аналіз даних анамнезу життя й перебігу захворювання. Визначення наявності й ступеня стеатозу печінки проводилось за допомогою апарата FibroScan-502-touch (Echosens, Paris, France) з дослідженням CAP. За показником CAP діти були поділені на 2 групи: 1-ша група (основна) — 7 дітей із стеатозом, 2-га група (контрольна) — 7 дітей без стеатозу.

Досліджувані групи були однорідними за статевим і віковим розподілом. Так, основну групу становили 4 хлопчики та 3 дівчинки, середній вік — $(12,3 \pm 2,6)$ року, контрольну групу також становили 4 хлопчики та 3 дівчинки, середній вік — $(9,6 \pm 3,4)$ року.

Антропометричні дані, що вивчались: зріст (довжина тіла), вага, окружність талії, окружність стегна.

Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводили за формулою (1):

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла, кг} / (\text{довжина тіла, м})^2. \quad (1)$$

Антропометричні вимірювання проводили загальноприйнятими методами. Оцінювання ІМТ — за центильними таблицями відповідності ІМТ віку й статі дитини, запропонованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ), згідно з Наказом МОЗ України № 55 від 03.02.2009 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями». При перевищенні індекса маси тіла 95-го перцентилю для відповідного віку і статі діагностували ожиріння. Надмірна вага тіла визначалась при показниках ІМТ в межах 85–95-го перцентилів. Нормальна вага відповідала показникам ІМТ, що перебували в межах 5–85-го перцентилів [2, 18].

Для з'ясування тривалості звичайної добової рухової активності дитини, середнього добового об'єму вживання питної води, звичок швидкого харчування проведено опитування батьків.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) проводилося за методом Короткова. Нормальним АТ вважався систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ), рівень якого був нижчим за 90-й перцентиль кривої розподілу АТ в популяції для відповідного віку, статі, зросту [11].

У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), вміст тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormey (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 1904 Plus, Awareness Technology (США).

За формулою Фридвальда (2) розраховували холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}. \quad (2)$$

Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) підраховували на основі емпіричних результатів вирахуванням із ТГ за формулою (3):

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}. \quad (3)$$

Статистичний аналіз одержаних даних проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0. Наявність відмінностей показників досліджуваних груп за умов розподілу, відмінного від нормального, визначалась за непараметричним критерієм Манна — Уїтні. Відмінності визнавались значущими при $p \leq 0,05$.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: наявність ознак вірусного, автоімунного чи медикаментозно індукованого гепатитів.

Результати та їх обговорення

З'ясування харчових уподобань виявило переважання звичок швидкого харчування у дітей із стеатозом: 100 % дітей основної групи віддавали перевагу фаст-фуду порівняно з 57,1 % групи контролю ($p_u = 0,05$).

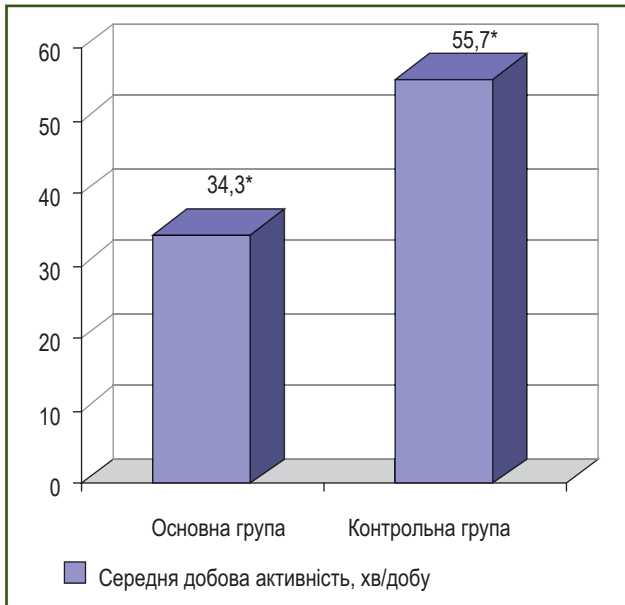
Діти основної групи характеризувались нижчими середніми рівнями добової фізичної активності (рис. 1) — 34,3 хв/добу (95% довірчий інтервал (ДІ) 11,7–56,9) порівняно з 55,7 хв/добу (95% ДІ 11,7–56,9) контрольної групи ($p_u = 0,06$). Діти основної групи вживали менші об'єми води за добу порівняно з дітьми контрольної групи (рис. 2) — 1,1 і 1,4 л/добу відповідно, $p_u = 0,03$.

Аналіз антропометричних даних дітей досліджуваних груп виявив значущі відмінності між групами за середніми значеннями ваги тіла, індексу маси тіла й окружності талії (табл. 1).

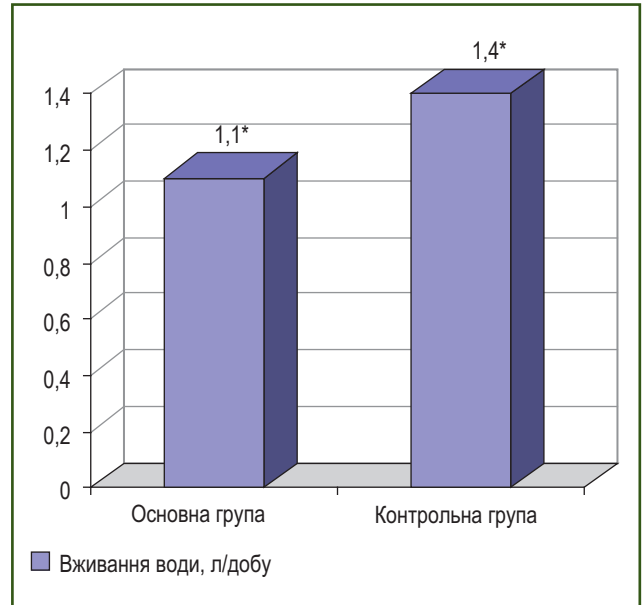
Так, показники середньої ваги, ІМТ, окружності талії дітей основної групи були вірогідно вищими порівняно з показниками дітей контрольної групи ($p_u < 0,01$).

Окружність стегна, що перевищувала значення 95-го перцентиля, визначалась у 100 % хворих 1-ї групи на відміну від 42,9 % хворих 2-ї групи ($p_u = 0,02$).

Поширеність ожиріння була в 2 рази вищою у пацієнтів із стеатозом: ожиріння мали 85,7 % дітей основної групи та 42,9 % дітей групи контролю.



Примітка. * — $P = 0,06$ — значущість відмінностей між показниками основної та контрольної груп.
Рисунок 1 — Показники середньої добової активності досліджуваних груп



Примітка. * — $P < 0,05$ — значущість відмінностей між показниками основної та контрольної груп.
Рисунок 2 — Показники вживання води у досліджуваних хворих

Клінічні ознаки гіпоталамічного синдрому пубертатного віку (диспітуїтаризм) спостерігались у 42,9 % хворих контрольної групи та не виявлялись у групі контролю ($p_u = 0,05$).

Гепатомегалія при визначенні розмірів печінки за Курловим була виявлена лише в однієї дитини (7,14 %) основної групи.

Середні значення САТ і ДАТ були вірогідно вищими в основній групі (рис. 3) і становили 122,9 мм рт.ст. (95% ДІ 111,6–134,1) ($p_u = 0,01$) і 80,0 мм рт.ст. (95% ДІ 70,6–89,3) ($p_u = 0,02$) відповідно.

У клінічній картині захворювання у дітей основної групи переважали симптоми диспепсії: на печію скаржились 57,1 % хворих, відрижку — 75,1 %, але відмінності не були статистично значущими ($p_u > 0,05$).

Аналіз загальноклінічних лабораторних даних виявив, що середні значення швидкості осідання еритроцитів були вірогідно вищими в основній групі: 12,4 мм/год (95% ДІ 8,8–16,1) порівняно з 8,0 мм/год (95% ДІ 1,1–14,9) групи контролю ($p_u = 0,05$). Виявлені

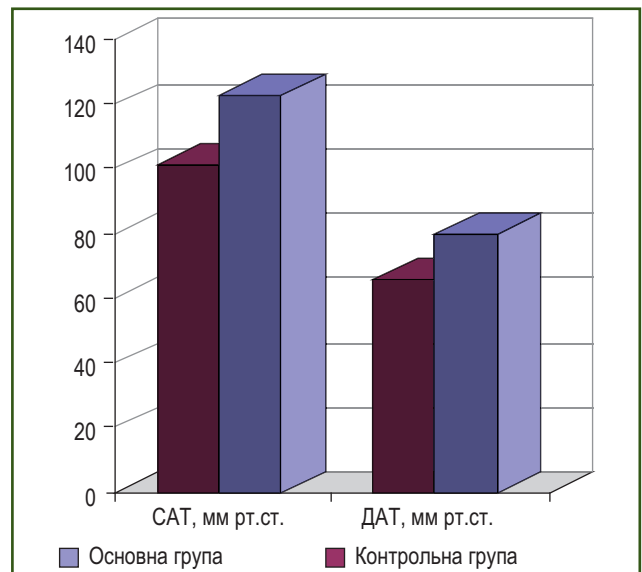
Таблиця 1 — Характеристика антропометричних показників пацієнтів досліджуваних груп

Антропометричні показники	Основна група	Контрольна група
Середня вага, кг	72,20 ± 19,28*	41,50 ± 14,51*
ІМТ, кг/м ²	28,60 ± 4,74*	20,00 ± 4,05*
Окружність талії, см	85,10 ± 6,23*	65,00 ± 11,25*

Примітка. * — $P_u < 0,01$ — значущість відмінностей між показниками основної та контрольної груп.

особливості узгоджуються з теорією «багатьох паралельних ударів», згідно з якою прогресування стеатозу відбувається внаслідок розвитку системної і локальної запальної відповіді [16].

Вивчення рівнів глікемії та глікозильованого гемоглобіну показало, що відмінності в основній і контрольній групі не мали достатньої значущості ($p_u > 0,05$). Середній рівень глюкози крові становив ($5,21 \pm 0,43$) ммоль/л (95% ДІ 4,94–5,48), глікозильованого гемоглобіну — ($4,34 \pm 1,08$) мкмоль/г Hb (95% ДІ 3,34–5,33).



Примітка. * — $P < 0,05$ — значущість відмінностей між показниками основної та контрольної груп.
Рисунок 3 — Середні рівні артеріального тиску у хворих досліджуваних груп

Таблиця 2 — Показники ліпідограми хворих до-сліджуваних груп

Показник, мг/мл	Основна група	Контрольна група
ТГ	0,92 ± 0,57*	0,31 ± 0,12*
ЛПНЩ	2,77 ± 0,38**	2,34 ± 0,26**
ЛПДНЩ	1,28 ± 1,93*	0,15 ± 0,05*
ЛПВЩ	1,13 ± 0,31**	1,03 ± 0,44**
Холестерин загальний	7,35 ± 7,67**	4,74 ± 2,39**

Примітки: * — $p_u \leq 0,05$ — значущість відмінностей між показниками основної та контрольної груп; ** — $p_u > 0,05$ — значущість відмінностей між показниками основної та контрольної груп.

Аналіз ліпідограми виявив значущі відмінності між групами за показниками ліпідного обміну (табл. 2).

Середнє значення рівня ТГ в основній групі становило 0,92 мг/мл (95% ДІ 0,01–1,83), в контрольній — 0,31 мг/мл (95% ДІ 0,11–0,51) ($p_u = 0,05$). Середнє значення рівнів ЛПДНЩ було вірогідно вищим в основній групі та становило 1,28 мг/мл (95% ДІ 1,12–3,67) ($p_u = 0,04$).

Досліджувані групи відрізнялись за середніми рівнями аланінамінотрансферази: цей показник в основній групі становив 30,7 Од/л на відміну від 16,9 Од/л групи контролю, але відмінності не мали достатньої значущості ($p_u > 0,1$).

Висновки

1. У дітей, хворих на стеатоз печінки, спостерігається гіподинамічний спосіб життя, переважання звичок швидкого харчування й вживання недостатньої добової кількості рідини.

2. Фізичний розвиток дітей із жировою дистрофією печінки характеризується вірогідним збільшенням показників ваги тіла, ІМТ, окружності талії.

3. Переважна більшість хворих зі стеатозом печінки мають надмірну вагу та ожиріння, клінічні ознаки дисліпідуїтаризму пубертатного періоду.

4. Для дітей зі стеатозом печінки характерно підвищення артеріального тиску.

5. Дітям зі стеатозом печінки притаманне підвищення рівнів атерогенних ліпідів сироватки крові (ТГ, ЛПДНЩ).

Список літератури

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей (частина I) / Ю.М. Степанов, О.Є. Абатуров, Н.Ю. Завгородня, І.Ю. Скурда // *Гастроентерологія*. — 2015. — № 2. — С. 99–107.
2. Наказ МОЗ України від 03.02.2009 № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».
3. Причини розвитку, діагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей / В.С. Березенко, Х.З. Михайлюк, М.Б. Діба, О.М. Ткалик // *Современная педиатрия*. — 2014. — № 4(60). — С. 119–125.

4. Barlow S. *The Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report* / S. Barlow // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120. — P. 164–192. — Doi: 10.1542/peds.2007-2329C.

5. Fitzpatrick E. *Noninvasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: current status and a glimpse of the future* / E. Fitzpatrick, A. Dhawan // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 31. — P. 10851–63. — Doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10851.

6. Huang S.C. *Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level* / S.C. Huang, Y.J. Yang // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — P. 145–150. — Doi: 10.1097/MPG.0b013e3182722aee.

7. Kursawe R. *Metabolic syndrome in pediatrics* / R. Kursawe, N. Santoro // *Adv. Clin. Chem.* — 2014. — Vol. 65. — P. 91–142.

8. Lai-Hung Wong G. *Transient Elastography (Fibroscan): A New Look of Liver Fibrosis and Beyond* / Grace Lai-Hung Wong // *Euroasian J. Hepato-Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 3, № 1. — P. 70–77.

9. Mansoor S. *A comprehensive review of noninvasive liver fibrosis tests in pediatric nonalcoholic fatty liver disease* / S. Mansoor, E. Collyer, N. Alkhouri // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 6. — P. 23. — Doi: 10.1007/s11894-015-0447-z.

10. Mencin A.A. *Nonalcoholic fatty liver disease in children* / A.A. Mencin, J.E. Lavine // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — Vol. 14, № 2. — P. 151–157. — Doi: 10.1097/MCO.0b013e328342baec.

11. *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents* // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 114. — P. 555–576.

12. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children* / C. Singer, P. Stancu, S. Coşoveanu [et al.] // *Curr. Health Sci. J.* — 2014. — Vol. 40, № 3. — P. 170–176. — Doi: 10.12865/CHSJ.40.03.03.

13. *Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions* / M. Yang, S. Gong, S.Q. Ye [et al.] // *Nutrients*. — 2014. — Vol. 6, № 11. — P. 4691–4705. — Doi: 10.3390/nu6114691.

14. *Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents* / S. Wiegand, K.M. Keller, M. Röbl [et al.] // *Int. J. Obes.* — 2010. — P. 1468–1474. — Doi: 10.1038/ijo.2010.106.

15. *Prevalence of fatty liver in children and adolescents* / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118, № 4. — P. 1388–1393. — Doi: 10.1542/peds.2006-1212.

16. Tilg H. *Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis* / H. Tilg, A.R. Moschen // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 1836–1846. — Doi: 10.1002/hep.24001.

17. *Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010* / J.A. Welsh, S. Karpen, M.B. Vos // *J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 162, № 3. — P. 496–500. — Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.043.

18. WHO. *The WHO child growth standards website* [Online]. — 2006. — <http://www.who.int/childgrowth/en/>.

Отримано 03.10.15 ■

Завгородня Н.Ю., Лукьяненко О.Ю., Ягмур В.Б., Скирда І.Ю., Петішко О.П.
ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Днепропетровск

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Резюме. Стаття посвящена изучению клиничко-анамнестических особенностей стеатоза печени у детей. Приведены результаты сравнительного анализа данных обследования больных с признаками стеатоза печени и больных без стеатоза. Определение наличия и степени стеатоза печени проведено с помощью аппарата FibroScan-502-touch с исследованием контролируемого параметра ультразвукового затухания (CAP). Выявлены особенности образа жизни и питания детей со стеатозом пече-

ни: гиподинамический образ жизни, преобладание привычек быстрого питания, употребление недостаточного суточного количества жидкости. Установлено, что стеатоз печени ассоциирован с ожирением и гипоталамическими расстройствами, повышением артериального давления и уровней атерогенных липидов сыворотки крови.

Ключевые слова: стеатоз печени, транзистентная эластография, дети.

Zavgorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu., Yagmur V.B., Skyrda I.Yu., Petishko O.P.
SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES OF HEPATIC STEATOSIS IN CHILDREN

Summary. The article is devoted to the study of clinical and anamnestic features of hepatic steatosis in children. The results of a comparative analysis of survey data of patients with evidence of hepatic steatosis and patients without steatosis were shown. The presence and degree of hepatic steatosis was found using FibroScan-touch-502 by measuring controlled attenuation parameter (CAP). The features of

lifestyle and nutrition of children with steatosis were determined: hypodynamic lifestyle, the prevalence of fast food habits, insufficient consumption of liquid. It was established that hepatic steatosis is closely associated with obesity and hypothalamic disorders, increased both blood pressure and serum levels of atherogenic lipids.

Key words: hepatic steatosis, transient elastography, children.