

© Коллектив авторов, 2016
УДК [616.39:616.36]-053.2

Е. В. Павловская¹

канд. мед. наук

А. И. Зубович¹

канд. мед. наук

Т. В. Строкова^{1, 2}

докт. мед. наук

Е. Н. Кутырева¹

А. Г. Сурков¹

канд. мед. наук

Б. С. Каганов³

М. Э. Багаева^{1, 2}

канд. мед. наук

¹ Федеральное исследовательское учреждение питания и биотехнологии, Москва

² Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

³ Клиника «Питание и здоровье», Москва

Течение неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением

Наблюдали течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у 176 детей 12,5 [10,5; 14] лет с избыточной массой тела и ожирением (64,2 % девочек). НАЖБП диагностировали при выявлении стеатоза печени при УЗИ и отсутствии других причин стеатоза, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — при НАЖБП с повышением уровня аминотрансфераз. В катamnезе через 12 [6; 24] мес оценивали динамику ультразвуковых и биохимических показателей. В начале исследования НАЖБП была выявлена у 108 (61,4%) детей, в катamnезе — у 93 (52,8 %); НАСГ исходно был диагностирован у 31 пациента, в динамике — у 19, $p > 0,05$. Из 108 детей, исходно имевших НАЖБП, у 34 (31,5 %) отсутствовали ультразвуковые признаки НАЖБП в динамике, у большинства из них ($n=28$) масса тела снизилась или стабилизировалась. Из 68 пациентов, исходно не имевших НАЖБП, у 19 (24,4 %) отмечено ее появление в динамике, у 13 из них — на фоне увеличения массы тела. Частота НАСГ достоверно уменьшилась у детей со снижением и стабилизацией массы тела. Течение НАЖБП в детском возрасте может расцениваться как благоприятное, так как частота НАСГ не увеличивается даже при дальнейшем повышении массы тела.

Ключевые слова: дети, ожирение, стеатоз печени, стеатогепатит, течение

Эпидемия ожирения в современном мире оказывает значительное негативное влияние на состояние здоровья населения. Продолжающийся рост заболеваемости ожирением сопровождается увеличением распространенности коморбидной патологии, ассоциированной с избытком жировой массы как у взрослых, так и у детей. Одним из наиболее опасных осложнений ожирения в настоящее время является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая считается самым частым неинфекционным заболеванием печени в мире. НАЖБП входит в число важнейших проблем современного здравоохранения [1].

НАЖБП диагностируют при наличии стеатоза печени, определяемого при ультразвуковом и/или гистологическом исследовании при отсутствии других явных причин жировой инфильтрации печени [2]. К причинам стеатоза относятся как первичные (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия), так и множество вторичных факторов (системные заболева-

ния, наследственные нарушения метаболизма, лекарственные препараты, пищевые факторы). В связи с этим, НАЖБП является «диагнозом исключения» [3].

Естественное течение НАЖБП включает несколько стадий: жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который может сопровождаться фиброзом, прогрессирующим с развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Данные стадии дифференцируют гистологически. Основным клиническим признаком НАСГ является наличие синдрома цитолиза. В повседневной клинической практике гистологически подтвержденный диагноз НАЖБП у детей встречается редко вследствие инвазивности процедуры биопсии печени. Установление диагноза НАСГ с большой степенью достоверности возможно при сочетании синдрома цитолиза (повышение АЛТ и АСТ выше референсных значений, АЛТ > АСТ), гиперлипидемии, наличия стеатоза печени, выявленного с помощью визуализирующих методов (УЗИ, КТ, МРТ) [4].

Исследования, проведенные у взрослых, свидетельствуют о более высокой вероятности прогрессирования НАСГ с формированием цирроза и необходимостью трансплантации по сравнению с пациентами с жировым гепатозом без признаков воспаления [5, 6]. Длительные на-

Елена Вячеславовна Павловская
e-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru

блюдения за естественным течением НАЖБП у детей к настоящему времени крайне ограничены. Цель работы — изучение течения НАЖБП у детей с избыточной массой тела и ожирением в динамике.

Материалы и методы

В исследование включены 176 детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, наблюдавшихся в динамике после первичной госпитализации в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФИЦ питания и биотехнологии. Возраст детей к моменту начала наблюдения составил 12,5 [10,5; 14] лет, 64,2 % девочек. При первичной госпитализации у 11 (6,3 %) детей была избыточная масса тела, у 29 (16,5 %) — ожирение I степени, у 43 (24,4 %) — II степени, у 64 (36,4 %) — III степени, у 29 (16,4 %) детей — морбидное ожирение.

На стационарном этапе лечения детям проводили оценку нутритивного статуса и диагностики сопутствующих заболеваний. НАЖБП диагностировали при выявлении стеатоза печени по данным УЗИ и отсутствию других причин стеатоза печени, НАСГ — при повышении уровня аминотрансфераз на фоне стеатоза печени. Оценка нутритивного статуса включала исследование фактического питания, антропометрических параметров, определение показателей липидного и углеводного обмена, аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), а также исследование состава тела. Для оценки соответствия индекса массы тела (ИМТ) нормальным значениям для конкретного возраста и пола определяли его стандартное отклонение (*Z-score*) от индивидуальных показателей нормы с использованием программного средства ВОЗ Anthro Plus (<http://who.int/childgrowth/software/en/>). Комплексная терапия включала лечебное питание (рацион, редуцированный по энергетической ценности, содержанию жиров и углеводов) и физиотерапевтическое лечение. На амбулаторном этапе лечения пациенты выполняли рекомендации по питанию, физической активности.

Контроль отдаленной эффективности лечения проводили при катamnестическом наблюдении, на амбулаторном приеме и при повторных госпитализациях. Медиана длительности наблюдения после первой госпитализации составила 12 [6; 24] мес. Эффективность лечения оценивали по динамике SDS ИМТ. В соответствии с предложенными нами критериями, динамику данного показателя в пределах $\pm 0,05$ от достиг-

нутого после стационарного этапа лечения расценивали как стабилизацию массы тела, уменьшение более чем на 0,05 — как снижение массы тела, увеличение более чем на 0,05 — как дальнейшее повышение массы тела. Благоприятный исход заболевания в виде снижения массы тела (1-я группа, $n=80$) или ее стабилизации (2-я группа, $n=27$) отмечен у большинства пациентов (60,8 %), дальнейшее повышение массы тела произошло у 69 детей (3-я группа, 39,2 %). Также оценивали динамику ультразвуковых и биохимических показателей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем их описывали в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки статистической значимости различий, связанных количественных признаков определяли критерий Вилкоксона; качественных показателей — метод χ^2 , двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости был принят как достаточный при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании общей группы пациентов в катamnезе не выявлено статистически значимых изменений расчетных антропометрических показателей: ИМТ в начале и конце исследования составил 31,28 [27,85; 35,84] и 31,15 [27,8; 35,6] кг/м², соответственно ($p=0,46$), *Z-score* ИМТ — 3,05 [2,56; 3,63] и 2,74 [2,1; 3,23], соответственно ($p=0,23$). Это свидетельствует о стабилизации показателей массы тела и роста у детей данной группы в целом и считается благоприятным исходом при длительном наблюдении пациентов с ожирением детского и подросткового возраста.

На момент включения в исследование НАЖБП была выявлена у 108 (61,4 %) детей, в катamnезе частота выявления снизилась до 52,8 % (93 ребенка), $p=0,88$. Стадия НАСГ исходно была диагностирована у 31 пациента (28,7 % в структуре НАЖБП), в динамике — у 19 (16,3 %) детей, $p=0,23$.

Из 108 детей с ожирением, имевших НАЖБП в начале наблюдения, у 34 (31,5 %) отсутствовали ультразвуковые признаки НАЖБП в динамике, из них у большинства ($n=28$) масса тела снизилась или стабилизировалась. У 74 пациентов, имевших НАЖБП исходно, она сохранилась в катamnезе, данный вариант динамики заболевания не имел четкой зави-

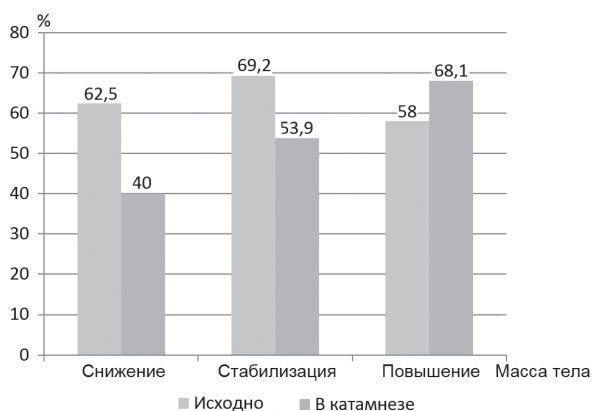


Рис. 1. Зависимость частоты неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением от динамики нутритивного статуса, $p > 0,05$

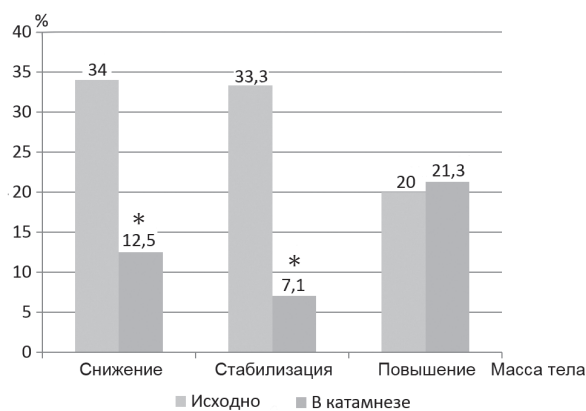


Рис. 2. Зависимость частоты неалкогольного стеатогепатита у детей с неалкогольной жировой болезнью печени от динамики нутритивного статуса, $*p < 0,05$

Динамика уровня аминотрансфераз при катамнестическом наблюдении у детей с ожирением, Me (25; 75 перцентили)

Таблица 1

Показатель, ЕД/мл	Исходный	В катамнезе	p
АЛТ	22 (15; 32,4)	18 (13; 25,7)	0,00004
АСТ	23,5 (19,9; 29)	19,9 (15,8; 25,1)	0,00001

Динамика уровня аминотрансфераз у детей с различным исходом заболевания, Me (25; 75 перцентили)

Таблица 2

Показатель, ЕД/л	1-я группа, $n=80$		2-я группа, $n=26$		3-я группа, $n=69$	
	исходный	в катамнезе	исходный	в катамнезе	исходный	в катамнезе
АЛТ	22,4 (16,5; 35,1)	17,2 (11,5; 22)*	22 (15; 33)	17 (13,7; 27)*	20 (15; 29,1)	20 (14; 32)
АСТ	24,5 (19,8; 30,1)	18,4 (15,3; 21,9)*	22,7 (19,3; 27,8)	19 (15,3; 23,1)*	22,2 (20; 27,5)	22 (18,4; 28,1)

* $p < 0,05$ внутри групп

симости от изменений нутритивного статуса: у 29 (39,2 %) детей масса тела снизилась, у 11 (14,9 %) — осталась стабильной, у 39 (45,9 %) — повысилась.

Из 68 пациентов, не имевших НАЖБП на момент включения в исследование, у 19 (24,4 %) отмечено ее появление в процессе катамнестического наблюдения. У 13 (68,4 %) из них НАЖБП появилась на фоне увеличения массы тела, у остальных 6 детей — при благоприятном изменении нутритивного статуса. У 49 обследованных детей НАЖБП не выявлена ни в начале, ни в конце наблюдения, несмотря на повышение массы тела в динамике у 16 (32,7%) из них.

Анализ динамики частоты НАЖБП в зависимости от изменений нутритивного статуса не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах (рис. 1). Снижение массы тела сопровождалось наиболее выраженным снижением частоты НАЖБП. На фоне дальнейшего повышения массы тела частота НАЖБП незначительно возросла.

Частота выявления НАСГ у детей с НАЖБП статистически значимо снижалась в группах со снижением и стабилизацией массы тела (рис. 2). На фоне дальнейшего повышения массы тела доля НАСГ в структуре НАЖБП оставалась стабильной.

В процессе катамнестического наблюдения в общей группе пациентов статистически значимо снизился уровень АЛТ и АСТ (табл. 1), что подтверждает благоприятное течение НАЖБП у детей с ожирением. При анализе динамики показателей аминотрансфераз в зависимости от исхода заболевания показано, что достоверное снижение их уровня происходит только на фоне снижения или стабилизации массы тела (табл. 2). Вместе с тем, нарастания уровня АЛТ и АСТ у пациентов не отмечено, что свидетельствует об относительно благоприятном течении НАЖБП в детском возрасте.

Выводы

Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени встречается более чем у половины

детей с ожирением. Ее течение в детском и подростковом возрасте может расцениваться как благоприятное, так как частота неалкогольного стеатогепатита не увеличивается, даже в условиях дальнейшего повышения массы тела. Вместе с тем, всем пациентам с ожирением необходим

мониторинг ультразвуковых и биохимических показателей для своевременного выявления и коррекции неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольного стеатогепатита. Явления стеатогепатита у детей регрессируют на фоне снижения или стабилизации массы тела.

Литература

1. *Brunt E. M.* Pathology of nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. P. 195–203.
2. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. 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 (Jun.). Vol. 55 (6). P. 2005–2023.
3. *Топильская Н. В., Павловская Е. В., Исаков В. А.* Неалкогольная жировая болезнь печени // В кн.: *Детская гепатология / Под ред. Б. С. Каганова. М.: Династия, 2009. С. 414–428.*
4. *Павловская Е. В., Строчкова Т. В., Кутырева Е. Н.* Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте // *Вопр. дет. диетол.* 2011. № 9(6). С. 30–38.
5. *Tseng P. H., Liu C. J., Kao J. H. et al.* Disease progression in a patient with nonalcoholic steatohepatitis // *J. Formos Med. Ass.* 2008. Vol. 107. P. 816–821.
6. *Ekstedt M., Franzen L. E., Mathiesen U. L. et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology.* 2006. Vol. 44. P. 865–873.

*E. V. Pavlovskaya¹, T. V. Strokova^{1,2}, A. G. Surkov¹,
M. E. Bagaeva^{1,2}, A. I. Zubovich¹, E. N. Kutyreva¹, B. S. Kaganov³*

¹ The Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow

² The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Clinic «Nutrition and Health», Moscow

Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in obese children

The aim of investigation was to study the course of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in overweight and obese children. We had evaluated 176 overweight and obese children aged 12,5 [10,5; 14] years old, girls — 64,2 %. NAFLD was diagnosed in children with ultrasound signs of steatosis and absence of other causes of steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) — in NAFLD with increased aminotransferases level. In the 12 [6; 24] months of follow-up we assessed the dynamic of ultrasound and biochemical data. Initially NAFLD was revealed in 108 children (61,4 %), in follow-up — in 93 (52,8 %); NASH — in 31 and 19 patients respectively, $p > 0,05$. Among 108 children with initial NAFLD, 34 (31,5 %) patients had not ultrasound NAFLD signs in follow-up, the most of them ($n=28$) with body weight decrease or stabilization. Among 68 patients without initial NAFLD, in 19 (24,4 %) it appeared in follow-up, 13 of them with body weight increase. The prevalence of NASH significantly decreased in children with body weight decrease or stabilization. The course of NAFLD in children is benign without progress with increase prevalence of NASH even in body weight increase.

Key words: *children, obesity, hepatic steatosis, steatohepatitis, course*