

Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением и метаболическим синдромом

Т. А. Бокова

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Во многих цивилизованных странах мира количество детей с избыточным весом и ожирением имеет тенденцию к увеличению. Вызывает тревогу тот факт, что из поколения в поколение ускоренными темпами идет накопление мутагенного груза, повышается чувствительность к воздействию неблагоприятных средовых факторов, снижается возраст реализации мультифакторных заболеваний. Результаты ежегодных диспансеризаций свидетельствуют о существенном омоложении не только ожирения, но и таких заболеваний взрослого населения, имеющих обменный характер и тесно ассоциированных с метаболическим синдромом (МС), как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и пр.

Согласно данным проведенных исследований, у взрослых пациентов с высокой частотой ожирение сопровождается вторичным поражением печени по типу НАЖБП [1, 2]. Если ее средняя распространенность в популяции составляет 10–40%, то среди людей с избыточной массой тела достигает 74–100%, при этом у 20–47% обследованных диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В детской популяции у детей с ожирением НАЖБП выявляется у 40% [3], тогда как у подростков с ожирением, осложненным МС, этот показатель достигает 70%, причем в 13% случаев выявляются признаки НАСГ [4].

Одной из причин формирования НАЖБП является инсулинорезистентность (ИР) [5]. Разные медиаторы (ФНО- α , ТФР- β_1 , ИЛ-6 и пр.) активно секретируются в жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину. В частности, ФНО- α активирует ингибитор каппа-киназы-бета (IKK β) в адипоцитах и гепатоцитах, что приводит к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие ФНО- α на инсулиновый рецептор типа I (IRS-I) проявляется в его фосфорилировании, из-за чего уменьшается его тропность к инсулину, снижается количество транспортного белка GLUT-4, осуществляющего вход глюкозы в клетку. Есть данные, что снижение митохондриального β -окисления в печени связано с замедлением выработки фактора транскрипции PPAR- α в жировой ткани, отмечающемся при ожирении, сахарном диабете и пр., тогда как у здоровых людей фактор транскрипции PPAR- α активируется в результате связывания с длинноцепочечными жирными кислотами и повышает образование ферментов окислительного расщепления жирных кислот и митохондриального транспортного белка [6]. Развитие хронического воспаления в паренхиме печени тесно ассоциировано с феноменом «липотоксичности». Повышение концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови, обусловленное персистирующим липолизом, реакцией перекисного окисления липидов, рассматривается одной из причин трансформации жировой инфильтрации печени (стеатоз) в НАСГ [7].

В современной литературе данные о функциональных нарушениях печени у больных с ожирением разноречивы. Ряд авторов считают, что при развитии жировой дистрофии печени страдают желчепродуцирующая и желчсекреторная функции, связанные с деструкцией мембран гепатоцитов и проявляющиеся в виде повышения уровня печеночных ферментов — трансаминаз (АЛТ, АСТ), гаммаглутаматтранспептидазы (ГГТП) [8]. Другие авторы считают стеатоз печени «безвредным состоянием», не оказывающим значительного влияния на состояние гепатоцитов и проходящим после устранения этиологического фактора [9].

Целью настоящего исследования было изучить особенности функционального состояния печени у детей с ожирением и оценить его взаимосвязь с основными компонентами метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования

Обследовано 483 ребенка с различной формой и степенью ожирения (SDS IMT $\geq 2,0$) (285 мальчиков и 198 девочек) в возрасте от 5 до 16 лет. I группу составили 237 детей с ожирением, осложненным МС, II группу — 246 детей с ожирением без признаков МС. Критериями диагностики МС явились критерии Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) [10]. В III группу (группа сравнения) включено 30 детей с нормальной массой тела II группы здоровья соответствующего возраста и пола. Комплексное обследование включало сбор анамнеза, антропометрию, клинические исследования крови, биохимическое исследование сыворотки крови, исследование липидного спектра, гормонального профиля, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерной томографии (КТ) брюшной полости (по показаниям). Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета Statistika 6.0.

Результаты исследования

При проведении ультразвукового исследования НАЖБП диагностирована исключительно у детей I и II группы, причем в I группе достоверно чаще, чем во II группе (166 — 70% и 125 — 51% соответственно, $\chi^2 = 41,3$, $p < 0,05$),

что проявлялось в виде повышения эхогенности паренхимы, ее диффузной неоднородности, нечеткости сосудистого рисунка и затухании ультразвукового луча. Результаты КТ, проведенной 13 больным с УЗ-признаками НАЖБП, показали, что у всех детей структура паренхимы была неоднородная. При этом денситометрическая плотность неизменных участков колебалась от 55 до 60 ед. Н., а плотность отдельных очагов в нативную фазу составляла от 15 до 43 ед. Н, однако контуры не всех участков определялись при нативном исследовании. При использовании импульсной последовательности SPAIR (с подавлением жира) гиподенсные участки имели низкий сигнал. Во все фазы контрастного усиления, в т. ч. при отсроченном сканировании, их плотность в отличие от участков с неизменной паренхимой менялась незначительно.

Был проанализирован возрастной состав детей с НАЖБП. Абсолютное большинство детей (265 — 91%) были подростками 10–16 лет, только 26 (9%) детей — в возрасте младше 10 лет, причем 6 (23%) из них — младше 7 лет. Полученные данные имеют важное прогностическое значение и свидетельствуют о том, что патологические процессы в печени начинаются задолго до клинической манифестации МС и могут являться факторами развития и прогрессирования гормонально-метаболических нарушений в более старшем возрасте. Мальчиков среди детей с НАЖБП было больше, чем девочек, — 171 (58%) и 120 (42%) детей соответственно ($p < 0,05$).

Следует отметить, что окружность талии (ОТ) у детей с НАЖБП была больше, чем без нее, — соответственно $102,47 \pm 12,77$ см и $92,30 \pm 12,36$ см ($p < 0,05$), что может являться подтверждением тесной взаимосвязи НАЖБП с абдоминальным типом ожирения.

Повышение уровня АЛТ регистрировалось у 109 (37%) детей с НАЖБП, причем в I группе чаще, чем во II (соответственно 65 — 27% и 44 — 18% детей, $\chi^2 = 31,5$, $p < 0,05$). Следует отметить, что у 45 (15%) из них (31 — 13% и 14 — 6% детей I и II групп соответственно) значения превышали нормативные показатели в 1,5 и более раз, что может свидетельствовать о развитии воспалительного процесса в паренхиме печени по типу НАСГ.

Установлены характерные различия показателей АЛТ в зависимости от пола. Так, среди больных с гиперферментемией преобладали лица мужского пола (соответственно 175 — 60% мальчиков и 116 — 40% девочек, $p < 0,05$).

Средние значения основных показателей печеночного метаболизма представлены в табл. 1.

Показатель	I группа	II группа	III группа	p
АЛТ, ЕД/л	27,0 (33,4–40,2)	22,0 (25,9–32,0)	16,0 (15,6–17,5)	$p_{1-III} < 0,05$ $p_{2-III} < 0,05$
АСТ, ЕД/л	27,0 (29,2–32,6)	27,0 (27,0–29,6)	27,0 (26,0–29,8)	$> 0,05$
ЩФ, ЕД/л	233,0 (224,4–259,5)	249,5 (253,5–292,0)	236,5 (236,9–292,9)	$> 0,05$
ОБ, мкмоль/л	12,9 (13,2–15,0)	10,0 (12,1–14,2)	10,8 (10,3–12,7)	$p_{1-II} = 0,05$ $p_{1-III} < 0,05$
НБ, мкмоль/л	12,0 (11,8–13,7)	14,0 (13,7–16,1)	10,0 (9,8–12,3)	$p_{1-II} = 0,01$ $p_{1-III} = 0,02$ $p_{2-III} < 0,05$
ГГТП, ЕД/л	20,0 (23,1–30,0)	20,0 (20,1–25,8)	13,3 (12,1–17,5)	$p_{1-III} < 0,05$ $p_{2-III} < 0,05$

Примечание: ОБ — общий билирубин; НБ — прямой билирубин; АЛТ — аспартатаминотрансфераза; АСТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

Показатель	I группа		II группа		p
	(1) Норма	(2) НАЖБП	(3) Норма	(4) НАЖБП	
ОХ, ммоль/л	4,67 ± 0,97	4,64 ± 0,83	4,86 ± 0,90	4,61 ± 0,76	$> 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 ± 0,94	2,78 ± 0,70	2,83 ± 0,60	2,70 ± 0,62	$> 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,23	1,11 ± 0,34	1,24 ± 0,26	1,23 ± 0,23	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,49 ± 0,53	1,65 ± 0,63	1,15 ± 0,35	1,17 ± 0,36	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
КА, ЕД	3,17 ± 0,82	3,35 ± 0,94	2,74 ± 0,62	2,76 ± 0,58	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$

Примечание: ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; КА — коэффициент атерогенности.

Как видно из представленной таблицы, уровни ОБ, НБ и ГГТП у детей I и II групп достоверно превышали показатели III группы, что может свидетельствовать о более выраженных нарушениях процессов секреции и желчевыделения у детей с ожирением независимо от наличия МС.

Проанализирован липидный спектр сыворотки крови у наблюдаемых детей. Установлено, что независимо от группы повышение уровня ТГ у больных с НАЖБП диагностировалось достоверно чаще, чем у детей без нее (97 — 33% и 30 — 16%, $p < 0,05$). Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) имели 119 (41%) детей с НАЖБП и только 52 (27%) без нее. Следует отметить, что в отличие от II группы, где гипертриглицеридемия и гипо-α-липопротеидемия регистрировались чаще всего по отдельности, в I группе у 48 (29%) детей с НАЖБП и 16 (23%) детей без нее отмечалось их сочетание. Статистически значимых различий между средними значениями плазменных липидов внутри групп в зависимости от состояния печени установлено не было, хотя и отмечалась тенденция к снижению ХС ЛПВП и повышению ТГ и коэффициента атерогенности у детей с НАЖБП (табл. 2).

Выявлены характерные изменения углеводного обмена у детей с НАЖБП (табл. 3).

Показатели углеводного обмена у детей в зависимости от наличия НАЖБП (М ± m)					Таблица 3
Показатель	I группа		II группа		p
	(1) Норма	(2) НАЖБП	(3) Норма	(4) НАЖБП	
Инсулин, пмоль/л	146,28 ± 61,19	203,43 ± 106,31	82,27 ± 83,13	86,13 ± 42,0	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
C-пептид, нг/мл	3,42 ± 1,32	4,05 ± 1,42	1,78 ± 1,10	2,23 ± 1,04	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Индекс ИР (НОМА-IR), ЕД	5,08 ± 2,10	7,03 ± 3,89	2,13 ± 0,71	2,05 ± 1,29	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,62 ± 0,78	5,66 ± 0,77	5,06 ± 0,54	4,99 ± 0,52	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Глюкоза через 1 ч, ммоль/л	6,83 ± 1,85	8,05 ± 2,54	6,67 ± 3,0	6,48 ± 0,98	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Глюкоза через 2 ч, ммоль/л	5,93 ± 1,23	6,78 ± 1,99	5,10 ± 0,91	6,56 ± 2,57	$p_{1-2} < 0,05$

Как следует из представленных в табл. 3 данных, независимо от группы уровень инсулина, C-пептида и индекса ИР (НОМА-IR) у детей с НАЖБП был значительно выше, чем у детей без стеатоза, что указывает на более выраженные нарушения углеводного обмена у этих больных. Наиболее значимые различия имели показатели глюкозы после пероральной нагрузки: через 1 час уровень глюкозы у детей I группы с НАЖБП был значительно выше не только по сравнению с детьми II группы, но и по сравнению с детьми этой же группы без стеатоза ($p < 0,05$). Кроме того, установлено, что повышение уровня глюкозы сыворотки крови в I группе отмечалось с одинаковой частотой независимо от состояния печени (48 — 68% детей без НАЖБП и 115 — 69% детей с НАЖБП), тогда как во II группе гипергликемия регистрировалась чаще при наличии НАЖБП (соответственно 20 — 16% и 10 — 8% детей), что еще раз подтверждает тесную взаимосвязь состояния печеночного метаболизма с формированием МС и тесно ассоциированных с ним нарушений углеводного обмена у детей.

Установлена взаимосвязь гиперурикемии и гиперфибриногенемии с состоянием печени у больных с ожирением. Гиперурикемия диагностирована у 198 (68%) детей с НАЖБП и только у 46 (24%) без нее ($p < 0,05$), гиперфибриногенемия — у 81 (28%) и 13 (7%) детей соответственно ($p < 0,05$). В целом уровни мочевой кислоты (МК) и фибриногена у больных с НАЖБП были достоверно выше, чем без нее: соответственно для МК показатели составили $397,83 \pm 87,5$ ммоль/л и $344,40 \pm 86,9$ ммоль/л ($p < 0,05$), для фибриногена — $3,98 \pm 0,8$ г/л и $3,64 \pm 0,6$ г/л ($p < 0,05$) соответственно.

Был проведен сравнительный анализ частоты НАЖБП и уровня АЛТ как наиболее представительного маркера патологического процесса в печени, в зависимости от состояния углеводного, липидного и пуринового обменов (табл. 4).

Частота неалкогольной жировой болезни печени и уровень АЛТ в зависимости от вида нарушенного обмена (абс., %; Me, LU-QU)				Таблица 4
Показатель	Значение при наличии признака	Значение при отсутствии признака	p	
Гипергликемия				
НАЖБП, абс. (%)	147 (76,2)	144 (49,6)	$< 0,05$	
АЛТ, ЕД/л	26,0 (17,0–43,0)	25,0 (18,0–36,0)	$> 0,05$	
Дислипидемия				
НАЖБП, абс. (%)	219 (66,8)	72 (46,5)	$< 0,05$	
АЛТ, ЕД/л	28,0 (20,5–39,0)	22,0 (16,0–35,0)	$< 0,05$	
Гиперурикемия				
НАЖБП, абс. (%)	203 (69,8)	81 (42,1)	$< 0,05$	
АЛТ, ЕД/л	30,0 (20,0–50,0)	20,5 (16,5–28,5)	$< 0,05$	

Примечание. НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Как видно из представленной таблицы, при нарушениях углеводного, липидного и пуринового обменов частота НАЖБП и уровень АЛТ были выше, что может свидетельствовать о причинно-следственной взаимосвязи данных видов нарушений обмена со степенью выраженности воспалительного процесса в печени.

Выводы

1. НАЖБП диагностируется у 60% детей с ожирением, причем у детей с ожирением, осложненным МС, она регистрируется чаще, чем без него (70% и 51% соответственно).
2. Структурные изменения паренхимы печени у детей с ожирением и НАЖБП характеризуются развитием диффузно-очагового процесса с одновременным наличием различных по размеру участков с изменениями по типу жировой дистрофии и стеатогепатита на фоне неизменной паренхимы.
3. Среди больных с ожирением и НАЖБП преобладают подростки (91%) и лица мужского пола (58%).
4. Окружность талии у детей с НАЖБП достоверно больше, чем у детей без нее, что указывает на тесную взаимосвязь нарушений функционального состояния печени с развитием и прогрессированием абдоминального типа ожирения — основного компонента МС.
5. Повышение уровня АЛТ регистрируется у трети детей (37%) с ожирением и НАЖБП, причем у 15% данные значения превышают нормативные показатели в 1,5 и более раз, что может свидетельствовать о развитии воспалительного процесса в паренхиме печени по типу НАСГ. Среди больных с гиперферментемией преобладают лица мужского пола (60%).

6. Нарушения липидного обмена в виде повышения уровня ТГ и снижения ЛПВП у детей с НАЖБП диагностируются чаще, чем у детей без нее (33% и 16%; 41% и 27% детей соответственно), причем исключительно у детей с ожирением, осложненным МС, отмечается их сочетание (29% детей с НАЖБП и 23% детей без нее).
7. У детей с НАЖБП отмечались более выраженные изменения углеводного обмена, что проявлялось в виде повышения уровня инсулина, С-пептида, индекса ИР, изменений гликемического профиля; наиболее выраженные изменения данных показателей регистрировались у больных с ожирением, осложненным МС.
8. У детей с НАЖБП с более высокой частотой диагностируются гиперурикемия и гиперфибриногенемия, что свидетельствует о тесной взаимосвязи изменений печеночного метаболизма с развитием нарушений пуринового обмена и в системе коагуляции у детей с ожирением.

Литература

1. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84.
2. Loomba R., Sanyal A. J. The global NAFLD epidemic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10 (11). P. 686–690.
3. Алешина Е. И., Гурова М. М., Новикова В. П., Гурьева В. А., Усыченко Е. А. Особенности гепатобилиарной системы при ожирении у детей // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2012. № 1. С. 10–15.
4. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: подходы к профилактике и патогенетической терапии // *Лечащий Врач*. 2018. № 9, с. 74–76.
5. Ogawa W., Takashima M. Hepatic insulin resistance and energy homeostasis // *Nippon Rinsho*. 2010. Vol. 68. № 2. P. 330–334.
6. Youssef J., Badr M. Z. PPARs: history and advances // *Methods Mol. Biol*. 2013; 952: 1–6.
7. Герок В., Блюм Ф. Заболевания печени и желчевыделительной системы / Пер. с немец. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 199 с.
8. Harisson S. A. Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. 2009. Т. 2. № 3. С. 26–31.
9. Burt A. D., Mullan A., Day C. P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Seminars in Diagnostic Pathology*. 1998. № 15. P. 246–258.
10. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatric Diabetes*. 2007. Vol. 8. № 5. P. 299–306.

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Контактная информация: bta2304@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением и метаболическим синдромом/ Т. А. Бокова
Для цитирования: *Лечащий врач* № 1/2019; Номера страниц в выпуске: 28-31
Теги: жировая дистрофия, стеатогепатит, инсулинорезистентность, гиперурикемия
