

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Заведующий кафедрой педиатрии №2
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, д.м.н., проф. **Налетов А.В.**

Ассистент кафедры внутренних болезней №4
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России **Пушкарук В.В.**

Доцент кафедры педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, к.м.н. **Мацынина М. А.**

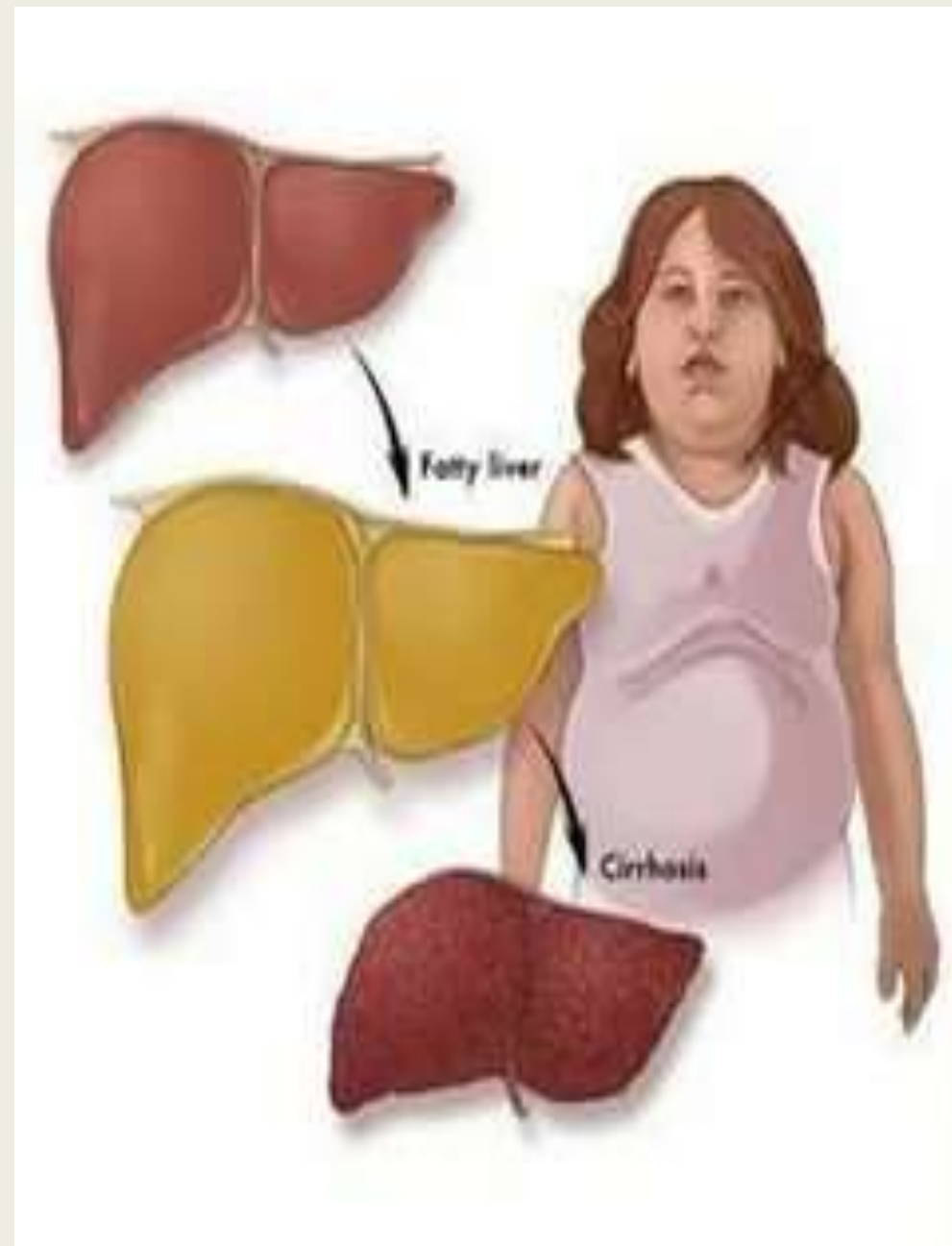
- **Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)** – общий термин, относящийся ко всему спектру заболеваний метаболического генеза, при которых имеется жировая инфильтрация печени при отсутствии генетических заболеваний, значительного употребления алкоголя или приема лекарств, вызывающих стеатоз.

Рекомендации Европейского (ESPGHAN) и Северо-Американского (NASPGHAN) обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов:

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) / M.B. Vos [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017. Vol. 64, No. 2. P 319-334. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001482.

История вопроса

- Систематическое изучение НАЖБП насчитывает уже более 40 лет.
- Начало его связывают с публикацией J.R. Moran и соавт., которые впервые описали стеатогепатит у 2 мальчиков и девочки 10-13 лет с индексом массы тела (ИМТ) 28,5-33,2 кг/м².
- С 80-х гг. прошлого века и до настоящего времени изменения, выявляемые у больных с ожирением и избыточной массой тела, обозначались термином «неалкогольная жировая болезнь печени», который был предложен Юргеном Людвигом.



Эпидемиология

- Благодаря росту частоты ожирения у детей НАЖБП в некоторых странах стало самым частым хроническим заболеванием печени.
- В настоящее время частота заболевания составляет 3–17% в педиатрической популяции и **до 80% у детей с ожирением** в зависимости от методов диагностики и однородности изучаемых групп.

Stepan M.D. et al. The Role of Vitamin D in Obese Children with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Associated Metabolic Syndrome. Nutrients.2023 Apr27;15(9):2113.

Этиология

- Выделяют 4 группы причин, по которым происходит накопление жира в печеночной паренхиме

Генетические/метаболические нарушения	Медикаменты
<ul style="list-style-type: none">• НАЖБП• Нарушения окисления жирных кислот и митохондриальные нарушения• Дефицит цитрина• Болезнь Вильсона• Неконтролируемый диабет• Липодистрофия• Дефицит лизосомной кислой липазы• Семейная комбинированная гиперлипидемия• А-β-/гипо-β-липопротеинемия	<ul style="list-style-type: none">• Амиодарон• Кортикостероиды• Некоторые нейролептики• Некоторые антидепрессанты• Высокоактивная антиретровирусная терапия• Вальпроевая кислота
Диетические причины	Инфекции
<ul style="list-style-type: none">• Белково-энергетическая недостаточность• Злоупотребление алкоголем• Быстрая хирургическая потеря веса• Парентеральное питание	<ul style="list-style-type: none">• Гепатит С (генотип 3)

Патогенез

- Одним из ключевых моментов НАЖБП является нарушение состояния системного энергетического баланса, характеризующегося избытком субстратов, преимущественно углеводов и жирных кислот.

- **Основные источники, откуда доставляются свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК) в печень:**

адипоциты (примерно 60%, т. е. имеет место повышенное высвобождение СЖК),

липогенез *de novo* (около 26%, т.е. конверсия углеводов в жиры в печени)

избыточное потребление жиров в пищу (около 14%).

Патогенез

- Ранее патогенез НАЖБП был представлен как **теория «двух ударов»**.
 - **«Первый удар»** – увеличение содержания жира в печени и развитие стеатоза.
 - **«Второй удар»** – митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, приводящие к развитию НАСГ и прогрессирующего фиброза.
- В настоящее время существует понятие **мультифакторного патогенеза**, включающее различные параллельные процессы:
 - инсулинорезистентность,
 - липотоксичность,
 - воспаление,
 - дисбаланс цитокинов и адипокинов,
 - активация иннантного (врожденного) иммунитета и микробиоты,
 - воздействие экологических и генетических факторов.

- Международным экспертным консенсусом под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в 2020 г. в качестве альтернативы НАЖБП был выдвинут термин «**метаболически ассоциированная жировая болезнь печени**» (МАЗБП), а в 2021 г. той же международной группой предложено это сделать и у детей.

From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) – New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? / M. Flisiak-Jackiewicz, A. Bobrus-Chociej, N. Wasilewska, D.M. Lebensztejn // Journal of Clinical Medicine. 2021. Vol. 10, No. 5. P. 924. DOI:10.3390/jcm10050924.

Defining paediatric metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam [et al.] // Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021. Vol. 6. P. 864-873. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.

Клиническая картина

- **У основной части пациентов с НАЖБП жалобы отсутствуют!**
- Клинические проявления чаще наблюдаются в возрасте **от 8 до 14 лет у детей с ожирением II–III степени**, когда избыточная масса тела составляет более 25%.
- **Жалобы:**
 - ощущение дискомфорта в животе без четкой локализации,
 - боли в правом подреберье,
 - слабость или недомогание.
- **Физикальные данные:**
 - избыточное развитие подкожной жировой клетчатки,
 - возможна **гепатомегалия**.иногда:
 - положительный симптом Ортнера,
 - чувствительность в пилородуоденальной зоне, точке Мейо–Робсона,
 - неустойчивый стул.

Диагностика

■ Диагностические критерии НАЖБП у детей 10-16 лет:

стеатоз
печени

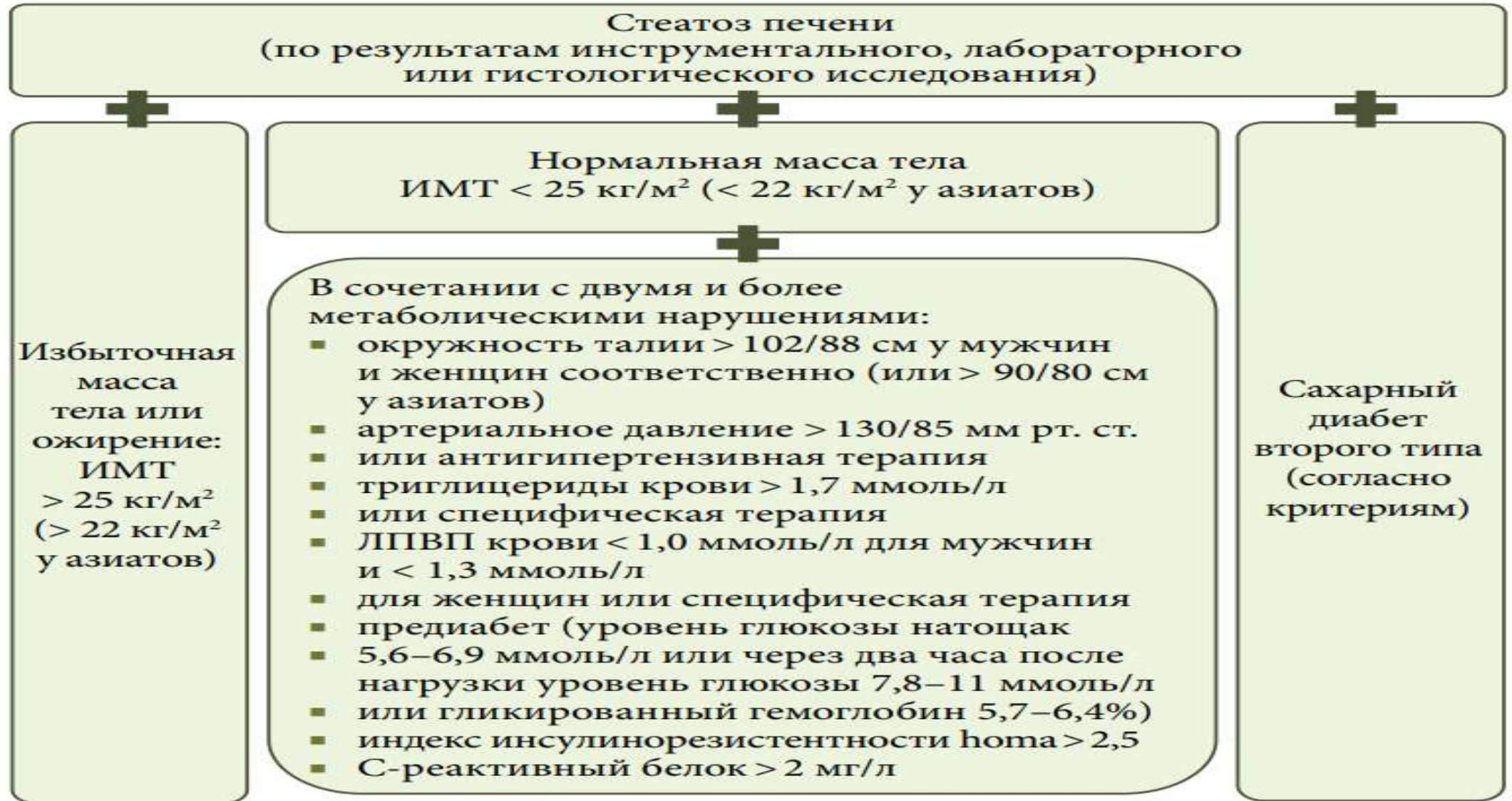
+

- **абдоминальное ожирение:** окружность талии ≥ 90 -го перцентиля
(с поправкой на возраст и пол)
или
- **высокий уровень глюкозы в плазме крови натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л),
или известный СД 2-го типа, или преддиабет**
или
- **наличие по крайней мере двух метаболических нарушений:**
 - триглицеридов $\geq 1,24$ ммоль/л,
 - ЛПВП $\leq 1,03$ ммоль/л,
 - АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.,
 - НОМА-IR $\geq 2,5$,
 - СРБ > 2 мг/л.

- У детей до 10 лет НАЖБП не диагностируется, так как МС встречается крайне редко и не имеет диагностических критериев.

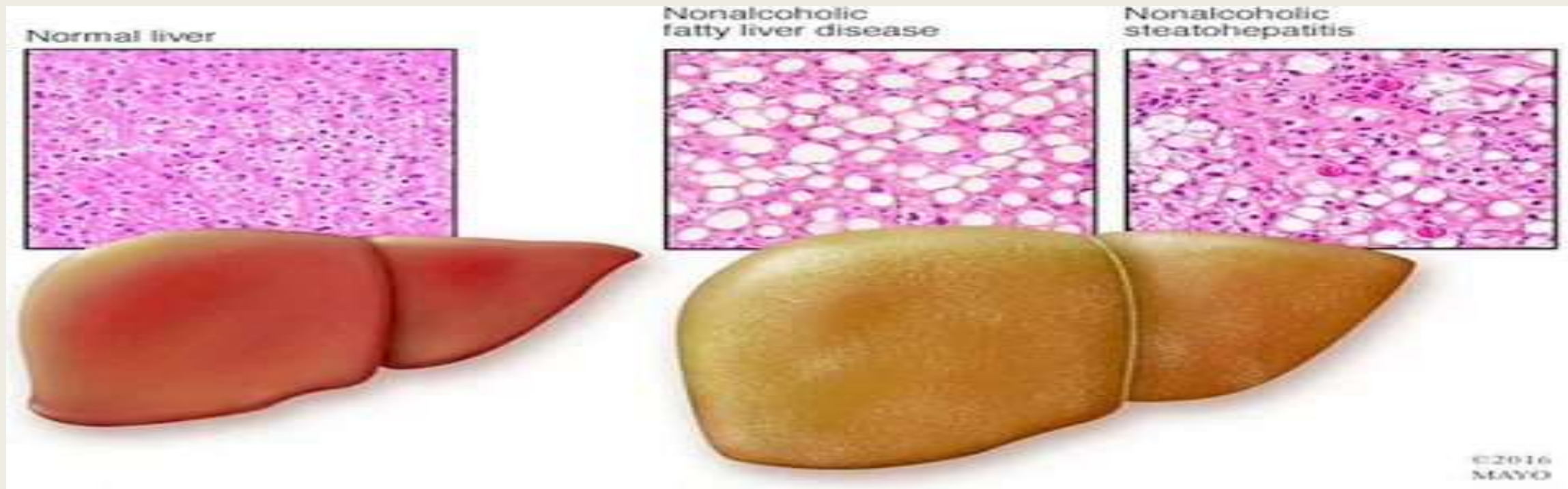
Диагностика

У пациентов старше 16 лет применяются критерии диагностики МС как у взрослых.



Золотой стандарт диагностики НАЖБП

- Наиболее надежным методом, «золотым стандартом» оценки НАЖБП является биопсия печени.
- **Неалкогольный стеатогепатоз** характеризуется накоплением капель жира, жировых включений в гепатоцитах в виде триглицеридов в количестве более 5-10% их массы или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов, а **НАСГ** – наличием участков воспаления, жировой инфильтрации печени, а также некротическими изменениями в гепатоцитах и в некоторых случаях баллонной дегенерацией гепатоцитов и фиброзом.



Показания для проведения биопсии печени у детей с риском развития стеатогепатита и/или прогрессирующего фиброза

- СД 2-го типа
- спленомегалия
- уровень АЛТ > 80 ед./л
- отношение АСТ/АЛТ > 1
- наличие связанного с заболеванием пангипопитуитаризма

Биопсия печени выявляет примерно у 1 из 4 детей, отобранных таким образом, НАСГ, а у 15% - фиброз печени III стадии.

Золотой стандарт диагностики НАЖБП

- Проведение биопсии печени является дорогостоящей, инвазивной и потенциально рискованной и болезненной манипуляцией поэтому в повседневной клинической практике данный метод для диагностики НАЖБП у детей используется крайне редко.

- *Новикова В.П., Калашникова В.А. Состояние печени при ожирении у детей// Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.: СпецЛит, 2016. С. 161-179.*

Особенности оценки биохимических маркеров при НАЖБП у детей

- НОРМА АЛТ в 95-м процентиле у детей с нормальной массой тела, с нормальным обменом веществ, без заболеваний печени

25,8 ед./л для мальчиков

22,1 ед./л для девочек.

- При таком ограничении чувствительность диагностики возрастает с 32 до 80% у мальчиков и с 36 до 92% у девочек.

- АЛТ ≥ 80 ед./л

или

АЛТ постоянно (>3 мес) в 2 раза выше верхней границы нормы

(у девочек ≥ 44 ед./л, у мальчиков ≥ 52 ед./л)

требует проведения дальнейшего обследования.

УЗИ диагностика НАЖБП у детей

- Использование УЗИ для скрининга было рекомендовано Европейским обществом гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов в 2012 г., а в России обществом детских эндокринологов.
- Обычное УЗИ используется для качественной оценки стеатоза, при этом оно информативно при умеренной и тяжелой степени стеатоза (более 30% жира в печени), чувствительность составляет 85%, специфичность 94% при подтвержденной биопсией НАЖБП.

УЗИ диагностика НАЖБП у детей

При стеатозе УЗИ выявляет

- гепатомегалию,
- гиперэхогенность ткани печени,
- нечеткость и обеднение сосудистого рисунка,
- дистальное затухание эхосигнала,
- увеличение эхогенности печени по сравнению с почками.

К недостаткам метода УЗИ диагностики относят

- неколичественную оценку стеатоза,
- снижение чувствительности при стеатозе с количеством жира <30%.

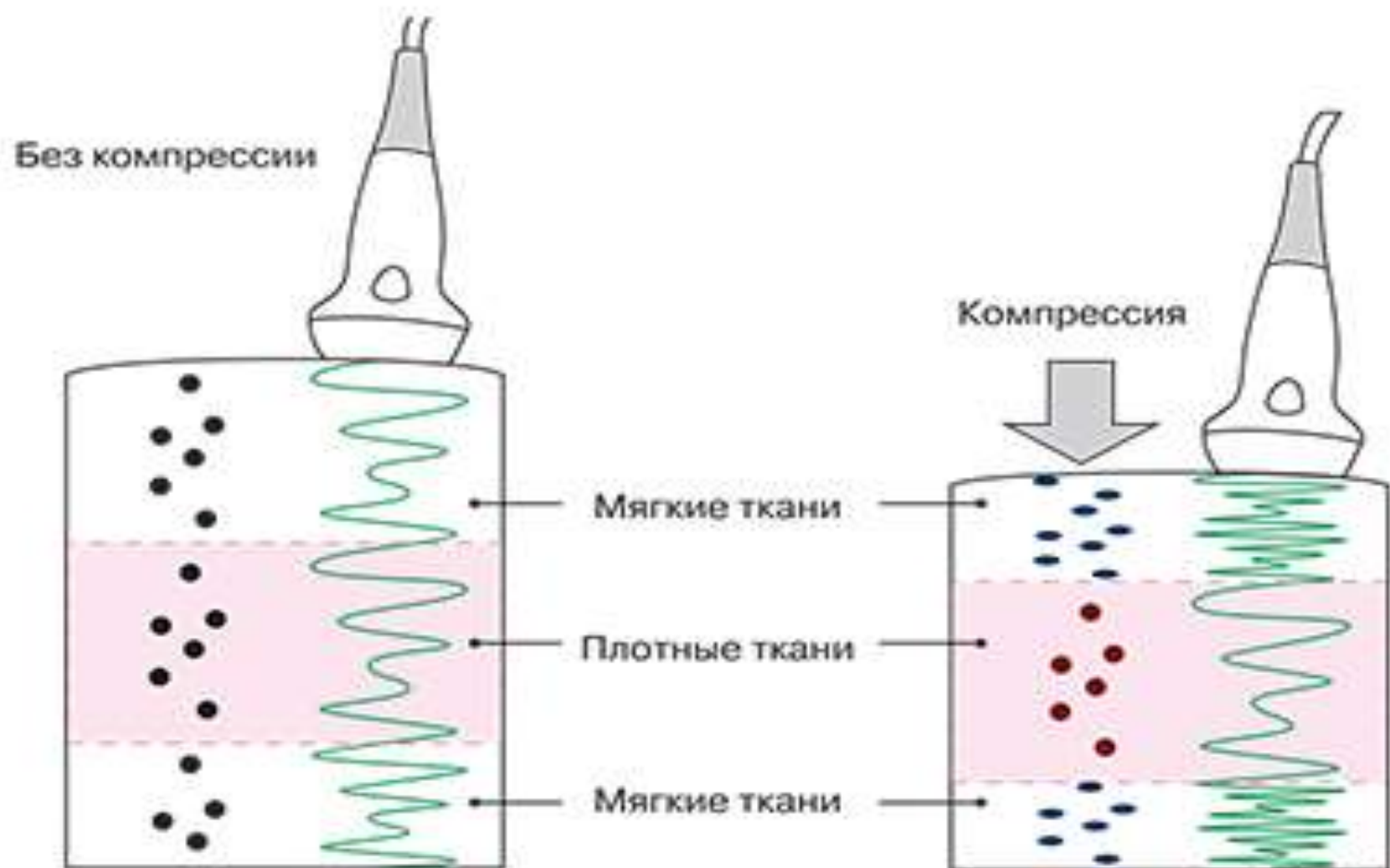
Новое в УЗ-диагностике НАЖБП

Эластография печени – группа диагностических методов, позволяющих визуализировать и количественно оценивать жесткость тканей.

Существует три режима комбинированной эластографии :

- эластография сдвиговых волн,
- компрессионная эластография ,
- затухание УЗ-волны с автоматической программой оценки качества проведенного исследования).

Рис. 2. Схематическое изображение метода компрессионной эластографии и УЗЭСВ



Эластография

Компрессионная - эластография (Strain)

- Механическая компрессия датчиком
- Цветовое кодирование
- Условные единицы

Hitachi, Toshiba (Япония)
AVA – medica (Канада)
Samsung Medison (Корея)
GE HelthCare (США)
Esaote (Италия)
SonoScape (Китай)
SIUI (Китай) и т.д.

Эластография сдвиговой волны

Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI с формированием фронта сдвиговых волн (электронная генерация сдвиговой волны)

Aixplorer (Франция) - кПа или м/с
Bioss-Ultima (Россия) - кПа или м/с

Acoustic Radiation Force Impulse - ARFI (электронная генерация сдвиговой волны)

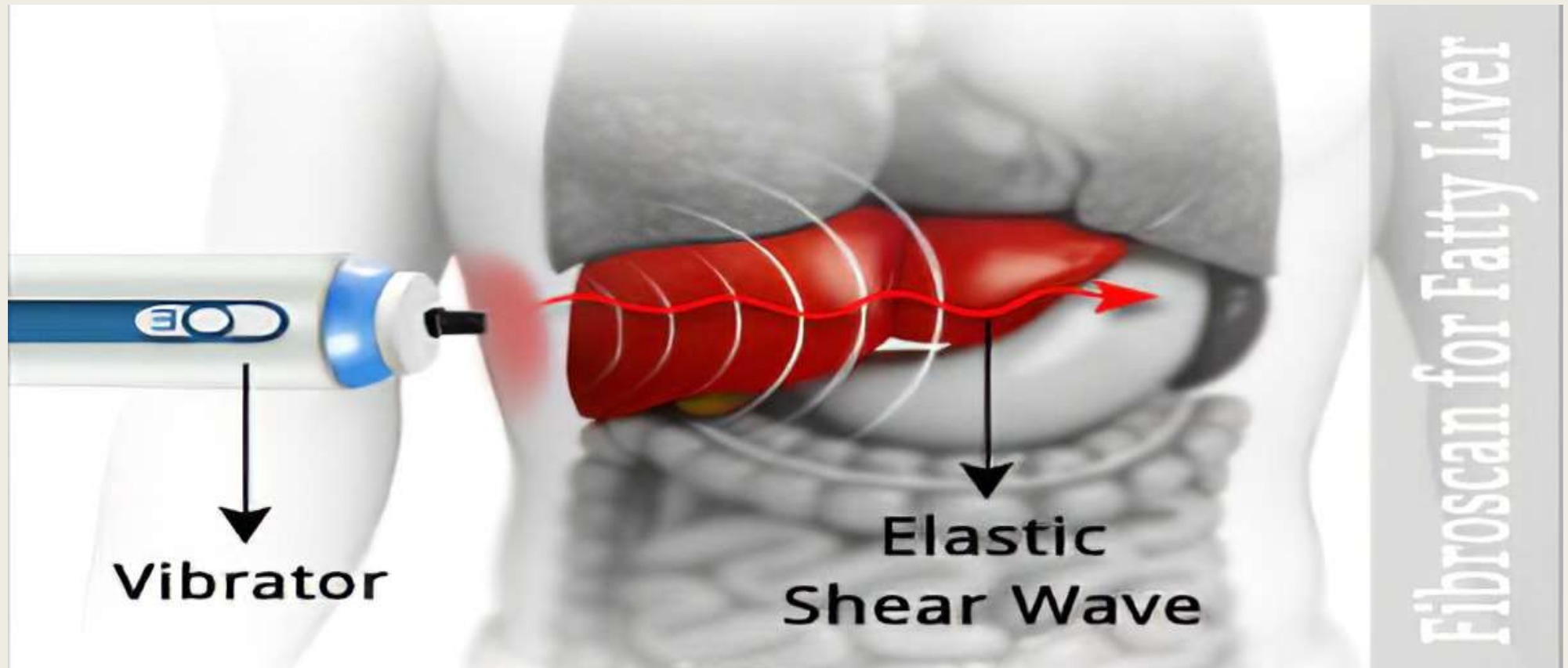
Siemens (Германия) - м/с
Philips (Нидерланды) - кПа

Транзиентная эластография (механическая генерация сдвиговой волны)

FibroScan (Франция) - кПа

Новое в УЗ-диагностике НАЖБП

Транзиентная эластография – УЗИ печени, основанное на оценивании сдвиговых волн, получаемых посредством вибрации тканей от механического импульса.



Метод позволяет получить количественные значения жесткости печени, выраженные в кПа или дБ/см/МГц, которые коррелируют со стадиями стеатоза и фиброза печени в соответствии с международной классификацией фиброза по гистологическому критерию METAVIR более чем на 90% чувствительности.

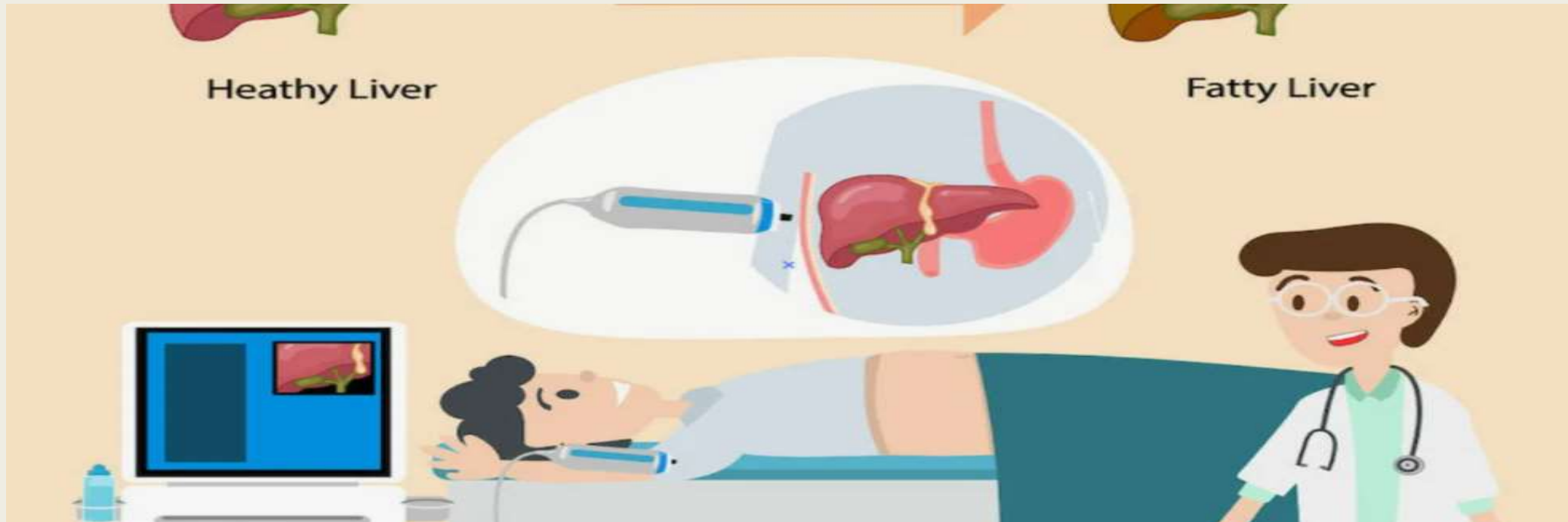
Классификация METAVIR		Стадия фиброза	Ср. значение, кПа	Интервал ср. значений, кПа
F0	Фиброз отсутствует	F0	5.2	3.9-6.5
F1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ	F1	6.4	4.8-8.0
F2	Расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (>1 септы)	F2	8.5	6.3-10.7
F3	Многочисленные порто-центральные септы	F3	10.8	8.1-13.5
F4	Цирроз	F4	24.6	18.5-30.7

Преимущества и недостатки эластографии

Следует отметить, что с помощью режимов эластографии сдвиговой волны рассчитывается также полуколичественный показатель воспалительной активности печени, по аналогии с METAVIR.

Недостаток метода эластографии – искажение результатов при выраженном некровоспалительном процессе.

Транзиентная эластография печени у детей с НАЖБП



- Современные данные подтверждают использование Fibroscan® для оценки НАЖБП в детской популяции.

От неалкогольной к метаболически-ассоциированной жировой болезни печени: современная терминология и тактика ведения детей / А.А. Звягин [и др.] // Практика педиатра. 2023. № 2. С. 14-21.

Особенности применения эластографии у детей

- По-прежнему нет прорыва в позициях мировых экспертов по месту применения эластографии сдвиговых волн в педиатрии.
- Количество опубликованных педиатрических исследований НАЖБП остается низким, а пороговые значения для определения стадии фиброза печени различаются между исследованиями.
- По мнению экспертов, **каждый пациент становится своим собственным контролем**, используя изменения дельты жесткости с течением времени для оценки эффективности лечения или прогрессирования заболевания, помня, что измерение отражает жесткость, а не фиброз.

Борсуков А.В., Вендиктова Д.ё., Скутарь А.И., Ахмедова А.Р. Эластография и стеатометрия печени с позиции мировых экспертов 2018–2022 гг. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(3):32-40.

Диагностика

- **Магнитно-резонансная томография** позволяет определять **содержание жира в печени >5%**. Кроме стеатоза, МРТ печени позволяет оценить наличие и степень выраженности фиброза печени. Использование ограничено из-за высокой стоимости.
- **Компьютерная томография**, хотя и имеет чувствительность 82%, специфичность 100%, не может широко применяться из-за лучевой нагрузки и высокой стоимости.
- Оценка состояния печени при УЗИ схожа с таковой при МРТ, но сильно занижена по сравнению с таковой при биопсии печени.
- Это отражает **сложность точной диагностики НАЖБП неинвазивными методами.**

The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.L. Anderson [et al.] // PLoS One. 2015. Vol. 10. P. e0140908.

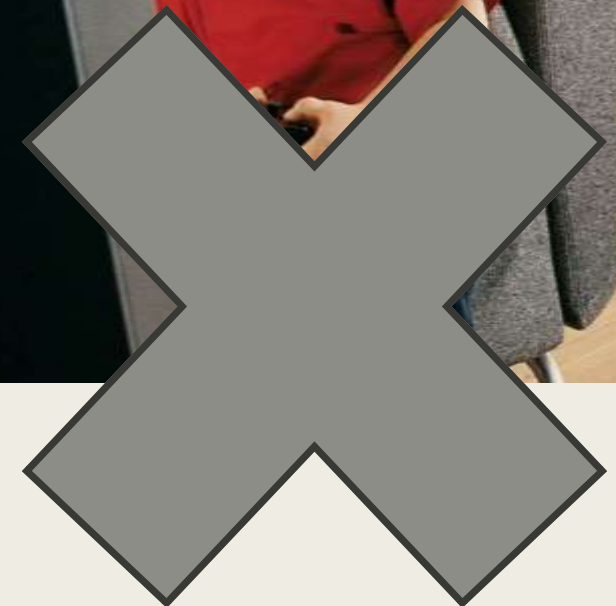
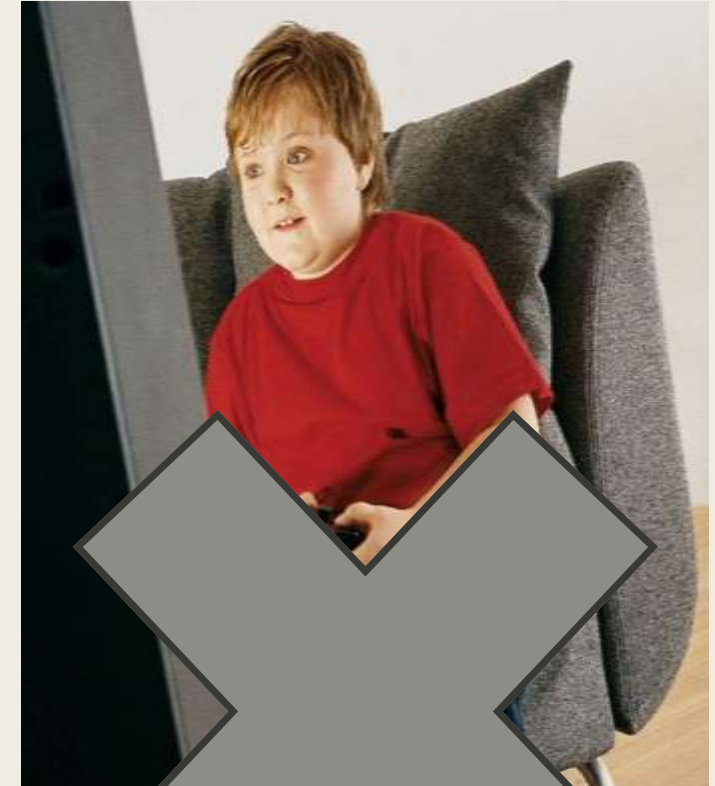
Диагностика

- Для выявления фиброза печени при НАЖБП и определения его стадии могут использоваться **неинвазивные тесты на основании сывороточных маркеров, которые входят в специальные шкалы.**
- У детей для прогнозирования фиброза были предложены две шкалы:
 - педиатрический индекс фиброза при НАЖБП (Pediatric NAFLD Fibrosis Index) и
 - шкала оценки фиброза при НАЖБП у детей (Pediatric NAFLD Fibrosis Score, PNFS).

PNFS лучше предсказывала прогрессирующий фиброз у детей и фиброз, связанный с прогрессирующим заболеванием печени, для расчета используется возраст, ИМТ, АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина.

Лечение

Немедикаментозное и медикаментозное лечение направлено прежде всего на снижение ИМТ.



Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение:

- соблюдение диеты,
- увеличение физической активности,
- уменьшение времени использования компьютера, гаджетов.

Рекомендуемая диета, режим дня подробно описаны в клинических рекомендациях МЗ РФ «Ожирение у детей» 2021 года.

Особое внимание в питании надо уделить ограничению потребления сладких напитков детьми: **запрет/потребление не чаще чем 1 раз в неделю не более 1 порции сладких газированных напитков, соков, компотов, морсов, сладких молочных продуктов и сладких фруктов (до 1 порции весом 100 г в день).**

В настоящее время эффективности физической активности посвящено несколько обзоров, в которых подробно обсуждаются различные аспекты.

Ожирение у детей: роль и возможности двигательной активности в комплексном лечении / В.П. Новикова, В.Л. Грицинская, И.А. Леонова, А.И. Хавкин // Вопросы диетологии. 2020. Т. 10, № 4. С. 24-28.

Медикаментозное лечение

- Идут поиски препаратов для лечения НАЖБП, которые воздействуют непосредственно на гепатоциты.
- Современные данные свидетельствуют о возможности применения для этого **урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)**, которая действует на ведущую причину НАЖБП – отложение жира в гепатоцитах, активируя аутофагию и экзоцитоз, что **ведет к выведению жира из клеток печени**. Такой эффект достигается и при соблюдении диеты.
- Имеющиеся данные о **применении УДХК у детей подтверждают безопасность и эффективность ее применения у детей с НАЖБП**. В российском наблюдательном исследовании отмечено, что после терапии УДХК в дозе 12-15 мг/кг в сутки нормализация активности печеночных ферментов достигнута у 96% детей с НАСГ.

Рейзис А.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков // Русский медицинский журнал. 2019: 7:26-29.

Медикаментозное лечение

- Началось также применение в педиатрической практике **лираглутида** – **агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1**, который уже разрешен для лечения СД 2-го типа у подростков и дал хорошие результаты у взрослых с МАЖБП (в исследовании II фазы). У подростков с ожирением проводится III фаза клинического исследования **семаглутида**. Общим **положительным эффектом** аналогов глюкагоноподобного пептида 1 является **достигнутое значительное снижение массы тела, что способствует уменьшению повреждения печени при НАЖБП у взрослых и защите от сердечно-сосудистых событий и почечных осложнений.**

Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study / M.J. Armstrong [et al.]// Lancet. 2016. Vol. 387. P. 679-690.

Медикаментозное лечение

- Проводится исследование (IIa фаза) эффективности лечения НАЖБП у подростков антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном, используемым сейчас для лечения артериальной гипертензии, ингибитором натрийглюкозотранспортного белка 2 эмпаглифлозином, который снижает реабсорбцию глюкозы почками.
- Накапливаются и сведения о влиянии бариатрических операций у подростков с ожирением на течение НАЖБП.

A randomized, controlled, crossover pilot study of losartan for pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M.B. Vos [et al.] // Pilot and Feasibility Studies. 2018. Vol. 4. P. 109. DOI: 10.1186/s40814-018-0306-4.



Медикаментозное лечение

- Имеются данные об использовании в лечении детей со стеатозом и стеатогепатитом различных пищевых добавок:
 - эссенциальных фосфолипидов,
 - α -токоферола (витамина Е),
 - витамина Д,
 - ω -3- и ω -6-полиненасыщенных жирных кислот,
 - пробиотика *Lactobacillus rhamnosus GG*, синбиотиков,
 - холина,
 - астаксантина.

Использование указанных средств в различной степени снижало уровень АЛТ, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы, частоту стеатоза, степень инсулинорезистентности, ИМТ и/или количество гепатоцитов, вовлеченных в жировую инфильтрацию.

Выводы

- Гетерогенность групп, неясность патогенеза, отсутствие специфических диагностических маркеров, а также отсутствие эффективного и стандартизированного лечения НАЖБП у детей являются основной причиной проведения исследований в этом направлении и обозначения поражения как серьезную проблему здравоохранения в детской патологии.
- Как у взрослых, так и у детей при ожирении в настоящее время начинает использоваться новый термин для обозначения жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией, вместо привычного термина НАЖБП.
- НАЖБП характеризуется резистентностью к инсулину и стеатозом печени, которые в значительной степени обусловлены малоподвижным образом жизни, гиперкалорийной диетой, генетической предрасположенностью и эпигенетическими факторами.
- Разрабатываются новые неинвазивные диагностические инструменты для оценки стеатоза и фиброза печени, которые получают все более широкое применение в клинической практике.
- Идут поиски препаратов для лечения НАЖБП у детей с ожирением, которые воздействуют как непосредственно на гепатоциты, так и на звенья патогенеза заболевания.
- Особенностью течения НАЖБП в детском возрасте является обратимость морфологических изменений, что требует ранней диагностики и лечения.

■ Благодарю за внимание!