

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

© Пода О.А.

УДК 616.36-053.2

DOI <https://doi.org/10.31718/med.2021.25.1-2.13>

СУЧАСНІ КРИТЕРІЇ ВЕРІФІКАЦІЇ ТА ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ*

Пода О.А.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

The article summarizes the knowledge about epidemiological data, clinical features, criteria for verification of the diagnosis, modern principles of diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children based on the analysis of literature sources using paper and electronic databases PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. A review of literary sources on the study of this pathology demonstrates that at the present stage NAFLD has become one of the most common causes of chronic liver disease in children and adolescents because of the growing worldwide epidemic of childhood obesity. The article presents the latest recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the American Association for the Study of Liver Diseases on the screening strategy and basic criteria for verification of the diagnosis, as well as the principles of treatment of this pathology in pediatric practice. Particular attention is paid to the description of the main imaging methods that play a key role in the diagnosis of NAFLD in children and adolescents. The role of lifestyle modification as the main method of NAFLD treatment according to current international recommendations is described in detail. The review also analyzes the main researches that have focused on alternative treatments targeting the basic pathogenic factors of pathology development. In conclusion, the author considered the problem of lack of accurate non-invasive markers of hepatocellular damage and fibrosis in the pediatric practice, as well as the lack of clinical trials to determine optimal approaches to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, diagnosis, treatment, children.

У статті узагальнено відомості щодо епідеміологічних показників, особливостей клінічного перебігу, критеріїв верифікації діагнозу, сучасних методів діагностики та принципів ведення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей на підставі аналізу літературних джерел із використанням паперових носіїв та електронних баз даних PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Огляд літературних джерел з вивчення даної патології демонструє, що на сучасному етапі НАЖХП стає однією з найпоширеніших причин хронічних захворювань печінки у дітей та підлітків в зв'язку із зростаючою у всьому світі епідемією дитячого ожиріння. В статті наведено останні рекомендації Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки щодо стратегії скринінгу та основних критеріїв верифікації діагнозу, а також принципів терапії даної патології в педіатричній практиці. Окрема увага приділена описанню основних методів візуалізації, які відіграють ключову роль в діагностиці НАЖХП у дітей та підлітків. Детально описана роль модифікації способу життя, як основного методу лікування НАЖХП згідно чинних міжнародних рекомендацій. Огляд також висвітлює основні дослідження, які були зосереджені на альтернативних методах лікування, спрямованих на основні патогенні фактори розвитку патології. Як висновок, автор розкриває проблему відсутності в педіатричній практиці точних неінвазивних маркерів гепатоцелюлярного ушкодження та фіброзу, а також недостатню кількість проведених клінічних випробувань для визначення оптимальних підходів до терапії НАЖХП у дітей.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, діагностика, лікування, діти

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найбільш поширених захворювань печінки у дітей та підлітків у розвиненому світі, що тісно пов'язане з центральним ожирінням, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом та розглядається на сучасному етапі, як печін-

ковий прояв метаболічного синдрому [28;22]. З огляду на тісний взаємозв'язок даної патології з метаболічним синдромом, на сьогоднішній день консенсусом міжнародних експертів навіть запропоновано внести зміни щодо номенклатури та визначення НАЖХП та запропоновано змінити назву на «Метаболічно асоці-

*Цитування при атестації кадрів: Пода О.А. Сучасні критерії верифікації та основні принципи ведення неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 1-2. – С. 50–56.

йована жирова хвороба печінки» (MAFLD). На думку експертів дане визначення може потенційно підвищити обізнаність та розуміння пацієнтом патогенезу захворювання [12]. Поширеність захворюваності на НАЖХП серед дітей та підлітків неухильно зростає паралельно епідемії ожиріння у світі. Проведені за останні роки дослідження свідчать, що ризик виникнення НАЖХП на фоні ожиріння в шкільному віці є навіть вищий, ніж у дорослій популяції. Згідно останніх статистичних даних НАЖХП може уражати близько 7% дітей та підлітків у загальній педіатричній популяції, досягаючи до 34% у дітей, що страждають на ожиріння та навіть може стати основною причиною печінкової недостатності та показом для трансплантації печінки в дитячому та підлітковому віці в західному світі протягом наступних 10 років [32, 33; 21].

За гістологічною характеристикою спектр проявів НАЖХП в дитячому віці включає наступні варіанти: стеатоз печінки (NAFL - стеатоз без специфічних запальних змін паренхіми печінки, з наявністю або відсутністю фіброзу), неалкогольний стеатогепатит (NASH - стеатоз печінки з лобулярним запаленням та гепатоцелюлярним ушкодженням з наявністю або відсутністю фіброзу), неалкогольну жирову хворобу печінки з фіброзом (NAFLD with fibrosis - стеатоз або стеатогепатит з перипортальним, портальним або синусоїдальним фіброзом) та неалкогольну жирову хворобу печінки з наявністю цирозу (NAFLD with cirrhosis) [31]. Варто зауважити, що наявність фіброзу указує на більш тяжкий фенотип захворювання, навіть при відсутності стеатогепатиту.

На сьогоднішній день патогенез НАЖХП все ще залишається до кінця не вивченим. В його основі лежить теорія «кількох ударів» (multi-hit), згідно якої першим етапом розвитку захворювання є посилене депонування жиру в гепатоцитах, яке призводить до розвитку оксидативного стресу та формування фібротичних змін печінки шляхом складної взаємодії між клітинами імунної системи, макрофагами та гепатоцитами. В патогенезі НАЖХП на сучасному етапі розглядається роль ліпотоксичності та виникаючого на її фоні окислювального стресу, а також розглядається роль стану кишкової мікрофлори та генетичних факторів, які сприяють метаболічним порушенням, що призводять до накопичення жиру та розвитку запальних змін паренхіми печінки [3; 2].

Клінічний перебіг НАЖХП у більшості дітей залишається практично безсимптомним. До неспецифічних симптомів, які відмічаються у деяких пацієнтів можна віднести тупий біль в правому підребер'ї, відчуття тяжкості в епігастрії, втомлюваність та диспепсичні прояви у вигляді печії, відрижки, нудоти та розладів випорожнень, які часто є ознакою наявності супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Наявність гепатомегалії притаманна менш ніж 50% дітей з НАЖХП, а папілярно-пігментна дистрофія шкіри (acanthosis nigricans), яка є опосередкованим свідченням наявності інсулінорезистентності, у дітей зустрічається також досить рідко.

На жаль, своєчасна діагностика НАЖХП в педіатричній практиці утруднена в зв'язку з недостатнім скринінгом порушення функції печінки у дітей із супутнім ожирінням і відсутністю специфічної клінічної симптоматики захворювання.

Метою даного літературного огляду є висвітлення та узагальнення основних критеріїв верифікації, методів діагностики та принципів терапії неалкогольної

жирової хвороби печінки в педіатричній практиці згідно сучасних міжнародних рекомендацій.

Останні рекомендації по скринінгу та діагностиці НАЖХП у дітей

Останні настанови щодо ведення НАЖХП у дітей були опубліковані в 2017 році Північноамериканським товариством дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) [31]. Крім того, Американська асоціація з вивчення захворювань печінки (AASLD) оновила свої рекомендації щодо НАЖХП та включила розділ, присвячений педіатричній популяції [7]. Ключовими моментами у веденні пацієнтів дитячого віку, подібно до дорослого населення, залишалися також питання визначення факторів ризику, стратегії скринінгу та основних критеріїв верифікації діагнозу, а також пошук неінвазивних маркерів діагностики та принципів терапії даної патології. Всі дані, наведені в клінічних рекомендаціях базуються на офіційному огляді з аналізом останніх світових публікацій, присвячених розгляду даної патології, а надані остаточні висновки чітко розподілені по силі рекомендацій та ступеню доказовості, але при цьому зазначено, що вони можуть бути модифіковані з урахуванням вимог місцевого законодавства та можливостей певного лікувального закладу.

Одним із важливих питань, висвітлених в даних рекомендаціях був вік пацієнтів, які підлягають скринінгу на дану патологію. Згідно думки експертів скринінг має розглядатися у всіх пацієнтів з ожирінням (ІМТ ≥ 95 -го процентиля) віком від 9 до 11 років, а також у дітей з надмірною масою тіла (ІМТ ≥ 85 -го та < 94 -го процентиля), які мають діагностовані фактори ризику: абдомінальний тип жиророзподілу, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемію, апное уві сні та обтяжений сімейний анамнез щодо НАЖХП (рівень доказовості В1). Згідно даних рекомендацій скринінгу можуть підлягати і пацієнти молодшого віку за умови наявності в них важкого ступеню ожиріння, сімейного анамнезу по НАЖХП або гіполіпітуїтаризму (рівень доказовості В2). На сьогоднішній день найкращим скринінговим маркером НАЖХП у дітей залишається рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), який рекомендовано визначати у всіх дітей старше 9-річного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. Не дивлячись на те, що рівень показника є стандартизований, інтерпретацію АЛТ в педіатричній практиці на сучасному етапі рекомендується проводити згідно визначених за статевими ознаками норм - 22 Од/л для дівчаток та 26 Од/л для хлопчиків (рівень доказовості А1). Саме дані біологічні межі були запропоновані на основі проведення репрезентативних досліджень в досить різноманітній когорті дітей в Сполучених Штатах Америки [15]. Згідно сучасних рекомендацій тривале (більше 3-х місяців) підвищення рівня АЛТ більше 2-х нормативних значень у дітей з надмірною масою тіла або діагностованим ожирінням варто розцінювати, як прояв НАЖХП або ж розглядати інші причини хронічного гепатиту (рівень доказовості С1). При цьому експерти зазначають, що рівень АЛТ > 80 Од/л вимагає підвищеного клінічного занепокоєння, адже даний показник більше свідчить про ймовірність захворювання печінки іншої етіології та потребує негайної диференційної діагностики. Якщо ж початковий скринінговий рівень АЛТ у дитини з ожирінням є в межах вікової норми, необхідно повторне визначення даного показника кожні 2-3 роки, особливо при наяв-

ності незмінних факторів ризику, або його більш ранній повторний скринінг за умови прогресування в дитини ожиріння та пов'язаних з ним порушень вуглеводного та ліпідного обмінів (рівень доказовості С2).

Виходячи з патогенетичного взаємоз'язку НАЖХП з наявним в дитини метаболічним синдромом, одним із важливих діагностичних етапів залишається визначення наявності та ступеню тяжкості окремих компонентів порушення вуглеводного та ліпідного обмінів в організмі. Згідно критеріїв Міжнародної діабетичної асоціації (2007р.) [34] основними компонентами метаболічного синдрому у дітей вважаються: абдомінальний тип жиророзподілу (за процентильними таблицями за статтю та віком), артеріальний тиск ≥ 95 -ї перцентилі для відповідного віку дитини; глікемія натщесерце $\geq 5,6$ ммоль/л або порушення толерантності до глюкози або наявний цукровий діабет 2 типу; рівень тригліцеридів (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л та рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ) $< 0,9$ ммоль/л. Враховуючи той фактор, що НАЖХП на сучасному етапі розглядається, як печінкова маніфестація метаболічного синдрому, а сама наявність даного синдрому є вагомим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [10;1], згідно рекомендацій експертів NASPGHAN та AASLD всім дітям з підозрою на НАЖХП обов'язково необхідний постійний контроль артеріального тиску та визначення повного ліпідного спектру крові (рівень доказовості В1). Пацієнтам дитячого віку з підозрою на НАЖХП експерти також обов'язково рекомендують проведення скринінгу на наявність діабету (при верифікації діагнозу та потім щорічно) шляхом визначення рівня глюкози натще або рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Якщо ж дані показники знаходяться в переддіабетичному діапазоні, рекомендованим є проведення тесту на толерантність до глюкози (рівень доказовості А1).

Алгоритм діагностики НАЖХП як в дорослих, так і в дітей обов'язково включає методи візуалізації печінки для встановлення наявності стеатозу, а також по можливості визначення стадії захворювання (стеатоз, стеатогепатит, або ж наявність фіброзу та цирозу печінки). На сучасному етапі в педіатричній практиці все ще залишається тенденція до скринінгового використання ультразвукового дослідження (УЗД) для верифікації стеатозу печінки, як одного з найбільш доступних та неінвазивних методів діагностики. Проте відомо, що середня чутливість даного діагностичного методу для верифікації стеатозу печінки варіює від 73,3% до 90,5%. Основними обмеженнями УЗД є дуже низька чутливість при виявленні легкого ступеню стеатозу (метод дозволяє визначити стеатоз при ураженні $>20\%$ - 30% паренхіми печінки), труднощі проведення обстеження у пацієнтів з вираженим ожирінням (з ІМТ >40), а також фактично неможливість розмежування різних стадій уражень печінкової тканини (не розрізняє стадію запалення та фіброзу) [29;4]. Згідно чинних настанов експертів NASPGHAN та AASLD використання УЗД не рекомендується в якості скринінгового методу діагностики НАЖХП у дітей (погана чутливість та специфічність), але даний метод може допомогти для визначення інших причин захворювань печінки (включаючи патологію жовчного міхура, оцінку портальної гіпертензії та ін.) (рівень доказовості В1). УЗД органів черевної порожнини обов'язково рекомендовано проводити у дітей з ожирінням, у яких початковий (скринінговий) рівень АЛТ >80 Од/л, або рівень АЛТ залишається вище двох норм протягом 3-х міся-

ців на фоні застосування дієтичних рекомендацій. До неінвазивних та доступних методів обстеження, які дозволяють оцінити наявність та ступінь фіброзу печінкової тканини відноситься еластографія - метод, що базується на визначенні зміни щільності печінкової тканини. Контрольований параметр загасання ультразвуку, який визначається під час проведення транз'єнтної еластографії (ТЕ) печінки за допомогою апарату FibroScan дозволяє оцінити ступінь тяжкості стеатозу та наявність фібротичних змін печінкової тканини. Дана методика на сучасному етапі вже доступна для широкого використання у дітей старшого віку, а результати дослідження, проведеного в Бостонській дитячій лікарні, продемонстрували, що даний метод здатний виявити наявність або відсутність стеатозу, а також розрізнити різні ступені стеатозу з достатньою точністю в порівнянні з біопсією печінки [9], проте його функціональні можливості все ж обмежені наявністю в пацієнта вираженого ожиріння з високим индексом маси тіла. Метод магнітно-резонансної томографії (МРТ) згідно проведених епідеміологічних досліджень та клінічних випробувань в дорослій популяції також виявився досить об'єктивним тестом для кількісного визначення стеатозу печінки, а проведене нещодавно дослідження показало, що його результати добре корелюють зі ступенем стеатозу, визначеним морфологічно у пацієнтів дитячого віку [18]. На сучасному етапі такі досить інформативні методи, як магнітно-резонансна томографія (МРТ) та спектроскопія (МРС) стають більш доступними для використання в педіатричній практиці, але все ще широко не використовуються для скринінгу НАЖХП через високу вартість та відсутність чітких граничних показників для визначення ступеню стеатозу печінки у дітей. Такий метод діагностики, як комп'ютерна томографія (КТ) печінки за результатами проведених досліджень здатний виявляти стеатоз печінки з чутливістю до 72% та специфічністю до 95%, але він, як правило, не використовується в педіатричній практиці з міркувань профілю безпеки [31]. Використання методу КТ для оцінки ступеню стеатозу печінки згідно думки експертів NASPGHAN не рекомендовано у дітей з огляду високого радіаційного ризику (рівень доказовості В1).

На сучасному етапі найбільш точним діагностичним методом для верифікації діагнозу та визначення ступеню тяжкості НАЖХП все ще залишається біопсія печінки. Типовими гістологічними особливостями НАЖХП у дітей є стеатоз, нерідко з частковим або портальним запаленням або балонна дегенерація гепатоцитів, при цьому наявність фіброзу свідчить про тривалий термін захворювання. Циротичні зміни печінки при НАЖХП досить рідко зустрічаються в дитячій популяції. Переваги біопсії печінки полягають у виявленні пацієнтів з більш важкими та прогресуючими стадіями захворювання з метою вчасної інтенсифікації терапевтичних заходів. Також проведення біопсії печінки є важливим етапом диференційної діагностики іншої патології печінки, особливо аутоімунного гепатиту, остаточна верифікація якого є іноді досить складною без застосування інвазивних методик обстеження. В будь-якому разі питання проведення біопсії печінки у дітей має розглядатися індивідуально, обговорюючи всі переваги та ризики з родиною пацієнта [31;7]. Згідно думки експертів NASPGHAN проведення біопсії печінки слід розглядати у пацієнтів з високим ризиком розвитку стеатогепатиту та фіброзу печінки. До потенційних ризиків згідно чинних рекоме-

ндації відносяться: високий рівень АЛТ (>80 Од/л), наявність спленомегаїї, відношення АЛТ/АСТ >1, панигіпопїтуаризм та діабет 2 типу (рівень доказовості В1).

Враховуючи перераховані вище клініко-діагностичні особливості НАЖХП в дитячому віці можна виділити фактори, які опосередковано можуть свідчити про високу та низьку вірогідність розвитку саме даної патології печінки в дитини. До факторів, які говорять на користь вірогідної НАЖХП відносяться: асимптоматичний перебіг захворювання, наявність надмірної маси тіла/ожиріння, нормальний рівень білірубїну в біохімічному аналізі крові, вік дитини більше 3 років, підвищення рівня АЛТ ≤ 2 норм та наявні ознаки метаболічного синдрому в дитини. Фактори, які примушують засумніватися в діагнозі НАЖХП та понукають до проведення більш ретельної диференційної діагностики захворювання: наявність вираженої клінічної симптоматики патології печінки, нормальна або знижена маса тіла, підвищення рівня білірубїну, вік дитини молодше 3 років, підвищення рівня АЛТ >2 норм, наявність клінічних ознак основного захворювання [27]. В керівництві по веденню НАЖХП у дітей також окремо виділені «червоні прапори», які свідчать

про наявність серйозної патології печінки та потребують негайного проведення диференційного діагнозу. Згідно думки експертів до «червоних прапорів» можна віднести такі ознаки, як наявність жовтяниці, збільшення лівої долі печінки, спленомегаїї, лейко- та тромбоцитопенїя, тривале підвищення печінкових ферментів (більше двохрічного періоду), наявність у пацієнта хронічної втоми та виникаючу шлунково-кишкову кровотечу.

Одним із найважливіших етапів діагностичного алгоритму НАЖХП у дітей є проведення диференційної діагностики. Згідно чинним рекомендаціям експертів NASPGHAN та AASLD всім дітям, які вірогідно мають діагноз НАЖХП потрібно виключати інші етіологічні причини підвищення рівня АЛТ та стеатозу печінки (рівень доказовості А1). Перелік патологій, які можуть викликати стеатоз печінкової тканини та підвищення рівня печінкових ферментів є досить обширним та включає широкий спектр генетичних та метаболічних порушень, вірусних, ендокринних захворювань та ятрогенні фактори [13;11]. Орієнтовний перелік патологій з якими необхідно проводити диференційну діагностику НАЖХП наведено в таблиці 1.

Таблиця 1
Диференційна діагностика НАЖХП в дитячому віці

Можливі причини патології печінки	Скринінговий об'єм обстежень для виключення
Вірусні гепатити	Визначення антитїл до HCV та HAV (методом ІФА), визначення поверхневого антигену HBV (HBsAg)
Аутоїмунний гепатит	Сироваткові γ -глобуліни, антинуклеарні антитїла (ANA), антитїла до мікосом печінки та нирок 1 типу (KLM-1) та/або антигладком'язевї антитїла (SMA), загальний рівень білка та IgG
Хвороба Вільсона	Рівень церулоплазміну крові, добове визначення мідї в сечї, біопсія печінки при необхідності
Гемохроматоз	Рівень феритину в сироватці крові, індекс насичення трансферїном
Медикаментозно індукована патологія печінки	Виключення прийому наступних препаратів: амїодарон, кортикостероїди, метотрексат, антидепресанти, вальпроєва кислота та високоактивна антиретровірусна терапія (HAART)
Муковісцидоз (лише у дітей раннього віку)	Копрологічне дослідження, визначення фекальної еластази, проведення потової проби
Цєліакія (лише у дітей раннього віку)	Визначення імуноглобулінів (IgA та IgG) до тканинної трансглутамїнази та загального імуноглобуліну А (IgA)
Гїпотиреоз	Тиреотропний гормон та вільний тироксин
Дефіцит альфа-1 антитрипсину	Визначення рівня альфа-1 антитрипсину в сироватці крові та проведення при необхідності генотипування

Основні принципи ведення НАЖХП в педїатричній практиці на сучасному етапі

«Модифікація життя» - поняття, яке включає в себе поліпшення якості харчування та збільшення фізичної активності, є першочерговою та базисною стратегією ведення пацієнтів з НАЖХП дитячого віку. Саме контрольоване зниження маси тіла - єдиний уніфікований на сьогоднішній день метод лікування НАЖХП та основна рекомендація щодо терапії даної патології, яка висвітлена в керівних принципах NASPGHAN та AASLD [31;7]. Дітям з НАЖХП рекомендований режим харчування, збалансований за вмістом макро- та мікронутрієнтів для забезпечення гармонійного розвитку, обмеження продуктів з високим глікемічним індексом та насичених жирних кислот. Натомість, рекомендується дієта з високим вмістом харчових волокон, природних антиоксидантів (цільнозерновї злаки, овочї та фрукти), а також збільшення вживання в раціоні поліненасичених омега-3 жирних кислот. На даний час жодне дослідження не продемонструвало перевагу конкретної дієти для терапії

НАЖХП в педїатричній практиці, але найбільш важливою стратегією дієтичного харчування залишається рекомендація уникати вживання підсолоджених цукром напоїв (рекомендація А1) [31]. Разом з дотриманням дієти не менш важливе значення для терапії НАЖХП має фізична активність. Подїбно до питання щодо специфіки дієти, жоден тип фізичних навантажень не показав переваг в терапії НАЖХП у дітей з ожирінням. Згідно результатів одного з опублікованих досліджень, саме регулярна фізична активність достовірно знижувала показники АЛТ у пацієнтів з НАЖХП незалежно від показників втрати маси тіла [23;17]. Ще однією з важливих стратегій модифікації способу життя згідно думки експертів є обмеження часу, проведеного біля екрану до < 2 годин на добу (рекомендація В1). Результати застосування бариатричної хїрургії, як одного з методів зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням в дорослій популяції показують позитивний ефект щодо впливу на НАЖХП, але дана методика може бути рекомендованою з обережністю в педїатричній практиці, лише вїбрково для пацієнтів з дуже високим ступенем ожиріння [31]. На

сьогоднішній день бариатрична хірургія не рекомендується як специфічна терапія НАЖХП з огляду на відсутність результатів у підлітків.

Фармакотерапія є наступною лінією в лікуванні НАЖХП в педіатричній практиці. Варто зазначити, що на сучасному етапі жодне дослідження не продемонструвало переконливої доказової бази ефективності застосування певних медикаментозних засобів при лікуванні даної патології. Саме тому, на сьогоднішній день жодне фармакологічне лікування НАЖХП так і не було затверджено Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та ліків США (Food and Drug Administration, FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA). Проведення клінічних випробувань лікарських препаратів при НАЖХП в дитячій популяції залишається складним завданням через відсутність затверджених неінвазивних біомаркерів патології та недостатньої кількості інформації щодо типового перебігу хвороби у дітей. Достовірні дані по дослідженні успішності терапії вимагають гістологічного підтвердження, що також створює додаткові труднощі саме в педіатричній практиці. Основними напрямками медикаментозного впливу є сприяння зменшенню накопиченню жиру в гепатоцитах та усунення процесів фіброзоутворення, зниження рівня окислювального стресу, процесів апоптозу та запалення в тканині печінки, а також корекція дисбіозу мікробіоти кишечника та усунення метаболічної ендоксемії.

На сьогоднішній день цілий ряд медикаментозних засобів та біологічних добавок розглядався в якості ймовірних терапевтичних агентів при НАЖХП в педіатричній популяції. Багато клінічних випробувань та кагортних досліджень зосередили свою увагу на застосуванні вітаміну Е та метформіну в терапії НАЖХП у дітей. Найбільш масштабне рандомізоване контрольоване дослідження TONIC, яке включало 173 дітей та підлітків з підтвердженою гістологічно НАЖХП, не показало достовірного зниження показника АЛТ, проте виявило покращення гістологічної картини печінки у дітей та підлітків на фоні тривалого прийому добавок вітаміну Е [16]. Головним суперечливим моментом даної терапії є обговорення безпечності тривалого прийому рекомендованих високих доз вітаміну Е в педіатричній практиці, з огляду на результати деяких мета-аналізів клінічних випробувань, які виявили підвищені ризики летальності, розвитку серцево-судинних патологій та раку передміхурової залози на фоні лікування вітаміном Е у дорослій популяції [5].

Враховуючи тісний патогенетичний зв'язок між розвитком НАЖХП та наявним станом інсулінорезистентності, в якості можливої базисної терапії в багатьох дослідженнях пройшли апробацію препарати з групи інсуліносенситайзерів. Згідно з результатами описаного вище багатоцентрового дослідження TONIC застосування у пацієнтів з НАЖХП метформіну у дозі 1000 мг на добу не виявило ніякої різниці з плацебо в біохімічних показниках функції печінки та покращенні гістологічної картини печінкової тканини [5]. Однак, даний препарат залишається першою лінією в терапії дітей та підлітків з цукровим діабетом 2 типу.

Омега-3 жирні кислоти (докозагексаєнова кислота (DHA) та ейкозапентаєнова кислота (EPA)) теоретично мають покращувати гістологічну картину печінки у пацієнтів із НАЖХП шляхом сприяння окисленню жирних кислот та інгібування *de novo* ліпогенезу. Проте,

дослідження ефективності омега-3 жирних кислот при НАЖХП показали непереконливі та суперечливі результати. У одному з рандомізованих контрольованих досліджень прийом DHA протягом 6 місяців у дітей із підтвердженою біопсією НАЖХП виявив значне зниження стеатозу печінки порівняно з плацебо [24], але контроль проводився лише з використанням методу УЗД, який згідно думки експертів має невисоку точність у виявленні жирової дегенерації печінкової тканини. Проведене пізніше інше рандомізоване дослідження з використанням DHA у дітей із ожирінням та НАЖХП, навпаки, не показало жодного терапевтичного впливу на рівень АЛТ, гістологічні зміни печінки та стан інсулінорезистентності у пацієнтів дитячого віку [14]. Проте, не дивлячись на отримані суперечливі результати стосовно поліпшення гістологічної картини печінки, високий профіль безпеки та позитивний вплив на ліпідний спектр крові дозволяє рекомендувати препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот в якості одного з терапевтичних засобів у дітей з ожирінням та метаболічним синдромом.

Аналогічно непереконливими є також результати застосування препаратів урсодезоксихоїлоївої кислоти (УДХК), яка володіє антиоксидантним, антиапоптичним та цитопротекторним ефектами та мала б чинити позитивний вплив на гістологічну структуру печінки при НАЖХП. Як у дорослого населення, так і в педіатричній практиці застосування УДХК в якості монотерапії, або в комбінації з вітамінами Е та С на фоні модифікації способу життя, не показали переконливих доказів порівняно з плацебо [30;20].

На сучасному етапі все більше дослідників звертають увагу на стан кишкової мікробіоти, як один із важливих факторів патогенезу НАЖХП. За останні роки з'являється багато робіт, які наглядно демонструють, що зміни кишечного мікробіому підвищують кишкову проникність та сприяють транслокації інвазивних патогенів через анатоμο-фізіологічну вісь «кишківник-печінка», посилюючи тим самим запальні процеси в печінковій тканині. В 2019 році в журналі «Nutrients» було опубліковано огляд, присвячений вивченню впливу пробіотиків на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки. В огляді висвітлено результати 26 рандомізованих контрольованих досліджень тривалістю від 1 міс до року, які показали, що використання пробіотиків позитивно впливало на рівень печінкових ферментів та знижувало показники запалення. Деякі дослідження навіть продемонстрували, що пробіотичні культури мають практично синергічний дію з метформіном, знижуючи рівень інсулінорезистентності та зменшуючи показники внутрішньопечінкового жиру [8]. Заслугує уваги також опубліковане у минулому році дослідження по вивченню стану кишкового мікробіому у якості неінвазивного маркера ризику гепатоцелюлярної карциноми у дорослих пацієнтів з НАЖХП в стадії циротичних змін, яке виявило різке зниження кількості пробіотичних бактерій, здатних продукувати бутират [26].

Подальші перспективні напрямки терапії

На сучасному етапі на стадії апробації в якості перспективних терапевтичних агентів при НАЖХП знаходяться препарати з різних фармакологічних груп. Переважна більшість рандомізованих клінічних досліджень (РКД), безперечно, проходить в дорослій популяції, деякі з них показують позитивні результати. Одним з препаратів, який розглядається в якості альтер-

нативних методів лікування НАЖХП у дорослих та дітей є Лозартан (блокатор рецепторів ангіотензиногену II). Даний препарат так і не вдалося протестувати при дослідженні в дорослій популяції, але на сучасному етапі триває РКД з Лозартаном при терапії НАЖХП у дітей та підлітків віком від 8 до 17 років [19]. Основною метою дослідження є зниження рівня АЛТ шляхом зниження регуляції інгібітора активатора плазміногену-1 та блокування системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

На сьогоднішній день також проводяться клінічні випробування з застосуванням в терапії НАЖХП у дорослих пацієнтів Обетихолієвої кислоти - агоніста печінкового ядерного рецептора, який модулює обмін жовчних кислот, ліпідів та глюкози та є схваленим засобом для лікування первинного біліарного холангіту [25]. Обетихолева кислота вже продемонструвала позитивний вплив на стеатоз печінки, запалення та фіброз у дорослій популяції, але мала побічні ефекти у вигляді вираженого шкірного свербіжу та несприятливого впливу на ліпідний профіль крові. Кінцевою метою дослідження є довгострокова (до 7 років) ефективність обетихолевої кислоти порівняно з плацебо стосовно покращення гістологічної картини печінки у пацієнтів з НАЖХП та фіброзом.

Ще одним фармакологічним агентом, що заслуговує на увагу є Елафібранор (GFT505) - подвійний агоніст PPAR- α / δ , що діє як сенсibilізатор інсуліну. У другій фазі РКД, яке проводилося в дорослій популяції у 274 пацієнтів з НАЖХП даний препарат показав гарні результати у покращенні гістологічної картини тканини печінки [6]. Наразі триває РКД з вивчення фармакокінетики та профілю безпеки 3-х місячного прийому Елафібранору в педіатричній практиці.

Висновок

На сучасному етапі неалкогольна жирова хвороба печінки є однією з провідних хронічних патологій печінки в педіатричній практиці та становить важливу міждисциплінарну медичну проблему у всьому світі. Актуальними та мало дослідженими на сьогоднішній день залишаються знання про особливості перебігу та прогноз даної патології у дітей. Мало вивчені та все ще не розроблені в дитячій популяції точні неінвазивні маркери для визначення гепатоцелюлярного пошкодження та фіброзу при НАЖХП у дітей та підлітків. На даний час модифікація способу життя все ще залишається основною терапевтичною стратегією даної патології у дітей, хоча її ефективність досить часто може бути обмеженою через відсутність комплаєнсу між лікарем та пацієнтом. Сучасні дослідження зосереджені на пошуку нових перспективних методів лікування НАЖХП в педіатричній практиці, але все ще недостатньо клінічних випробувань для визначення оптимальних підходів до терапії даного захворювання у дітей з точки зору доказової медицини.

Література

1. Кайдашев И.П. Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома. *Endokrynologia* 2020;25(2): 158-170. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-2.158>
2. Крючко Т.О., Пилипенко О.А., Несіна І.М., Шликова О.А., та співавт. Клініко-генетичні аспекти розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у дітей з метаболічним синдромом. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2014;5(1):37-43.
3. Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents:

pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann Med*. 2012;44(1):29-40. doi:10.3109/07853890.2010.547869

4. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, et al. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):765-73. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.050.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013;8:e74558. doi: 10.1371/journal.pone.0074558.
6. Connolly JJ, Ooka K, Lim JK. Future pharmacotherapy for non-alcoholic steatohepatitis (NASH): review of phase 2 and 3 trials. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):264-275. doi: 10.14218/JCTH.2017.00056.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
8. Chencheng Xie, Dina Halegoua-DeMarzio. Role of Probiotics in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Does Gut Microbiota Matter? *Nutrients*. 2019;11(11):2837. doi: 10.3390/nu11112837
9. Desai NK, Harney S, Raza R, et al. Comparison of controlled attenuation parameter and liver biopsy to assess hepatic steatosis in pediatric patients. *J Pediatr*. 2016;173:160-164. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.021
10. Di Sessa A, Umamo GR, Miraglia Del Giudice E. The association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in children. *Children (Basel)*. 2017;4:7. doi:10.3390/children4070057
11. Di Sessa A, Grazia Cirillo, Stefano Guarino, et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: current perspectives on diagnosis and management. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2019;10:89-97. doi: 10.2147/PHMT.S188989
12. Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus Panel on MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
13. Himes RW, Barlow SE, Bove K, et al. Lysosomal Acid Lipase Deficiency Unmasked in Two Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160214. doi: 10.1542/peds.2016.0214.
14. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucińska A, et al. Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2015;166(6):1358-63.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.01.056.
15. Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. *Contemp Clin Trials* 2010; 31:62-70. doi: 10.1016/j.cct.2009.09.001.
16. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668. doi: 10.1001/jama.2011.520.
17. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, et al. The pharmacological management of NAFLD in children and adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1225-1237. doi:10.1080/17512433.2017.1365599
18. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018;67:858-872. doi: 10.1002/hep.29596.
19. Michael Doulberis, Stergios A, Apostolis P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: from adult trials to perspectives in the management of children and adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020; 21(3):247-251. doi:10.1080/14656566.2019.1702967

20. Mitchel EB, Lavine JE. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1155–1170. doi:10.1111/apt.12972
21. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5:16-8. doi: 10.21037 / tgh.2019.09.08.
22. Newton KP, Hou J, Crimmins NA, et al. Prevalence of pre-diabetes and type 2 diabetes in children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):e161971. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.1971.
23. Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology.* 2006;44(2):458-65. doi: 10.1002 / hep.21262
24. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child.* 2011;96(4):350-3. doi: 10.1136/adc.2010.192401.
25. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9972):956–965. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4
26. Ren Z, Li A, Jiang J, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2019;68:1014-1023. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315084.
27. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1267-77. doi: 10.1111 / apt.12518.
28. Schwimmer JB, Zepeda A, Newton KP, et al. Longitudinal assessment of high blood pressure in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014; 9(11):e112569. doi: 10.1371/journal.pone.0112569.
29. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:190-195. doi: 10.1097 / MPG.0b013e31821b4b61.
30. Socha P, Horvath A, Vajro P, et al. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(5):587–596. doi:10.1097/MPG.0b013e31818e04d1
31. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. 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). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64:319. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
32. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-555. doi: 10.1053 / j.gastro.2014.11.039.
33. Yu EL, Golshan S, Harlow KE, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. *J Pediatr.* 2019;207:64-70. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.021.
34. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. *Lancet.* 2007;369(9579):2059-61. doi: 10.1016 / S0140-6736 (07) 60958-1.

Матеріал надійшов до редакції 10.02.2021