

616.36-053.4-008.9

Пилипенко О.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ДІТЕЙ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою нашого дослідження стало виявлення порушень вуглеводного обміну як одного з факторів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей. Під спостереженням знаходилося 38 пацієнтів з ожирінням, з них 18 дітей з діагностовано НАЖХП, яким проводилося комплексне обстеження, що включало в себе збір анамнестичних даних, об'єктивне обстеження, визначення рівня глюкози, імунореактивного інсуліну, розрахунок індексу інсулінорезистентності. Під час проведення дослідження ми виявили достовірно вищі показники індексу маси тіла та співвідношення об'єму талії до стегон в групі дітей з порушенням функції печінки. Моніторинг стану вуглеводного обміну показав, що пацієнти з діагностовано НАЖХП мають достовірно вищі показники глюкози натщесерце, імунореактивного інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА-IR. Таким чином, розвиток жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням формується на фоні виражених змін вуглеводного обміну. В основі виявлених змін лежить феномен інсулінорезистентності та гіперінсулінізму.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, діти.

Публікація є фрагментом НДР «Імунно-генетичні та клінічні критерії прогнозування розвитку та особливостей перебігу стеатогепатиту в дітей з метаболічним синдромом» (ДРН 0111 У 005141)

Згідно даних останніх досліджень з'являється все більше доказів того, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) являється однією з найбільш частих патологій печінки в дитячому та підлітковому віці [3, 6, 8]. Актуальність проблеми підкреслюється тим, що в суспільстві відмічається катастрофічне зростання однієї з головних причин НАЖХП – ожиріння, як серед дорослого населення, так і серед дітей. За останні 20 років розповсюдженість ожиріння серед дітей у віці 6–11 років збільшилась з 7 до 13%, а серед підлітків 12–19 років – з 5 до 14% [1, 7, 13]. Так, в країнах Євросоюзу НАЖХП виявляється у 2,6% дітей, в той час, як у дітей з підвищеною масою тіла – у 22,5-52,8% [1, 2, 9]. На сьогоднішній день суттєвим підвищенням ризику виникнення НАЖХП у дітей є стійке зростання частоти метаболічного синдрому (МС), який представлений комплексом взаємопов'язаних порушень вуглеводного та жирового обміну, механізмів регуляції артеріального тиску та функцій ендотелію, що формуються на фоні нейроендокринних порушень. На сьогоднішній день МС являється однією з найактуальніших світових медико-соціальних проблем. Широка поширеність МС, його роль у розвитку коморбідних захворювань – цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії, атеросклерозу не викликає сумнівів і визначає інтенсивність наукових пошуків ключових ланок патогенезу, діагностики, профілактики та лікування даного симптомокомплексу [10]. Багатьма дослідженнями доведено, що неалкогольну жирову хворобу печінки можна розглядати, як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому, асоційованого з інсулінорезистентністю [1, 2, 5].

Інсулінорезистентність є доволі розповсюдженим станом в дорослій популяції. Згідно даних Американської асоціації клінічних ендокринологів, від 70 до 80 млн. американців стражда-

ють на інсулінорезистентність. Більше 50% людей з артеріальною гіпертензією мають дану патологію, серед хворих з ЦД 2 типу її частота підвищується до 80% [4, 12, 14]. Значно менше відомостей щодо розповсюдженості інсулінорезистентності в дитячій популяції. Як правило, дослідження, присвячені вивченню цього питання, проводяться в групах високого ризику, в першу чергу – серед дітей з надлишковою масою тіла або ожирінням [3, 8].

Феномен інсулінорезистентності характеризується зниженням чутливості тканинних рецепторів до ендогенного інсуліну, що виробляється в достатній та, навіть, підвищеній кількості. Важливою патогенетичною ланкою являється порушення метаболізму глюкози та ліпідів в жировій тканині, що призводить до посилення ліполізу та надмірного вивільнення вільних жирних кислот (ВЖК), які через портальну циркуляцію потрапляють до печінки. Отже, центральною ланкою інсулінорезистентності стає печінка, де підвищена утилізація ВЖК з одного боку призводить до розвитку компенсаторної гіперінсулінемії, з іншого – до каскаду реакцій по інтенсифікації синтезу атерогенних фракцій ліпопротеїдів. В свою чергу гіперінсулінемія, через порушення ауторегуляції інсулінових рецепторів, підвищує периферичну інсулінорезистентність. Таким чином, виникає замкнене коло [12, 14].

Метою нашого дослідження стало виявлення порушень вуглеводного обміну як одного з предикторів розвитку жирової хвороби печінки у дітей на фоні метаболічного синдрому.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі гастроентерологічного відділення ПОДКЛ та ендокринологічного відділення ДМКЛ м. Полтава. Всього під спостереженням знаходилося 38 дітей віком від 7 до 17 років, в яких діагностовано ожиріння згідно міжнародних рекомендацій та діючого протоколу діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей. Діагноз НАЖХП формулювали згідно класифікації МКХ-10 (К.76.0 – жирова

ва дегенерація печінки). Всі пацієнти були розподілені на дві групи. Основну групу (n = 18) склали діти, в яких на фоні вираженого ожиріння було діагностовано неалкогольну жирову хворобу печінки, до групи порівняння (n = 20) увійшли пацієнти з діагностованим ожирінням без порушень функцій печінки. Діагноз НАЖХП верифікували за допомогою даних УЗ обстеження печінки (підвищення ехогенності та дифузна неоднорідність паренхіми печінки, поглинання УЗ променя та ознаки помірної гепатомегалії) та змін в біохімічному аналізі крові (підвищення сироваткових трансаміназ). З метою скринінгу для виключення уражень вірусної та аутоімунної етіології всі пацієнти були обстежені на HBs-Ag та анти- HCV, визначали антинуклеарні (ANA) та антимитохондріальні антитіла, а також рівень α -трипсину та церулоплазміну як маркерів обмінних порушень печінки. Всім дітям було проведено комплексне обстеження, що включало в себе збір анамнестичних даних, антропометрію та загально клінічні аналізи. Надлишкова маса тіла/ожиріння розраховувалася за відсотком надлишкової маси від потрібної з використанням перцентильних таблиць згідно віку і статі. Абдомінально-вісцеральний тип ожиріння визначали за допомогою співвідношення об'єму талії до стегон (От/Ос). Для виявлення порушень вуглеводного обміну всім пацієнтам визначали концентрацію глюкози крові натщесерце (ГКН), проводили пероральний глюкозо толерантний тест (ПГТТ), концентрацію імунореактивного інсуліну визначали іммунохімічним методом з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Розраховували індекс HOMA – IR, який являється критерієм інсулінорезистентності за формулою :

$$\text{HOMA – IR} = \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$$

* глюкоза (ммоль/л)/22,5

Обробка числових даних здійснювалася загальноприйнятими в медичній статистиці математичними методами. Вираховували показники середніх величин (M), помилок середніх величин (m) досліджуваних показників. Статистичну вірогідність обчислювали, використовуючи критерій t Ст'юдента. Різницю показників вважали вірогідною при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Аналіз вікового та статевого складу обстежуваних дітей показав, що переважну більшість пацієнтів обох груп становили хлопчики (майже 70%), середній вік дітей не мав достовірної різ-

ниці і становив 12 років (в діапазоні 7-17 років).

Оцінюючи клінічну симптоматику захворювання, слід відмітити, що скарги пацієнтів обох груп були практично однаковими та не мали специфічності й були пов'язані більше зі змінами, викликаними супутньою патологією з боку шлунково-кишкового тракту. Однак, при поглибленому опитуванні, ми виявили, що переважна більшість дітей (практично 90 %) мала скарги, характерні для проявів антено-невротичного синдрому, що проявлялися у вигляді швидкої втомлюваності, розладів уваги та пам'яті, сонливості, підвищеної дратівливості. Майже 75% всіх дітей відмічали періодичні головні болі та болі в ділянці серця, що виникали при фізичному та психоемоційному навантаженні, метеочутливість, у 60% дітей було виявлено підвищення АТ понад вікову норму.

Збираючи анамнестичні дані ми виявили, що надлишкова вага спостерігалася в більшості пацієнтів з 2-3-х річного віку і лише 20% дітей групи порівняння відмітили, що почали набирати вагу ближче до пубертатного віку. Практично 90% дітей обох груп визнали, що дієти не дотримуються взагалі або роблять це нерегулярно, зловживаючи легкозасвоюваними вуглеводами, 70% пацієнтів ведуть малорухомий образ життя, і лише 20% дітей мали успішні спроби схуднення, але ефект був нетривалим. Аналізуючи сімейний анамнез, ми виявили, що у 50% дітей з НАЖХП була обтяжена спадковість по розвитку ЦД, що відмічався у родичів по другій лінії, практично у 70% пацієнтів обох груп близькі родичі мали надлишкову вагу тіла, у 40% з них спостерігалася АГ.

Згідно даних нашого дослідження підвищення індексу маси тіла (ІМТ) відмічалася у всіх обстежених дітей, причому показники були достовірно вищими у пацієнтів з виявленою НАЖХП ($30,3 \pm 0,97$ та $27,2 \pm 0,88$ – відповідно, $p < 0,05$), майже 48% дітей даної групи мали $\text{ІМТ} > 30$, на відміну пацієнтів групи порівняння, де даний показник відмічався лише у 18% дітей. Абдомінально –вісцеральний тип ожиріння мала переважна кількість обстежених дітей – майже 90%, але показники співвідношення об'єму талії до стегон були достовірно вищими в групі дітей з порушенням функції печінки (таб. 1), даний факт ще раз доводить, що формування абдомінального ожиріння є одним з предикторів розвитку жирового гепатозу.

Таблиця 1
Показники антропометрії у обстежуваних дітей (M \pm m)

Показник	Діти з НАЖХП (n=18)	Діти з ожирінням (n=20)
Маса тіла, кг	73,9 \pm 5,15	66,2 \pm 3,97
ІМТ	30,3 \pm 0,97*	27,2 \pm 0,86
Співвідношення От/Ос	1,01 \pm 0,014*	0,93 \pm 0,08

* - достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи ($p < 0,05$)

Моніторинг стану вуглеводного обміну пока-

зав, що вміст глюкози натщесерце був в межах

норми практично у всіх обстежуваних дітей (89,5%), лише два пацієнти з виявленим жировим гепатозом мали збільшення глікемії натщесерце вище 6,1 ммоль/л, а в однієї дитини був діагностований ЦД 2 типу. Проте, не дивлячись на те, що базальний рівень глюкози знаходився в межах норми у пацієнтів обох груп, середні показники були достовірно вищими у дітей з діагностованою жировою хворобою печінки (4,7±0,2 та 3,9±0,19 – відповідно, $p \leq 0,05$). (таб.2). Досліджуючи глікемічний профіль, ми виявили, що лише у 2 (11%) пацієнтів з жировим гепатозом та у 4 (20%) дітей групи порівняння

тест виявлення толерантності до глюкози був нормальним, решта дітей обох груп мали тенденцію до гіперінсулінемічного типу глікемічної кривої, так звана «пласка» крива, що характеризується відсутністю вираженого підвищення рівня глюкози в крові через 60 хв після вуглеводного навантаження. Отримані нами дані співпадають з дослідженнями багатьох авторів, які доводять, що у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням часто виявляється гіперінсулінемічний тип глікемічної кривої з тенденцією до зниження рівня цукру як натщесерце, так і через 1 год після глюкозного навантаження.

Таблиця 2

Показники стану вуглеводного обміну у дітей з НАЖХП та ожирінням (M±m)

Показник	Діти з НАЖХП (n=18)	Діти з ожирінням (n=20)
ГКН, ммоль/л	4,7±0,2*	3,9±0,19
Глюкоза крові через 2 год (ПГТТ), ммоль/л	4,76±0,18	4,36±0,2
ІРІ, мкОд/мл	24,8±3,68**	12,9±0,88
НОМА-ІR	5,1±0,78*	2,2±0,14

* - достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи ($p < 0,05$)

** - достовірність різниці порівняно з показниками 1-ї групи ($p < 0,01$)

Рівень постпрандіальної глюкози через 120 хв після навантаження був в межах норми практично в усіх пацієнтів і не мав вірогідної відмінності в досліджуваних групах. Проте, слід відмітити, що при нормальних показниках глюкозотолерантного тесту, рівень глюкози через 2 год після навантаження має істотно понижуватися, досягаючи попереднього рівня до 180 хв, чого не спостерігалось практично у 70% дітей з жировою хворобою печінки та у 42% пацієнтів групи порівняння, в яких рівень постпрандіальної глюкози через 120 хв залишався на тому ж рівні та навіть мав тенденцію до підвищення. Отримані дані можуть свідчити про те, що у відповідь на глюкозне навантаження рівень інсуліну в крові спочатку істотно підвищується, а потім тривале перенапруження інсулярного апарату може призводити до його виснаження та інсулінової недостатності [3, 11].

Показники інсуліну крові натщесерце були достовірно вищими в групі пацієнтів з жировою хворобою печінки, ніж в дітей з діагностованим ожирінням (24,8±3,68 та 12,9±0,88 – відповідно, $p \leq 0,01$). Причому, базальна гіперінсулінемія (рівень вище 24,4 мкОд/мл) спостерігалася у 46,6% дітей основної групи, в основному, у дівчаток. Розраховуючи індекс інсулінорезистентності НОМА-ІR, ми також отримали достовірно вищі показники у пацієнтів з НАЖХП порівняно з групою дітей з ожирінням без порушення функції печінки (5,1±0,78 та 2,2±0,14 – відповідно, $p \leq 0,05$).

Висновки

Таким чином, не викликає сумнівів той факт, що розвиток жирової хвороби печінки формується на фоні виражених порушень вуглеводного обміну як одного з критеріїв метаболічного синдрому у дітей. Крім того, самі структурно-

функціональні зміни в печінці при НАЖХП можуть спричинювати виражені метаболічні наслідки у вигляді гіперглікемії, гіперінсулінізму та інсулінорезистентності. Виявлення в ході дослідження групи дітей з нормоглікемією натщесерце та гіперглікемією через 2 год, свідчить про необхідність включення тесту на толерантність до глюкози в обстеження дітей з ожирінням для своєчасного виявлення порушень вуглеводного обміну та попередження розвитку НАЖХП.

Література

1. Бабак О.Я. Причини та метаболічні наслідки жирової хвороби печінки / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №4 (54). – С.8-16.
2. Бабак О.Я. От механизмов повреждения – к фармакологической коррекции стеатоза и стеатогепатита / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Здоров'я України. – 2010. – № 9. – С. 60–64.
3. Белоусов Ю.В. Жировий гепатоз у дітей: дефініція та діагноз / Ю.В. Белоусов, Е.Н. Бабаджян // Сучасна педіатрія. – 2010. – №5(33). – С.107-109.
4. Єгорова Є.Г. Морфологічні зміни печінки при інсулінорезистентності / Є.Г. Єгорова, Л.А. Звенигородська, С.Г. Хомерики // Російський медичний журнал. – 2008. – Т.16, №4. – С.30-31.
5. Мехтієв С.Н. Неалкогольна жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / С.Н. Мехтієв, В.Б. Гриневич, А.В. Бращенко // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 29–37.
6. Синицин П.А. Метаболічний синдром в дітей та підлітків. Клініко-генетичні паралелі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / П.А. Синицин. – М., 2009. – 27 с.
7. Ткач С.М. Розповсюдженість, діагностика, перебіг та стратегія лікування неалкогольної жирової хвороби печінки / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – №1-2. – С.63-65.
8. Урсова Н.І. Жирова дистрофія печінки при метаболічному синдромі в практиці лікаря-педіатра / Н.І. Урсова // Лікуючий лікар. – 2010. – №1. – С. 29–36.
9. Чернявський В.В. Жирова хвороба печінки як інтегральна проблема внутрішньої медицини / В.В. Чернявський // Новини медицини та фармації. – 2011. – №4(354). – С.64-67.
10. Bagry H. S. Metabolic syndrome and insulin resistance / H.S. Bagry, S. Raghavendram, F. Carli // An-esthesiology. – 2008. – V.108. – P. 506–523.
11. Feldstein A.E. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years / A.E. Feldstein, Treepraserysuk [at al.] // Gut. – 2009. – V. 58. – P. 1538-1544.
12. Kotronen A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome / A. Kotronen, H. Yki-Jarvinen // Arterioscler. Thromb. Vas. Biol. – 2008. – V.28(1). – P.27-38.

13. Ivashkin V. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation / V. Ivashkin, O. Drapkina // Gut. – 2009. – V.58. – P. 20-27.

14. Lamt K.T. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production / K.T. Lamt // Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab. – 2003. – V. 284. – P.863-873.

Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Пилипенко А.А.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, дети.

Целью нашего исследования стало выявление нарушений углеводного обмена как одного из факторов развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей. Под наблюдением находилось 38 детей с ожирением, из них 18 пациентов с диагностированной НАЖБП, каким проводилось комплексное обследование, включавшее в себя сбор анамнестических данных, объективное обследование, определение уровня глюкозы, иммунореактивного инсулина, расчет индекса инсулинорезистентности. При проведении исследования мы выявили достоверно более высокие показатели индекса массы тела и соотношения объема талии к бедрам в группе детей с нарушением функции печени. Мониторинг состояния углеводного обмена показал, что пациенты с диагностированной НАЖБП имеют достоверно более высокие показатели глюкозы натощак, иммунореактивного инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IP. Таким образом, развитие жировой болезни печени у детей с ожирением формируется на фоне выраженных изменений углеводного обмена. В основе выявленных изменений лежит феномен инсулинорезистентности и гиперинсулинизма.

Summary

CHARACTERISTICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Pylypenko A.A.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, children.

This study was aimed to identify disorders of carbohydrate metabolism as a contributing factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. There were 38 children with obesity under supervision, including 18 patients with diagnosed NAFLD. All the children underwent comprehensive examination including collection of anamnesis, physical examination, measuring of blood glucose, immunoreactive insulin, and insulin resistance index calculation. During the study we found out significantly higher levels of body mass index and the waist to hips ratio in the group of children with impaired liver function. Studying carbohydrate metabolism, we revealed the patients with NAFLD had significantly higher levels of fasting glucose, immunoreactive insulin and insulin resistance index HOMA-IR. Therefore the development of fatty liver disease in children with obesity mainly occurred against the background of pronounced changes in carbohydrate metabolism. The phenomenon of insulin resistance and hyperinsulinism underlay the changes detected.