



Т. О. Крючко¹, Л. М. Бубир¹, О. А. Пода¹, І. О. Коленко¹,
І. В. Іваницький¹, Л. А. Коваленко², І. Г. Черевко³

¹ Полтавський державний медичний університет

² Центр спеціалізованої педіатричної допомоги КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М. В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»

³ КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки в дітей: можливості діагностики та лікування

За даними останніх статистичних звітів, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) може вражати близько 7% дітей і підлітків у загальній педіатричній популяції західних країн і третину дітей із верифікованим ожирінням та може загрожувати трансформацією в тяжчі форми враження печінки як у дитячому, так і в дорослому віці з розвитком стеатогепатиту і/або печінкової недостатності. Своєчасна верифікація стеатотичної хвороби печінки та підшлункової залози у дітей становить проблему через відсутність специфічних клінічних проявів захворювання та недостатній скринінг порушень функції печінки в педіатричних пацієнтів із діагностованим ожирінням.

Мета — дослідити терапевтичну ефективність застосування комбінованого препарату на основі карнітину, бетаїну та аргініну в дітей із метаболічно нездоровим ожирінням та супутніми коморбідними станами.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 30 пацієнтів віком від 6 до 18 років, у яких діагностовано ожиріння. Усі пацієнти перебували під спостереженням у дитячих відділеннях м. Полтави. Залежно від коморбідності пацієнтів з ожирінням розподілили на три групи по 10 дітей у кожній. У 1-шу групу залучили дітей зі стеатотичною хворобою печінки, у 2-гу — дітей з інсулінорезистентністю (ІР), у 3-тю — дітей із метаболічно здоровим ожирінням без ознак стеатотичного ураження печінки та порушення вуглеводного обміну. Проводили антропометричні дослідження (обвід талії та стегон) і розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), визначали основні біохімічні печінкові показники, оцінювали стан ліпідного та вуглеводного обміну, досліджували жорсткість печінки за результатами зсувнохвильової еластометрії. Діти з метаболічно нездоровим ожирінням протягом 3 міс, окрім протокольних рекомендацій, приймали карнітин-бетаїн-аргініновий комплекс. Через 3 міс проводили повторну оцінку клініко-лабораторних та інструментальних змін у всіх пацієнтів.

Результати. Пацієнтів стратифікували за віком і статтю. У групах пацієнтів, які, окрім рекомендацій щодо модифікації способу життя, харчової поведінки та збільшення фізичної активності, приймали карнітин-бетаїн-аргініновий комплекс, зареєстровано тенденцію до зниження маси тіла та статистично значуще зменшення ІМТ у дітей, які мали ожиріння, асоційоване зі стеатозом та ІР. Вагомим індикатором позитивної клінічної динаміки у пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням стало зниження показників обводу талії порівняно з дітьми з метаболічно здоровим ожирінням. Дослідження рівня печінкових трансаміназ на тлі медикаментозної корекції в дітей зі стеатотичною хворобою печінки продемонструвало статистично значуще зниження вмісту аланінамінотрансферази. Оцінка показників ліпідного обміну на тлі запропонованої терапії виявила статистично значуще ($p < 0,01$) зниження рівня тригліцеридів у пацієнтів із МАЖХП і позитивний вплив на динаміку змін глікемічного профілю в пацієнтів з ІР. За результатами нашого спостереження, діагностичну цінність у пацієнтів із МАЖХП мають динамічні зміни показників еластометрії, що підтверджується статистично значущим зменшенням діапазону значень жорсткості печінки в цих пацієнтів після терапії.

Висновки. З огляду на складні патогенетичні механізми розвитку метаболічних змін у дітей з ожирінням доцільним є організація мультидисциплінарного супроводу на амбулаторному етапі спостереження

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 30/09/2024. Прийнято до друку • Accepted 21/10/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Крючко Тетяна Олександрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри педіатрії № 2. E-mail: drkryuchko@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

всіх пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням для раннього виявлення патологічних коморбідних станів. За результатами нашого дослідження, дієтична добавка на основі карнітин-бетаїн-аргінінового комплексу поліпшила обмінні процеси в печінці та підшлунковій залозі за рахунок позитивних гепатопротекторних, антиоксидантних, протизапальних, антифібротичних і ліполітичних властивостей його молекул, що визначає подальші можливості використання цього препарату в комплексних рекомендаціях пацієнтів з ожирінням та метаболічними дисфункціями.

Ключові слова: діти, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, ожиріння, інсулінорезистентність, діагностика, лікування.

На початку XXI ст. загострилася проблема хвороб цивілізації, до яких належать серцево-судинні захворювання, патологія травної та ендокринної систем [1]. Хоча за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності та інвалідності в Європі, дедалі більше уваги науковці приділяють хворобам печінки, оскільки вони посідають друге місце серед причин втрати працездатності населення Європейського регіону [11]. Щорічно захворювання печінки спричиняють близько 2 млн смертей, або 4 % летальних випадків (тобто одна з кожних 25 смертей у світі спричинена хворобами печінки), приблизно дві третини з них реєструють в осіб чоловічої статі [15]. Смертність пов'язана з такими ускладненнями, як цироз та гепатоцелюлярна карцинома. Відомо, що найпоширенішими причинами цирозу печінки у світі є вірусні гепатити, алкоголь та метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП), раніше відома як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), за останнім визначенням — метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП). Печінка має здатність до регенерації порівняно з іншими органами організму, що дає змогу контролювати та запобігати низці її захворювань при своєчасному та раціональному впровадженні широкого спектра комплексних лікувально-превентивних заходів. Тому актуальним є пошук ефективної стратегії збереження та зміцнення здоров'я населення шляхом вирішення проблем, пов'язаних із захворюваннями печінки, зокрема раннє виявлення та модифікація чинників ризику розвитку захворювань печінки, своєчасна діагностика та впровадження сучасних терапевтичних рекомендацій.

В одному з найпрестижніших загальномедичних наукових журналів «Lancet» у 2022 р. опубліковано перший звіт комісії із захворювань печінки в Європі в межах спільного проекту з European Association for the Study of the Liver (EASL, Європейська асоціація з вивчення печінки), в якому приділено увагу проблемі стрімкого зростання кількості випадків ожиріння й пов'язаних із ним захворювань серцево-судинної, травної

та ендокринної систем, ураження нирок та органів опорно-рухового апарату як у дорослих, так і в дітей [23]. З 1990 до 2022 р. у світі відбулося збільшення кількості осіб з ожирінням більше ніж удвічі серед дорослих та в 4 рази серед підлітків. За даними ВООЗ, у 2022 р. 2,5 млрд дорослих мали надлишкову масу тіла, з них у 890 млн діагностовано ожиріння. Поширеність надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей віком від 5 до 19 років зростає з 8 % у 1990 р. до 20 % у 2022 р. і становила понад 390 млн випадків із майже однаковою частотою в хлопчиків і дівчаток [37]. За даними дослідження, проведеного у 2017–2020 рр. США, серед дітей віком від 2 до 18 років наявність ожиріння зафіксовано в кожній п'ятій дитині (близько 14,7 млн дітей) [27].

За даними ВООЗ, за поширеністю ожиріння Україна посідає одне з перших місць серед країн Європейського регіону. Відповідно до статистичних даних Центру громадського здоров'я МОЗ України, у країні щорічно діагностують близько 20 тис. нових випадків ожиріння серед дітей і підлітків [3]. Провідну роль у зростанні нових випадків ожиріння відіграє тривалий стрес через війну, що зумовлює зміну харчової поведінки під час тривожних та депресивних станів. Найбільший негативний вплив на організм має фенотип метаболічно нездорового ожиріння (metabolically unhealthy obese), при якому відбувається накопичення ектопічного жиру не лише в підшкірній клітковині (як при метаболічно здоровому ожирінні), а й у вісцеральних органах (печінці, підшлунковій залозі, серці), що призводить до порушення обміну глюкози, розвитку інсулінорезистентності (ІР), серцево-судинних захворювань і метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки та підшлункової залози. Таким чином, на тлі зростання ожиріння у світі прослідковується прямо пропорційний зв'язок зі збільшенням кількості верифікованих випадків МАЖХП [29].

На перший погляд, стеатотична хвороба печінки не є серйозною проблемою, оскільки при первинних лабораторних скринінгах печінкові та ліпідні показники можуть тривало зберігатися в межах референтних значень за рахунок компенсаторних можливостей організму. Однак

під час огляду дитини з ожирінням лікар має проаналізувати можливі механізми коморбідного ураження органів і систем та можливість трансформації одного захворювання в інше (наприклад, стеатозу в стеатогепатит, ІР у цукровий діабет (ЦД)) для визначення обсягу діагностичних обстежень і терапевтичних рекомендацій. За даними останніх статистичних звітів, МАЖХП може вражати близько 7% дітей і підлітків у загальній педіатричній популяції західних країн і третину дітей із верифікованим ожирінням та може загрожувати трансформацією в більш тяжкі форми ураження печінки як у дитячому віці, так і в дорослому, з розвитком стеатогепатиту і/або печінкової недостатності [10]. Своєчасна верифікація стеатотичної хвороби печінки та підшлункової залози у дітей становить проблему через відсутність специфічних клінічних виявів захворювання та недостатній скринінг порушень функції печінки в педіатричних пацієнтів із діагностованим ожирінням [12, 39]. Це зумовлює необхідність проведення комплексного обстеження та динамічного спостереження за дітьми з надмірною масою тіла. При огляді дитини з підвищеною масою тіла спеціалістам первинної ланки надання медичної допомоги (педіатрам і лікарям загальної практики-сімейної медицини) слід правильно та своєчасно організувати маршрут пацієнта, скеровувати його до вузькопрофільних спеціалістів (дитячих ендокринологів, гастроентерологів та дієтологів), які за потреби визначають спектр та обсяг діагностичних процедур (від визначення печінкових проб до проведення еластографії з виявленням початкових фібротичних змін), що дасть змогу запобігти пізньому встановленню діагнозу МАЖХП та відтермінованому лікуванню, забезпечить від упередженості в клінічних схемах, які віддають пріоритет терапії захворювань печінки, що прогресують, а не ранній їхній діагностиці чи профілактиці.

Попри широке поширення стеатотичної хвороби печінки, досі відсутні чіткі уніфіковані рекомендації щодо лікування цього захворювання. Тому менеджмент пацієнтів з ожирінням та стеатотичними ураженнями внутрішніх органів, зокрема печінки, потребує розширення діагностичних заходів і проведення своєчасної харчової та медикаментозної корекції. З огляду на складні патогенетичні механізми розвитку МАЖХП, вибір препаратів для лікування цієї патології зумовлений наявністю в лікарських засобах антиоксидантних, гепатопротекторних, антифібротичних, протизапальних та ліпотропних ефектів [16]. Важливим елементом медикаментозної

корекції є вибір оптимального препарату для зменшення запалення, стеатозу, фіброзу печінки, відновлення показників ліпідного та вуглеводного обміну. Оскільки чинні терапевтичні рекомендації не містять затверджених медикаментозних препаратів, схвалених саме для лікування пацієнтів із МАЖХП, тривають численні клінічні випробування ефектів різних фармакологічних кандидатів для усунення фіброзу та несприятливих метаболічних наслідків (ожиріння, ІР та кардіоваскулярних ризиків).

Нині загально визнаною є гіпотеза «множинних ударів», яка розглядає вплив комбінованих ефектів багатьох чинників на генетично сприйнятливий суб'єкти для індукції МАЖХП [9, 12]. Першим таким ударом є накопичення жиру в печінці з подальшим розвитком некротичного запалення та фіброзу. Крім того, значний вплив мають чинники харчування, кишкова мікрофлора, а також генетичні та епігенетичні чинники. Дослідження, проведені останніми роками, приділяють особливу увагу вивченню біологічних функцій карнітину, роль яких згідно з гіпотезою «множинного удару» полягає у пригніченні β-окиснення ліпідів, поліпшенні мітохондріальної дисфункції та зниженні резистентності до інсуліну [26, 31, 38]. Додатки карнітину, впливаючи на β-окиснення жирних кислот у мітохондріях, сприяють метаболізму ліпідів шляхом підсилення поглинання жирних кислот, що, зрештою, спричинює зменшення накопичення жиру в гепатоцитах. У літературних джерелах можна знайти докази важливості L-карнітину не лише при НАЖХП, а й при інших коморбідних метаболічних станах, зокрема при ожирінні, ІР та діабеті завдяки його участі в регулюванні гомеостазу глюкози й поліпшенні структурно-функціонального стану печінки та підшлункової залози в дітей і дорослих з ожирінням [28].

Протягом тривалого періоду вивчають бетаїн, як перспективний терапевтичний засіб, використання якого може поліпшити показники печінки, погіршення яких спричинене алкоголем та метаболічними захворюваннями [4, 24, 36, 40]. Харчовий бетаїн (триметилглїцин) є донатором метилу, який відновлює гомеостаз метіоніну в клітинах і спричинює низку корисних біологічних ефектів унаслідок антиоксидантної, протизапальної та антинекротичної дії. Крім того, бетаїн має нейропротекторні властивості, стабілізує функцію міокарда, а також запобігає розвитку стеатозу підшлункової залози. Ця молекула в складі як монокомпонентного, так і багатокомпонентного препарату зменшує окисний стрес, запалення та запобігає розвитку раку, зокрема

гепатоцелюлярної карциноми. Отже, бетаїн має значні терапевтичні та біологічні ефекти, які потенційно корисні для полегшення різноманітних захворювань і патологічних станів людини, а завдяки хорошій переносності та високій ефективності може бути використаний у терапевтичних рекомендаціях для пацієнтів із МАЖХП [8].

Перспективним для поліпшення функції печінки вважають аргінін, який шляхом модуляції передачі сигналів оксидом азоту позитивно впливає на здоров'я судин і печінковий кровообіг [7, 22]. Установлено також його вплив на обмін сечовини, що спричинює окиснення жирних кислот і сприяє детоксикації аміаку. Додатки аргініну в пацієнтів із ЦД та осіб з ожирінням без діабету поліпшували гомеостаз глюкози, ліпідних показників та знижували центральне ожиріння [14, 21, 30, 34].

З огляду на різноманітність позитивних впливів зазначених субстанцій на метаболічні процеси в організмі актуальним є дослідження їхньої терапевтичної ефективності в комплексній терапії пацієнтів з ожирінням та метаболічними дисфункціями.

Мета роботи — дослідити терапевтичну ефективність застосування комбінованого препарату на основі карнітину, бетаїну та аргініну в дітей із метаболічно нездоровим ожирінням та супутніми коморбідними станами.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 30 пацієнтів віком від 6 до 18 років (17 (56,77%) хлопчиків та 13 (43,23%) дівчаток), у яких діагностовано ожиріння. Усі пацієнти перебували під спостереженням у дитячому ендокринологічному відділенні дитячої міської клінічної лікарні (Полтава) та на гастроентерологічних ліжках у Центрі спеціалізованої педіатричної допомоги Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського в 2024 р.

Залежно від коморбідності пацієнтів з ожирінням розділили на три групи по 10 дітей у кожній. У 1-шу групи залучили дітей зі стеатотичною хворобою печінки, у 2-гу — дітей з ІР, у 3-тю — дітей із метаболічно здоровим ожирінням без ознак стеатотичного ураження печінки та порушення вуглеводного обміну.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік від 6 до 18 років;
- наявність ожиріння;
- наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії вилучення з дослідження:

- вік до 6 або понад 18 років;

- клініко-анамнестичні, біохімічні та серологічні ознаки хронічного вірусного, автоімунного й токсичного гепатиту, хвороби Вільсона — Коновалова.

Усім пацієнтам проводили антропометричні дослідження та розрахунок індексу маси тіла (ІМТ). Стан живлення оцінювали за рекомендаціями ВООЗ згідно з таблицями стандартних відхилень (Z-score) значень ІМТ відповідно до віку та статі. Якщо ІМТ перевищував значення 2 стандартних відхилень, то діагностували ожиріння. Проводили вимірювання обводу талії (ОТ) і стегон (ОС) та зіставляли отримані дані з показниками центильних таблиць. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали ОТ вище за верхню бічну межу клубової кістки наприкінці нормального видиху. Абдомінальний (андроїдний) тип ожиріння верифікували, якщо ОТ перевищував 90 перцентиль відповідного віку та статі [17]. Діагноз МАЖХП верифікували за рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN) [35].

Параметри жорсткості печінки (LSM) визначали за допомогою зсувнохвильової еластометрії печінки на сертифікованому апараті RA Ultima Expert вітчизняної фірми «Радмір». Стадію фіброзу встановлювали відповідно до стандартизованих показників зсувнохвильової еластометрії (О. Б. Динник та співавт., 2014): < 6,2 кПа — відсутність фіброзу (F0), 6,3–7,6 кПа — стадія фіброзу F1 за шкалою METAVIR, 7,7–10,0 кПа — стадія фіброзу F2. Показники, що підтверджують стадію фіброзу F3 (10,1–15,6 кПа) та F4 ($\geq 15,6$ кПа), у дослідженні не зареєстровано [2, 6, 25].

Усім дітям, крім стандартних загальноклінічних досліджень, проведено визначення основних біохімічних печінкових показників (рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, γ -глутаміл-транспептидази, амілази, загального білірубину).

Стан ліпідного обміну оцінювали за концентрацією загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької густини й індексом атерогенності, розрахованим за формулою Фрідевальда [18].

Дослідження стану вуглеводного обміну передбачало визначення вмісту інсуліну в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу та ІР за допомогою індексу НОМА-ІР, який розраховували за формулою [20]: $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін натще (мкОд/мл)} : 22,5$.

Результати порівнювали з референтними значеннями лабораторії, в якій проводили дослідження, та даними інших дослідників [33].

Дітям першої та другої груп, які страждали на метаболічно нездорове ожиріння й мали ознаки стеатотичного ураження печінки та порушення вуглеводного обміну, після повного клініко-лабораторного й інструментального обстеження протягом 3 міс, окрім протокольних рекомендацій (сімейно-орієнтованої модифікації способу життя, що передбачала зміну харчової поведінки, фізичні навантаження, формування «здорової» моделі внутрішньосімейного спілкування, спрямованої на підвищення самооцінки дитини чи підлітка), призначали карнітин-бетаїн-аргініновий комплекс (дієтичну добавку «L-Бетаргін») по 1 саше двічі на день, попередньо розчинивши вміст пакетика в 1/2 склянки води. Рекомендації клінічної настанови щодо фармакотерапевтичної корекції ожиріння в дітей (2022) й використання патогенетичних лікарських засобів обмежені, оскільки більшість препаратів не зареєстровані в Україні або не схвалені Європейським товариством медикаментозних засобів (European Medicines Agency) чи не затверджені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration), мають вікові обмеження, велику кількість несприятливих подій, зареєстрованих у клінічних випробуваннях, або перебувають на стадії дослідження. Тому для медикаментозного супроводу пацієнтів із метаболічно нездоровим ожирінням ми обрали карнітин-бетаїн-аргініновий комплекс, позитивні властивості складових якого неодноразово підтверджені клінічно в роботах багатьох вітчизняних та зарубіжних науковців, що свідчить про високу доказовість і безпечність. Діти з метаболічно здоровим ожирінням отримували лише протокольні рекомендації щодо модифікації фізичної активності та харчової поведінки. Через 3 міс проведено повторну оцінку клініко-лабораторних та інструментальних змін в усіх пацієнтів.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано з використанням ліцензійної програми KyPlot (KyensLab Inc., версія 6.0) та електронних таблиць MS Excel. Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро—Уїлка. Для статистичної оцінки отриманих даних використовували методи параметричного та непараметричного аналізу. Для порівняння середніх величин у рядах з нормальним розподілом даних застосовували t-критерій Стьюдента. Для оцінки різниці між двома вибірками, за умов ненормального розподілу, — непараметричний статистичний U-критерій Манна—Уїтні. Середні значення наведено як $M \pm m$, де M — середнє арифметичне

значення, m — його стандартна похибка. Різницю вважали достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p) становив $< 0,05$. Кореляційний аналіз за умови нормального розподілу змінних і лінійного зв'язку між ними виконали з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона. Якщо розподіл відрізнявся від нормального, а зв'язок між змінними був нелінійним, то розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена. Усі засоби для вимірювань, використані під час роботи, перевірені в установленому порядку.

Дослідження проведене відповідно до вимог Гельсінської декларації, Конвенції про права дитини, правил належної клінічної практики та належної лабораторної практики, національних нормативно-правових документів у сфері біоетики. До початку дослідження батьки пацієнтів були поінформовані про методи й обсяг досліджень та надали письмову згоду на участь. Усі процедури затверджені локальним комітетом з біоетики.

Результати та обговорення

Пацієнти були стратифіковані за віковими та статевими ознаками. Середній вік обстежених дітей становив $(10,33 \pm 0,93)$ року. Як видно з табл. 1, анамнез ожиріння удвічі був більшим у дітей з МАЖХП порівняно з хворими із порушеннями вуглеводного обміну ($p \leq 0,001$) та в 2,5 рази більшим, ніж у дітей із метаболічно здоровим ожирінням ($p \leq 0,001$). Таким чином, тривалий анамнез ожиріння слід розглядати як чинник ризику розвитку метаболічно-асоційованих коморбідних станів, тому рання діагностика й своєчасно розпочатий комплекс лікувальних заходів дає змогу запобігти МАЖХП, ІР та іншим пов'язаним із ними станам [19].

З огляду на середній вік дітей у групах спостереження встановлено, що процес накопичення жирової тканини в організмі маніфестував в дошкільному та молодшому шкільному віці. За зростом не виявлено статистично значущої відмінності між групами. Діти з ожирінням та стеатотичною хворобою печінки мали статистично значущо ($p \leq 0,001$) більшу масу тіла порівняно з пацієнтами з ІР та дітьми з метаболічно здоровим ожирінням (див. табл. 1). Відповідно до значень ІМТ більшість дітей страждали від ожиріння 1-го ступеня, у 20% дітей першої групи верифіковано ожиріння 2-го ступеня. Середній показник ІМТ у пацієнтів 1-ї групи ($(32,97 \pm 0,65)$ кг/м²) перевищував такий у дітей 3-ї групи ($(30,81 \pm 0,17)$ кг/м², $p \leq 0,05$). Критеріями верифікації ожиріння за абдомінальним типом були високі показники ОТ та співвідношення ОТ/ОС у всіх обстежених дітей, але найвищими

Таблиця 1. Антропометричні дані дітей до лікування (М ± m)

Показник	1-ша група (n = 10)	2-га група (n = 10)	3-тя група (n = 10)
Вік, роки	11,50 ± 0,76	10,50 ± 1,17	9,00 ± 0,86
Тривалість ожиріння, роки	5,20 ± 0,42	2,70 ± 0,37*	2,10 ± 0,31 [#]
Маса тіла, кг	81,40 ± 5,11	72,70 ± 5,72*	65,20 ± 3,96*
Зріст, см	156,7 ± 4,5	150,3 ± 5,8	144,9 ± 4,4**
ІМТ, кг/м ²	32,97 ± 0,65	31,76 ± 0,34	30,81 ± 0,17**
ОТ, см	88,5 ± 2,8	83,6 ± 2,0	79,7 ± 2,1**
ОС, см	70,9 ± 2,0	68,3 ± 1,8	64,7 ± 1,7**
ОТ/ОС	1,25 ± 0,02	1,23 ± 0,02	1,23 ± 0,02

Примітка. Статистично значуща різниця щодо показників 1-ї групи: * p < 0,001; ** p < 0,05. Статистично значуща різниця щодо показників 2-ї групи: [#] p < 0,001.

показники були в пацієнтів із МАЖХП. У пацієнтів 1-ї групи ОТ та ОС були статистично значущо більшими порівняно з дітьми з метаболічно здоровим ожирінням (p ≤ 0,05).

У дітей з МАЖХП та ІР (рис. 1) виявлено статистично значущо вищі рівні АЛТ порівняно з дітьми з метаболічно здоровим ожирінням (p ≤ 0,01 та p ≤ 0,05 відповідно). Підвищення вмісту трансаміназ у межах не більше ніж 2

норми є критерієм стеатотичного ураження печінки, але в разі пізньої діагностики та несвоєчасної корекції є ризик трансформації таких метаболічних змін у стеатогепатит [10]. Рівень АСТ не перевищував референтні значення й був порівнянним у всіх обстежених дітей, тому не мав діагностичної значущості для верифікації метаболічних змін та динамічної оцінки після проведеної терапії.

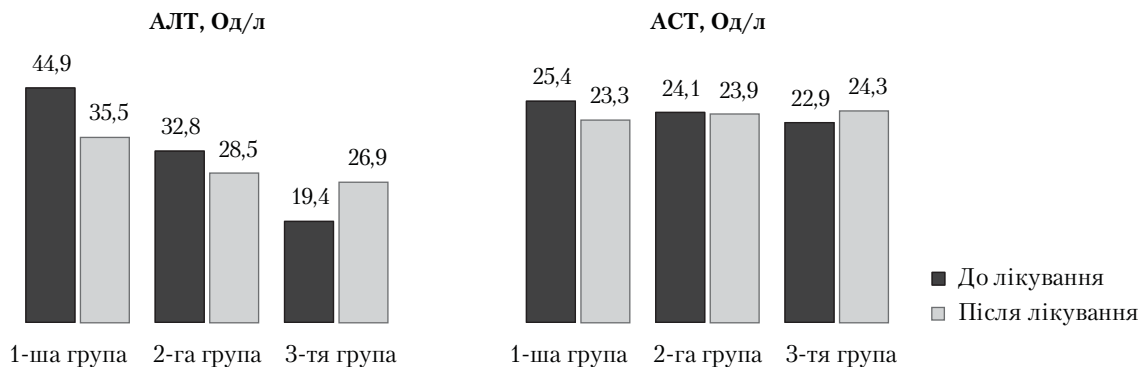


Рис. 1. Рівні печінкових трансаміназ до та після лікування

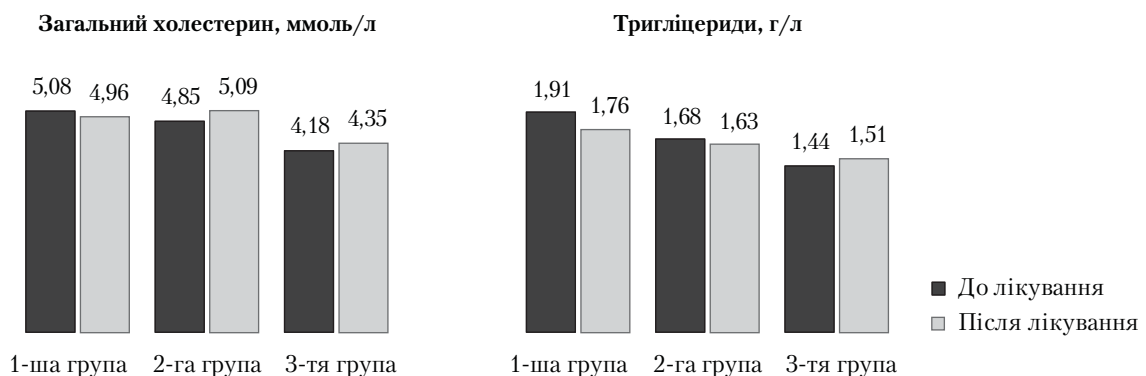


Рис. 2. Основні показники ліпідного обміну в дітей до та після лікування

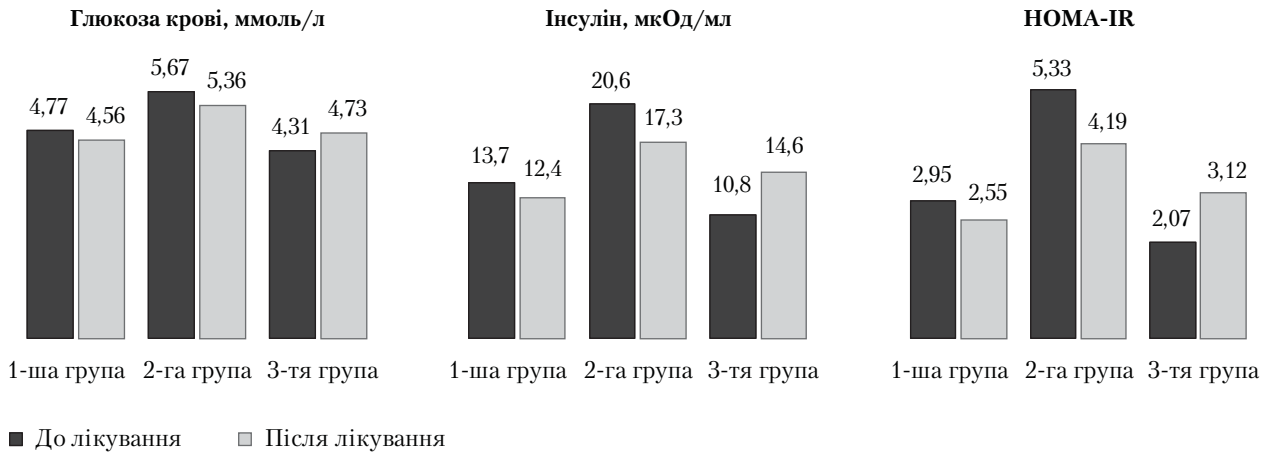


Рис. 3. Показники вуглеводного профілю в дітей у динаміці спостереження

Дослідження основних показників ліпідного профілю (рис. 2) виявило статистично значущо виразніші зміни в пацієнтів першої та другої груп, про що свідчив статистично значимо вищий рівень тригліцеридів порівняно з дітьми з метаболічно здоровим ожирінням ($p \leq 0,001$ та $p \leq 0,01$ відповідно). Це свідчить про тенденцію до прогресування таких метаболічних процесів із можливістю переходу в стеатотичні ураження печінки та підшлункової залози. Значення холестерину не мало діагностичної значущості в групах спостереження, оскільки було в діапазоні референтних значень.

При аналізі показників вуглеводного обміну (рис. 3) виявлено наявність ІР в обстежених 2-ї групи, що підтверджено підвищеними значеннями індексу НОМА-ІR — $5,33 \pm 0,69$ (норма $\leq 2,7$). Проведені нами дослідження продемонстрували, що діти з МАЖХП мають великий ризик розвитку ІР (НОМА-ІR у дітей 1-ї групи — $2,95 \pm 0,37$), що визначає тенденцію до порушення не лише ліпідного, а й вуглеводного обміну із залученням у дисметаболічні процеси спільних органів-мішеней, що спричинює прояви системної запальної реакції [5].

Доведено, що ІР є основною причиною формування метаболічного синдрому, накопичення

ліпідів у печінці та розвитку МАЖХП [13]. Це також підтверджують результати проведених нами досліджень.

Дані еластометрії свідчили про підвищення жорсткості паренхіми печінки в пацієнтів 1-ї групи, у кожної третьої дитини (30%) зміни відповідали F2 за шкалою METAVIR. У 70% дітей з ІР зареєстровано підвищені параметри жорсткості печінки, з них лише одна дитина мала ознаки фібротичного ураження печінки, що відповідали F2. Середній показник індексу фіброзу (табл. 2) у пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки статистично значущо відрізнявся від такого в 2-й ($p \leq 0,01$) та 3-й ($p \leq 0,001$) групах.

Є багато доказів того, що програми модифікації способу життя можуть бути ефективними інструментами для контролю маси тіла в дітей у короткостроковій перспективі [10]. Крім того, реалізація офіційної програми підтримки після терапії може бути цінною для контролю досягнутої втрати маси тіла.

Замовлений мультидисциплінарною робочою групою з розробки клінічної настанови, що ґрунтується на доказах, «Ожиріння у дітей» (2022) метааналіз рандомізованих досліджень у дітей щодо комбінованої модифікації способу життя (дієтичні рекомендації та фізичні

Таблиця 2. Дані еластометрії до та після лікування (M ± m)

Жорсткість печінки, кПа	1-ша група (n = 10)	2-га група (n = 10)	3-тя група (n = 10)
До лікування	$6,51 \pm 0,26$	$5,15 \pm 0,45^{**}$	$3,78 \pm 0,28^{*#}$
Після лікування	$6,15 \pm 0,29^{\Delta}$	$5,10 \pm 0,37$	$4,11 \pm 0,29$

Примітка. Статистично значуща різниця щодо показників 1-ї групи: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

^{*} Статистично значуща різниця щодо показників 2-ї групи: $p < 0,05$.

^Δ Статистично значуща різниця щодо показників до лікування: $p < 0,01$.

навантаження) для лікування ожиріння виявив помірний, але важливий вплив на успішність такої терапії (еквівалентний зниженню ІМТ на $1,5 \text{ кг/м}^2$; $p < 0,00001$) залучення членів родини. Коли батьків спеціально не залучали в процес, ефект від втрати маси тіла був незначним. Ці результати свідчать про важливість залучення сім'ї на етапі корекції способу життя. Для контролю супутніх метаболічних станів автори клінічної настанови рекомендують використовувати медикаментозне лікування дітей і підлітків з ожирінням, якщо завдяки офіційній програмі інтенсивної модифікації способу життя не вдалося обмежити збільшення маси тіла. Не рекомендується використання лікарських засобів у дітей і підлітків віком до 16 років, які мають надлишкову масу тіла, але не страждають від ожиріння. У таких випадках та при веденні пацієнтів з ожирінням слід розглянути використання добавок з антиоксидантними, гепатопротекторними, цитопротекторними та метаболічними (насамперед гіполіпідемічними) властивостями. При виборі лікарського засобу для терапії ожиріння слід оцінити ризик побічних ефектів

Серед фармакологічних препаратів, затверджених для лікування ожиріння в дорослих, лише орлістат схвалений FDA для лікування ожиріння у віці від 12 до 16 років. Орлістат інгібує шлунково-кишкові ліпази, зменшуючи поглинання жиру в підлітків приблизно на 30% (ІМТ у підлітків знижується на $0,7\text{--}1,7 \text{ кг/м}^2$), але лікування супроводжується побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту. Доступні дані свідчать про те, що близько 50% пацієнтів дитячого віку, яким призначено орлістат, припинили його прийом протягом 1 міс, 75% — через 3 міс і лише 10% продовжили приймати орлістат більше 6 міс. З огляду на обмежену ефективність і низьку прихильність пацієнтів до тривалого використання орлістат має обмежені переваги.

Пропозиція мінімізувати використання фармакотерапії в дітей та підлітків свідчить про низьку їхню ефективність і невелику кількість тривалих педіатричних досліджень для відомих засобів, а також необхідність керувати педіатричним ожирінням як серйозним хронічним станом, за якого тривалий успіх має більше значення, ніж короточасний ефект. Ефективність препаратів ґрунтується лише на зниженні значень ІМТ або ІМТ z-scores. Препарати проти ожиріння, з огляду на механізми їхньої дії, можуть мати різний вплив на пов'язані з ожирінням супутні захворювання. Тому клініцистам слід обирати препарат для пацієнта індивідуально та звертати увагу на супутні стани пацієнта, сімейний анамнез, а також на ефективність та безпечність фармакотерапевтичної молекули. Переваги будь-якого препарату для лікування педіатричного ожиріння мають перевершувати його довгострокові ризики.

У нашому дослідженні в групах пацієнтів, які, окрім рекомендацій щодо модифікації способу життя й харчової поведінки та збільшення фізичної активності, приймали карнітин-бетаїн-аргініновий комплекс, зареєстрована тенденція до зниження маси тіла в середньому на 2 кг через 3 міс після завершення лікування ($p = 0,074$) та статистично значуще зменшення ІМТ (з $(32,97 \pm 0,65)$ до $(31,97 \pm 0,59) \text{ кг/м}^2$; $p < 0,01$ у дітей з ожирінням та МАЖХП та з $(31,76 \pm 0,34)$ до $(31,10 \pm 0,26) \text{ кг/м}^2$; $p < 0,05$ — у пацієнтів з ожирінням та інсулінорезистентністю; табл. 3).

Важливим індикатором позитивної клінічної динаміки в пацієнтів із метаболічно нездоровим ожирінням було зменшення ОТ ($p < 0,001$ і $p < 0,01$) порівняно з дітьми 3-ї групи, в яких цей показник протягом дослідження практично не змінювався. Інші антропометричні характеристики не мали діагностичної значущості в динаміці спостереження за пацієнтами.

Таблиця 3. Антропометричні дані дітей після проведеної терапії ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n = 10)	2-га група (n = 10)	3-тя група (n = 10)
Маса тіла, кг	$80,3 \pm 4,6$	$71,9 \pm 5,3$	$66,0 \pm 3,6$
Зріст, см	$158,10 \pm 4,35$	$151,20 \pm 5,62$	$146,00 \pm 4,42$
ІМТ, кг/м^2	$31,97 \pm 0,59$	$31,10 \pm 0,26$	$30,82 \pm 0,29$
ОТ, см	$82,8 \pm 2,9$	$81,2 \pm 2,1$	$80,8 \pm 2,1$
ОС, см	$69,6 \pm 2,0$	$67,7 \pm 1,8$	$64,1 \pm 2,0$
ОТ/ОС	$1,19 \pm 0,03$	$1,20 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,04$

Примітка. Статистично значуща різниця за показниками після лікування між групами відсутня ($p > 0,05$).

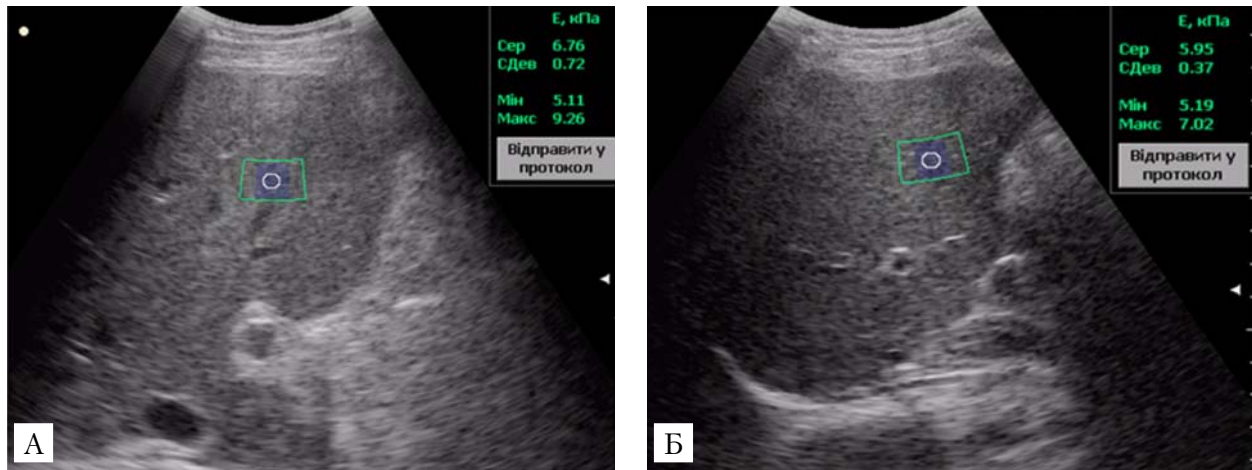


Рис. 4. Еластометрія. Пацієнт М. (1-ша група): А – фіброз печінки F1 за шкалою METAVIR до початку терапії із середнім показником 6,76 кПа, що відповідає підвищеним значенням жорсткості паренхіми печінки; Б – відсутність фіброзу печінки за шкалою METAVIR через 3 міс після завершення терапії із середнім показником 5,95 кПа, що відповідає нормальним значенням жорсткості паренхіми печінки

Дослідження рівня печінкових трансаміназ на тлі медикаментозної корекції (див. рис. 1) продемонструвало статистично значуще зниження рівня АЛТ ($p < 0,001$) та тенденцію до його підвищення в пацієнтів із метаболічно здоровим ожирінням ($p < 0,001$), але в межах вікових референтних значень.

Оцінка показників ліпідного обміну на тлі запропонованої терапії (див. рис. 2) дала змогу верифікувати статистично значуще ($p < 0,01$) зниження рівня тригліцеридів у пацієнтів з МАЖХП ($p < 0,01$), що може бути індикатором зменшення прогресування стеатотичного ураження печінки та загрози переходу такого патологічного стану в серйозніші ураження з порушенням функції та розвитком стеатогепатиту.

Також виявлено позитивний вплив використання карнітин-бетаїн-аргінінового комплексу на динаміку змін глікемічного профілю (див. рис. 3) у пацієнтів 2-ї групи та статистично значуще зменшення показників індексу НОМА-IR ($p < 0,01$), що створює предумови для нормалізації показників вуглеводного обміну, запобігає прогресуванню ІР та її трансформації в ЦД.

За результатами нашого спостереження, найбільшу діагностичну цінність у пацієнтів з МАЖХП мають показники еластометрії (див. табл. 2, рис. 4). Після терапії зареєстровано статистично значуще зменшення жорсткості печінки в пацієнтів цієї групи (з $(6,51 \pm 0,26)$ до $(6,15 \pm 0,29)$ кПа, $p < 0,01$). У другій групі також спостерігали регрес запальних змін, зменшення набряку та жорсткості паренхіми печінки, але вона не була статистично значущою ($p > 0,05$).

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших науковців про те, що додавання таких субстанцій, як карнітин, аргінін та бетаїн, може зменшити рівень жиру в печінці та печінкових трансаміназ у пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки та поліпшити чутливість до інсуліну шляхом активації ферменту піруватдегідрогенази. Дослідження, в яких виявлено зменшення внутрішньопечінкового жиру та печінкових ферментів після прийому зазначених молекул, свідчать про те, що L-бетаргін може бути перспективною добавкою для відновлення функції печінки і/або затримки прогресування МАЖХП у дитячому та дорослому віці [4, 8, 21, 26, 28, 32, 38].

Висновки

Виявлено сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,67$; $p < 0,05$) між тривалістю анамнезу ожиріння та розвитком фібротичних змін у пацієнтів із МАЖХП, а також з ІР ($r = 0,80$; $p < 0,01$). Таким чином, триваліший анамнез надмірної маси тіла в дітей спричиняє розвиток коморбідної метаболічної патології.

Діти з порушенням вуглеводного обміну та ІР, за даними нашого дослідження, в 70 % випадків мають недиагностований стеатогепатоз. З огляду на складні патогенетичні механізми розвитку метаболічних змін у дітей з ожирінням доцільно організувати мультидисциплінарний супровід на амбулаторному етапі спостереження всіх пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням для раннього виявлення патологічних коморбідних станів.

За даними нашого дослідження, дієтична добавка на основі карнітин-бетаїн-аргінінового

комплексу поліпшила обмінні процеси в печінці та підшлунковій залозі завдяки гепатопротекторним, антиоксидантним, протизапальним, антифібротичним та ліполітичним властивостям

його складових. Цей препарат є перспективним для використання в комплексних рекомендаціях пацієнтам з ожирінням та метаболічними дисфункціями.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Т. О. К.; збір матеріалу — І. В. І., Л. А. К., І. Г. Ч.; опрацювання матеріалу — Л. М. Б., І. О. К.; написання тексту — Л. М. Б., О. А. П.

Список літератури

1. Антипкін ЮГ, Горбань НЄ, Луценко ОГ. Фактори ризику розвитку хвороб цивілізації. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2021;(1):8-11.
2. Степанов ЮМ, Завгородня НЮ, Татарчук ОМ, Кленіна ІА, Коненко ІС, Петішко ОП. Патогенетичне значення запалення й інсулінорезистентності при неалкогольній жировій хворобі печінки в дітей з ожирінням. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):538-46.
3. Яцула МС, Нянковський СЛ. Ожиріння у дітей як загроза здоров'ю нації: основні фактори, які на це впливають. Здоров'я України. 2023;(5):22-3.
4. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen R, Sylvestre P, Lindor K. Betaine for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A promising new agent. *Gastroenterology*. 2000;118. 10.1016/S0016-5085(00)86034-5.
5. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of insulin resistance and atherogenic dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2019;7:362-70. 10.14218/JCTH.2019.00028.
6. Alkhouri N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, Nobili V. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int*. 2013 Jan;33(1):79-85. doi: 10.1111/liv.12024. Epub 2012 Nov 12. PMID: 23146095.
7. Anavi S, Madar Z, Tirosh O. Non-alcoholic fatty liver disease, to struggle with the strangle: Oxygen availability in fatty livers. *Redox Biol*. 2017 Oct;13:386-392. doi: 10.1016/j.redox.2017.06.008. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28667907; PMCID: PMC5493836.
8. Arumugam MK, Paal MC, Donohue TM Jr., Ganesan M, Osna NA, Kharbanda KK. Beneficial effects of betaine: a comprehensive review. *Biology*. 2021;10(6):456. <https://doi.org/10.3390/biology10060456>.
9. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26823198.
10. Chacón C, Arteaga I, Martínez-Escudé A, et al. Clinical epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. The LiverKids: Study protocol. *PLoS One*. 2023;18(10):e0286586. doi: 10.1371/journal.pone.0286586.
11. Cooke GS, Nayagam S. Liver disease: at the heart of public health challenges for Europe in the 21st century. *Lancet*. 2022 Jan 1;399(10319):9-10. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02728-8. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34863361.
12. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Bas R, Caprio S, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), *Endocrine Practice*. 2022;28(5):528-62. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
13. Da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep*. 2020 Oct;8(19):e14607. doi: 10.14814/phy2.14607.
14. Daou N, Viader A, Cokol M, et al. A novel, multitargeted endogenous metabolic modulator composition impacts metabolism, inflammation, and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis-relevant primary human cell models. *Sci Rep*. 2021;11:11861. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88913-1>.
15. Devarbhavi H, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):516-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>.
16. Domitrović R, Potočnjak I. A comprehensive overview of hepatoprotective natural compounds: mechanism of action and clinical perspectives. *Arch Toxicol*. 2016 Jan;90(1):39-79. doi: 10.1007/s00204-015-1580-z. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26377694.
17. Fernández JR, Redden DT, Pietrobello A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(4):439-44. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502. PMID: 4337382.
19. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(S1):S3-S14. doi: 10.1002/2327-6924.12510.
20. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2004;144(1):47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>.
21. Hurt RT, Ebbert JO, Schroeder DR, Croghan IT, Bauer BA, McClave SA, Miles JM, McClain CJ. L-arginine for the treatment of centrally obese subjects: a pilot study. *J Diet Suppl*. 2014 Mar;11(1):40-52. doi: 10.3109/19390211.2013.859216. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24409974.
22. Ijaz S, Winslet MC, Seifalian AM. The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2009 Sep;78(2):206-11. doi: 10.1016/j.mvr.2009.06.008. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19573538.
23. Karlsten TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, Pryke R, Hutchinson SJ, Sangro B, Martin NK, Cecchini M, Dirac MA, Belloni A, Serra-Burriel M, Ponsioen CY, Sheena B, Lerouge A, Devaux M, Scott N, Hellard M, Verkade HJ, Sturm E, Marchesini G, Yki-Järvinen H, Byrne CD, Targher G, Tür-Sinai A, Barrett D, Ninburg M, Reic T, Taylor A, Rhodes T, Treloar C, Petersen C, Schramm C, Flisiak R, Simonova MY, Pares A, Johnson P, Cucchetti A, Graupera I, Lionis C, Pose E, Fabrellas N, Ma AT, Mendive JM, Mazzaferro V, Rutter H, Cortez-Pinto H, Kelly D, Burton R, Lazarus JV, Ginès P, Buti M, Newsome PN, Burra P, Manns MP. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet*. 2022 Jan 1;399(10319):61-116. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01701-3. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34863359.
24. Kathirvel E, Morgan K, Nandgiri G, Sandoval BC, Caudill MA, Bottiglieri T, French SW, Morgan TR. Betaine improves non-alcoholic fatty liver and associated hepatic insulin resistance: a potential mechanism for hepatoprotection by betaine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Nov;299(5):G1068-77. doi: 10.1152/ajpgi.00249.2010. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724529; PMCID: PMC2993168.

25. Li DK, Khan MR, Wang Z, Chongsrisawat V, Swangsak P, Teufel-Schäfer U, Engelmann G, Goldschmidt I, Baumann U, Tokuhara D, Cho Y, Rowland M, Mjelle AB, Ramm GA, Lewindon PJ, Witters P, Cassiman D, Ciuca IM, Prokop LD, Haffar S, Corey KE, Murad MH, Furuya KN, Bazerbachi F. Normal liver stiffness and influencing factors in healthy children: An individual participant data meta-analysis. *Liver Int.* 2020 Nov;40(11):2602-2611. doi: 10.1111/liv.14658. PMID: 32901449.
26. Li N, Zhao H. Role of carnitine in non-alcoholic fatty liver disease and other related diseases: an Update. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:689042. Published 2021 Aug 9. doi: 10.3389/fmed.2021.689042.
27. Littlejohn E. Pediatric obesity — a looming problem for the pediatric population. *Pediatr Ann.* 2023;52(2):e46-e47. doi: 10.3928/19382359-20230102-01.
28. Liu A, Cai Y, Yuan Y, et al. Efficacy and safety of carnitine supplementation on NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023 Apr 29;12(1):74. doi: 10.1186/s13643-023-02238-w.
29. Liu J, Mu C, Li K, Luo H, Liu Y, Li Z. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2021;66:1604371. doi: 10.3389/ijph.2021.1604371.
30. Lucotti P, Setola E, Monti LD, Galluccio E, Costa S, Sandoli EP, Fermo I, Rabaiotti G, Gatti R, Piatti P. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 Nov;291(5):E906-12. doi: 10.1152/ajpendo.00002.2006. Epub 2006 Jun 13. PMID: 16772327.
31. Modanloo M, Shokrzadeh M. Analyzing Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Apoptosis: Potential Role of L-carnitine. *Iran J Kidney Dis.* 2019 Mar;13(2):74-86. PMID: 30988244.
32. Savic D, Hodson L, Neubauer S, Pavlides M. The importance of the fatty acid transporter L-carnitine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients.* 2020;12(8):2178. doi: 10.3390/nu12082178.
33. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, Sforza RW, Dallapiccola B, Manco M. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol.* 2016 Apr;53(2):251-60. doi: 10.1007/s00592-015-0782-4. Epub 2015 Jun 13. PMID: 26070771.
34. Skrypnik I, Maslova G, Lymanets T, Gusachenko I. L-arginine is an effective medication for prevention of endothelial dysfunction, a predictor of anthracycline cardiotoxicity in patients with acute leukemia. *Exp Oncol.* 2017 Dec;39(4):308-311. PMID: 29284775.
35. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May;54(5):700-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f. PMID: 22395188.
36. Veskovic M, Mladenovic D, Milenkovic M, Tosic J, Borozan S, Gopcevic K, Labudovic-Borovic M, Dragutinovic V, Vucevic D, Jorgacevic B, Isakovic A, Trajkovic V, Radosavljevic T. Betaine modulates oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and Akt/mTOR signaling in methionine-choline deficiency-induced fatty liver disease. *Eur J Pharmacol.* 2019 Apr 5;848:39-48. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.043. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30689995.
37. World Health Organisation. Obesity and Overweight. Updated on 1 March 2024. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 15 August 2024).
38. Xu Y, Jiang W, Chen G, Zhu W, Ding W, Ge Z, Tan Y, Ma T, Cui G. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Mar-Apr;26(2):333-338. doi: 10.17219/acem/61609. PMID: 28791854.
39. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69:2672-82. doi: 10.1002/hep.30251.
40. Zhao G, He F, Wu C, Li P, Li N, Deng J, Zhu G, Ren W, Peng Y. Betaine in Inflammation: Mechanistic Aspects and Applications. *Front Immunol.* 2018 May 24;9:1070. doi: 10.3389/fimmu.2018.01070. PMID: 29881379; PMCID: PMC5976740.

T. O. Kryuchko ¹, L. M. Bubyry ¹, O. A. Poda ¹, I. O. Kolenko ¹,
I. V. Ivanytskyi ¹, L. A. Kovalenko ², I. G. Cherevko ³

¹ Poltava State Medical University

² Centre for Specialised Paediatric Care of the Municipal Enterprise

«M. V. Sklifosovsky Poltava Regional Clinical Hospital of Poltava Regional Council»

³ Municipal Enterprise «Children's City Clinical Hospital of Poltava City Council»

Metabolic-associated steatotic liver disease in children: diagnostic and treatment options

According to the latest statistical reports, metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) can affect about 7 % of children and adolescents in the general paediatric population of Western countries, one-third of children with verified obesity and may threaten to transform into more severe forms of liver damage in both childhood and adulthood, with the development of steatohepatitis and/or liver failure. The timely verification of steatotic disease of the liver and pancreas in children remains difficult due to the lack of specific clinical manifestations of the disease and insufficient screening of liver function disorders in paediatric patients with diagnosed obesity.

Objective — to investigate the therapeutic efficacy of a combination drug based on carnitine, betaine and arginine in children with metabolically unhealthy obesity and concomitant comorbid conditions.

Materials and methods. The study involved 30 patients aged 6 to 18 years who were diagnosed with obesity and were under observation in paediatric departments in Poltava. Depending on the comorbidity, obese patients were divided into three groups of 10 children each. Group 1 included children with steatotic liver disease, group 2 — children with insulin resistance, and group 3 — children with metabolically healthy obesity without

signs of steatotic liver damage and carbohydrate metabolism disorders. Anthropometric measurements (waist and hip circumference) and body mass index (BMI) were performed, basic hepatic biochemical parameters were determined, lipid and carbohydrate metabolism was assessed, and liver stiffness was investigated by shear wave elastometry. Children with metabolically unhealthy obesity were treated with carnitine betaine arginine complex for 3 months in addition to the protocol recommendations. After 3 months, clinical, laboratory and instrumental changes in all patients were reassessed.

Results. All the examined patients involved in the study were stratified by age and gender. In the groups of patients who took carnitine-betaine-arginine complex in addition to recommendations for lifestyle modification, dietary behaviour and increased physical activity, there was a tendency to reduce body weight and a statistically significant decrease in BMI in children with obesity associated with steatosis and insulin resistance. A significant indicator of positive clinical dynamics in patients with metabolically unhealthy obesity was a decrease in waist circumference compared with children with metabolically healthy obesity. The study of liver transaminase levels against the background of drug correction among the examined children with steatotic liver disease demonstrated a significant decrease in alanine aminotransferase levels. Evaluation of lipid metabolism parameters against the background of the proposed therapy allowed us to verify a significant ($p < 0.01$) decrease in triglyceride levels in patients with metabolically associated fatty liver disease and a positive effect on the dynamics of changes in the glycaemic profile of patients with insulin resistance. According to our observation, one of the most significant diagnostic values is the results of dynamic changes in elastometry in patients with MAFLD, which is confirmed by a statistically significant decrease in the range of liver stiffness values in patients of this group after therapy.

Conclusions. Taking into account the complex pathogenetic mechanisms of metabolic changes in obese children, it is advisable to organise multidisciplinary support at the outpatient stage of observation of all overweight and obese patients for the purpose of early detection of pathological comorbidities. According to the results of our study, a dietary supplement based on carnitine-betaine-arginine complex improved metabolic processes in the liver and pancreas due to the positive hepatoprotective, antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic and lipolytic properties of its molecules, which determines the further possibilities of using this drug in the complex recommendations for patients with obesity and metabolic dysfunctions.

Keywords: children, metabolic-associated fatty liver disease, obesity, insulin resistance, diagnosis, treatment.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Крючко ТО, Бубир ЛМ, Пода ОА, Коленко Ю, Іваницький ІВ, Коваленко ЛА, Черевко ІГ. Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки в дітей: можливості діагностики та лікування. Сучасна гастроентерологія. 2024;4:18-29. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-4-18>.

Крючко ТО, Бубир ЛМ, Пода ОА, Коленко Ю, Іваницький ІВ, Коваленко ЛА, Черевко ІГ. Metabolic-associated steatotic liver disease in children: diagnostic and treatment options. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024;4:18-29. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-4-18>. Ukrainian.