УДК 616-056.52:616.36-008.326:616.98:578.834.11]-53.2
DOI 10.24144/1998-6475.2024.65.79-84

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ПРИ ОЖИРІННІ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19

Сірчак Є. С., Студеняк Т. О., Архій Е. Й.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на життя дітей та молоді в усьому світі. Дослідження особливостей клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей та ожиріння при COVID-19 є актуальним питанням не лише медицини, а й громадського здоров'я.

Мета дослідження. Вивчити особливість клінічного перебігу НАЖХП у дітей з ожирінням при COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 60 дітей із НАЖХП та ожирінням. Дітей розподілено на дві клінічні групи. У I групу (n=30) увійшли діти, котрі перехворіли на COVID-19, а II групу склало 30 дітей, які не хворіли на COVID-19 і не мали антитіла до вірусу SARS-CoV-2 при серологічному дослідженні.

Результати досліджень. У дітей з ожирінням після перенесеної COVID-19 більш виражені симптоми, що вказують на ураження печінки. На 10,0 % частіше у дітей I групи визначено загальну слабкість ($p<0,05$), на 20,0 % – зниження фізичної активності ($p<0,01$), на 13,3 % – швидку втомлюваність при виконанні повсякденних дій у школі ($p<0,05$). Біль у правому підребер'ї, що є результатом перерозтягнення капсули печінки при її збільшенні, також частіше виявлено у дітей після COVID-19. У дітей з ожирінням НАЖХП проявляється лабораторно підвищенням активності цитолітичних ферментів, а також показника загального білірубіну в сироватці крові, що більш виражено після COVID-19.

Висновки. У дітей з ожирінням після COVID-19 клінічно НАЖХП проявляється вираженою симптоматикою, а саме – загальною слабкістю, зниженням фізичної активності, болем у правому підребер'ї, нудотою, зниженням апетиту. НАЖХП у дітей з ожирінням після COVID-19 лабораторно проявляється цитолітичним синдромом (збільшенням активності переважно АЛТ у сироватці крові), а також підвищенням рівня загального білірубіну.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, гострі рекурентні респіраторні захворювання, фіброз, ожиріння, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, діагностика, діти.

Features of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity in the context of the COVID-19 pandemic

Sirchak Ye.S., Studeniak T.O., Arkhii E.Yo.

Abstract. *Introduction.* The COVID-19 pandemic has significantly affected the lives of children and young people around the world. The study of the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese children with COVID-19 is an urgent issue not only for medicine but also for public health.

The aim of the study. To study the clinical course of NAFLD in obese children with COVID-19.

Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propedeutics of Internal Disease, 60 children with NAFLD and obesity were examined. The children were divided into two clinical groups. Group I (n=30) included children who had COVID-19, and Group II consisted of 30 children who had't COVID-19 and did not have antibodies to the SARS-CoV-2 virus in serological testing.

Results of the study. Obese children after COVID-19 have more severe symptoms indicating liver damage. Generalised weakness ($p<0.05$) was 10.0% more common in children of group I, physical activity decreased by 20.0% ($p<0.01$), and fatigue was 13.3% more common during daily activities at school ($p<0.05$). Pain in the right hypochondrium, which is the result of overstretching of the liver capsule with its enlargement, is also more common in children after COVID-19. In obese children, NAFLD is manifested by laboratory increases in the activity of cytolytic enzymes and total bilirubin in the blood serum, which is more pronounced after COVID-19.

Conclusions. In obese children after COVID-19, NAFLD is clinically manifested by severe symptoms, namely, generalised weakness, decreased physical activity, right hypochondrium pain, nausea, and decreased appetite.

NAFLD in obese children after COVID-19 is manifested in the laboratory by a cytolytic syndrome (increased serum ALT activity), as well as increased total bilirubin levels.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19, acute recurrent respiratory diseases, fibrosis, obesity, lipid metabolism, insulin resistance, diagnosis, children.

Вступ

Через епідемію ожиріння неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у дітей та дорослих. Сукупна поширеність НАЖХП у дітей з ожирінням становить 34%. Хоча більшість дітей із НАЖХП мають простий стеатоз, про розвинутий фіброз повідомляється у 17% дітей, яких після скринінгу направляють до центрів із лікування печінки, і повідомлялося про деякі випадки пов'язаного з НАЖХП цирозу печінки у дітей. Фіброз печінки є найбільш клінічно значущою детермінантою віддалених результатів при цьому захворюванні. Сучасні педіатричні настанови рекомендують проводити скринінг на фіброз у дітей із НАЖХП, але не уточнюють, який тест слід використовувати для оцінки фіброзу. Крім того, точні тести можуть слугувати сурогатними кінцевими точками в майбутніх педіатричних терапевтичних випробуваннях [1].

Хоча більшість дітей із НАЖХП мають надлишкову вагу або ожиріння, зростає підгрупа дітей із нормальним індексом маси тіла з так званою худою НАЖХП. НАЖХП у дітей асоціюється з кількома позапечінковими проявами, включаючи гіперліпідемію, інсулінорезистентність та обструктивне апное сну. Патогенез НАЖХП у дітей включає багатофакторну взаємодію між генетичними факторами, внутрішньоутробним впливом, впливом у ранньому дитинстві та поточним аліментарним впливом. Хоча існує певна схожість між дитячою та дорослою НАЖХП, біопсія печінки у дітей показує гістологічні відмінності між ними. Сучасним стандартом лікування НАЖХП у дітей є зміна способу життя, спрямована на зменшення споживання калорій і збільшення фізичної активності. Наразі не існує жодних лікарських засобів, схвалених для лікування НАЖХП у дітей [2].

Діти з НАЖХП майже завжди безсимптомні на момент встановлення діагнозу. За наявності симптомів біль у правому верхньому квадранті вважається можливим результатом розтягнення печінкової капсули внаслідок відкладення жиру в печінці, що призводить до гепатомегалії та/або підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). Однак у цих випадках НАЖХП може бути випадковою знахідкою. У 2007 році Американська академія педіатрії опублікувала консенсусні рекомендації експертів щодо скринінгу НАЖХП за допомогою тестування АЛТ у дітей із надмірною вагою та іншими факторами ризику або дітей з ожирінням, починаючи з 10-річного віку. Якщо у пацієнта з надмірною вагою або ожирінням рівень АЛТ перевищує або дорівнює 2-кратному перевищенню верхньої межі норми (ВМН), рекомендується провести обстеження на наявність інших причин захворювання печінки, перш ніж можна буде встановити діагноз НАЖХП. Однак у нещодавньому багатоцентровому ретроспективному дослідженні 900 дітей із надмірною вагою або ожирінням у США, яких направили на обстеження з приводу НАЖХП, лише у 2% було діагностовано альтернативну причину захворювання печінки, і в жодної дитини не було діагностовано хворобу Вільсона або аутоімунний гепатит. Це дослідження підтверджує результати попередніх досліджень, які свідчать про те, що подальше обстеження підвищеного рівня АЛТ у дітей із надмірною вагою може бути малоефективним [3,4]. Найбільш перспективними тестами для визначення ступеня фіброзу в дослідження за допомогою методу FibroScan® або ультразвукова еластометрія печінки. Проте нобхідні подальші дослідження для валідації найбільш перспективних тестів і визначення їх точності в різних клінічних умовах [5,6].

Пандемія COVID-19 суттєво вплинула на життя дітей і молоді в усьому світі у 2020 та 2021 роках. Заходи громадської охорони здоров'я, спрямовані на зменшення передачі SARS-CoV-2 в громаді, включали безпрецедентне закриття шкіл і розпорядження залишатися вдома. Паралельно із закриттям шкіл були введені різного рівня обмеження на відпочинок на свіжому повітрі, соціальні збори та економічну діяльність. Хоча роль соціальної нерівності в посиленні негативних наслідків карантину для здоров'я та благополуччя дітей була очевидною ще після першої хвилі COVID-19, нові дані підкреслюють вплив пандемії та соціально-економічної депривації на рівень дитячого ожиріння [7,8].

До COVID-19 ожиріння гострі рекурентні респіраторні захворювання були визнані глобальною пандемією та однією з найбільших загроз для громадського здоров'я в багатьох країнах. Кількість дітей і підлітків (у віці 5–19 років), які живуть з ожирінням у всьому світі, зросла більш ніж у десять разів із 1975 по 2016 рік – з 11 мільйонів до 124 мільйонів. Зростання поширеності надмірної ваги та ожиріння вже не є винятком лише країн із високим рівнем доходу – з 2000 року воно спостерігається і в багатьох країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Ці дані викликають занепокоєння, оскільки численні дослідження показали, що дитяче ожиріння значною мірою прогнозує ожиріння у дорослих і підвищений ризик смертності від кардіометаболічних захворювань, а також НАЖХП. Звіти з багатьох країн свідчать про подальше зростання дитячого ожиріння, тісно пов'язаного з соціально-економічним статусом, під час пандемії COVID-19 [9,10].

Отже, дослідження особливостей клінічного перебігу НАЖХП у дітей на ожиріння при COVID-19 є актуальним питанням не лише медицини, а й громадського здоров'я.

Мета дослідження

Вивчити особливість клінічного перебігу НАЖХП у дітей з ожирінням при COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» проведено комплексне обстеження 60 дітей із НАЖХП та ожирінням.

Дітей із НАЖХП та ожирінням розподілено на дві клінічні групи, залежно від перенесеного COVID-19. У I групу (n=30) увійшли діти, котрі перехворіли на COVID-19, а II групу склало 30 дітей, які не хворіли на COVID-19 і не мали антитіла до вірусу SARS-CoV-2 при серологічному дослідженні. Усі діти I групи мали підтверджений діагноз COVID-19 (позитивний результат полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до РНК SARS-CoV-2 (ген SARS-CoV-2 RdRP, ген SARS-CoV-2 E) в анамнезі.

Вік дітей коливався від 5 до 13 років. Серед обстежених дітей переважали хлопчики – їх було 36 (60,0 %), дівчат – 40 (40,0 %). У контрольну групу ввійшло 20 дітей відповідного віку. Серед них хлопчиків було 12 (60,0 %), а дівчат – 8 (40,0 %).

Критерії включення в наукове дослідження: діти віком від 5 до 13 років із НАЖХП та ожирінням.

Критерії виключення з наукового дослідження: вірусне (віруси гепатитів B, C, D) ураження печінки, аутоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, цукровий діабету 1 типу, індекс маси тіла (ІМТ), що відповіда нормальній вазі тіла.

Усі наукові дослідження виконано за згодою батьків обстежених дітей (вони надали письмову згоду на проведення відповідних діагностичних заходів), а методологія досліджень відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року, Конвенції про права людини та біомедицини, розробленій Радою Європи, а також відповідала вимогам українського законодавства.

Обстеженим дітям проведено загальноклінічні методи обстеження, що включало збір анамнезу, скарг, стандартне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст, вагу, окружність талії, ІМТ дітей.

Усім дітям проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою, а також виконано еластографію печінки (оцінки ступеня фіброзу) за загальноприйнятою методикою. Проводилися стандартні загальні та біохімічні дослідження сироватки крові для визначення функціонального стану печінки (досліджувався рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубіну (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)), показників ліпідного обміну (рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), показників вуглеводного обміну (рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду, глікованого гемоглобіну (HbA1c,%)).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного про-

токолу та клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки розраховували з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також FibroTest.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Проведено оцінку клінічних симптомів, що вказує на ураження печінки в обстежуваних дітей (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні симптоми в обстежених дітей

Клінічні симптоми	Обстежені діти	
	І група (n=30)	**ІІ група** (n=30)
	Абс. кількість / %	Абс. кількість / %
Загальна слабкість	27 / 90,0 % *	24 / 80,0 %
Зниження фізичної активності	21 / 70,0 % **	15 / 50,0 %
Швидка втомлюваність	16 / 53,3 % *	12 / 40, %
Біль у правому підребер'ї	15 / 50,0 % *	11 / 36,7 %
Зниження апетиту	14 / 46,7 % *	10 / 33,3 %
Нудота	9 / 30,0 % *	6 / 20,0 %
Блювота (періодична)	5 / 16,7 %	3 / 10,0 %

*Примітки: між показниками у хворих І та ІІ груп різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01.*

Як вказують результати отриманих даних, у дітей з ожирінням після перенесеної COVID-19 більш виражені симптоми, що вказують на ураження печінки. На 10,0 % частіше у дітей І групи визначено загальну слабкість (p<0,05), на 20,0 % – зниження фізичної активності (p<0,01), на 13,3 % – швидку втомлюваність при виконанні повсякденних дій у школі (p<0,05). Біль у правому підребер'ї, що є результатом перерозтягнення капсули печінки при її збільшенні також частіше виявлено у дітей після COVID-19. Нудота, а також періодична блювота частіше спостерігається у дітей І групи (p<0,05).

Проаналізовано зміни лабораторних показників крові у дітей з ожирінням при COVID-19 (табл. 2).

Таблиця 2

Показники функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених дітей

Показник	Обстежені діти		
	Контрольна група (n=20)	**І група** (n=30)	**ІІ група** (n=30)
АЛТ, ОД/л	17,6±0,5	97,4±1,4 ***++	71,0±1,9 ***
АСТ, ОД/л	15,2±0,7	63,6±2,0 ***+	52,6±1,6 ***
ЗБ, ммоль/л	13,7±0,4	34,8±1,1 **	29,7±0,8 **
ЛФ, ммоль/л	72,5±0,9	92,3±2,3 *+	85,3±1,4 *
ГГТ, ОД/л	14,1±1,2	35,4±1,5 **	29,7±1,3 *

*Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими І та ІІ груп різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; між показниками у хворих І та ІІ груп різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.*

У дітей з ожирінням НАЖХП проявляється лабораторно підвищенням активності цитолітичних ферментів (рівня АЛТ та АСТ у сироватці крові), а також показника ЗБ у сироватці крові. Хоча в обох групах дітей виявлено достовірне збільшення рівня ГГТ та ЛФ у сироватці крові порівняно із такими показниками дітей контрольної групи, проте ні у дітей із І групи, ні у дітей ІІ групи рівні ГГТ та ЛФ не перевищували референтні значення, що вказують на норму. Відзначимо, що після перенесеної COVID-19 у дітей з ожирінням при НАЖХП достовірно вищі рівні АСТ та АЛТ, порівняно із дітьми, котрі не хворіли на гостру респіраторну інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2.

Також оцінено показники ліпідного обміну в обстежуваних дітей (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну в сироватці крові в обстежених дітей

Показник	Обстежені діти		
	Контрольна група (n=20)	**І група** (n=30)	**ІІ група** (n=30)
ТГ, ммоль/л	1,22±0,05	2,98±0,05 ** ++	2,21±0,12 **
ЗХ, ммоль/л	4,32±0,23	7,07±0,12 ** +	6,88±0,15 *
ЛПНЩ, ммоль/л	1,72±0,28	2,89±0,17 * +	2,44±0,11 *
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,54±0,07	1,18±0,06 **	1,02±0,07 **
ЛПВЩ, ммоль/л	1,90±0,07	1,34±0,04 * +	1,56±0,08 *

*Примітки: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими І та ІІ груп різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих І та ІІ груп різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.*

Проведений аналіз показників ліпідного обміну в дітей з ожирінням та НАЖХП вказує на більш виражені зміни щодо даних контрольної групи при COVID-19. Це проявлялося більш вираженим достовірним збільшенням рівня ЗХ, ТГ, ЛПДНЩ (p<0,01), а також ЛПНЩ (p<0,05) у сироватці крові у дітей І групи. При цьому, між зазначеними параметрами встановлено достовірну різницю у дітей на ожиріння та НАЖХП, котрі перехворіли на COVID-19 (І група), та дітьми, які не хворіли на гостру респіраторну інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2.

Отже, як вказують результати наших дослідження, перенесена гостра респіраторна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, негативно впливає на метаболічні процеси у дітей з ожирінням та НАЖХП. Отримані результати дають змогу стверджувати про необхідність подальшого скринінгу дітей із метаболічно порушеним фоном для своєчасного визначення можливих супутніх станів, що може мати місце у дітей при ожирінні та НАХЖП. При цьому, тактика подальшого введення таких дітей має бути спрямована на зниження маси тіла, а також корекцію порушень показників функціонального стану печінки.

Висновки

1. У дітей з ожирінням після COVID-19 клінічно НАЖХП проявляється вираженою симптоматикою, а саме – загальною слабкістю, зниженням фізичної активності, болем у правому підребер'ї, нудотою, зниженням апетиту.

2. НАЖХП у дітей з ожирінням після COVID-19 лабораторно проявляється цитолітичним синдромом (збільшенням активності переважно АЛТ у сироватці крові), а також підвищенням рівня загального білірубіну.

REFERENCES

1. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. Liver Int. 2021 Sep; 41 (9): 2087-2100. doi: 10.1111/liv.14908. Epub 2021 May 11. PMID: 33894100; PMCID: PMC8453517.
2. Sweeny KF, Lee CK. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021 Dec;17 (12): 579-587. PMID: 35465068; PMCID: PMC9021174.
3. 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 Feb; 64 (2): 319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482. PMID: 28107283; PMCID: PMC5413933.

4. Yodoshi T, Orkin S, Arce-Clachar AC, et al. Alternative Etiologies of Liver Disease in Children With Suspected NAFLD. Pediatrics. 2021 Apr; 147 (4): e2020009829. doi: 10.1542/peds.2020-009829. PMID: 33785637; PMCID: PMC8015155.
5. LITMUS. Report describing minimally acceptable performance criteria for diagnostic testing. 2018.
6. Mann JP, Vreugdenhil A, Socha P, et al. European paediatric non-alcoholic fatty liver disease registry (EU-PNAFLD): Design and rationale. Contemp Clin Trials. 2018 Dec; 75: 67-71. doi: 10.1016/j.cct.2018.11.003. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30408605.
7. Rajmil L, Hjern A, Boran P, Gunnlaugsson G, Kraus de Camargo O, Raman S. International Society for Social Pediatrics & Child Health (ISSOP) and International Network for Research on Inequalities in Child Health (INRICH) COVID-19 Working Group. Impact of lockdown and school closure on children's health and well-being during the first wave of COVID-19: a narrative review. BMJ Paediatr Open. 2021 May 25; 5 (1): e001043. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001043. PMID: 34192198; PMCID: PMC8154298.
8. Jenssen BP, Kelly MK, Powell M, Bouchelle Z, Mayne SL, Fiks AG. COVID-19 and Changes in Child Obesity. Pediatrics. 2021 May; 147 (5): e2021050123. doi: 10.1542/peds.2021-050123. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33653879.
9. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. Ann N Y Acad Sci. 2018 Jan; 1411 (1): 166-183. doi: 10.1111/nyas.13602. PMID: 29377201; PMCID: PMC5931397.
10. Moore JB. COVID-19, childhood obesity, and NAFLD: colliding pandemics. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun; 7 (6): 499-501. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00100-5. PMID: 35550045; PMCID: PMC9084622.

Отримано 07.10.2024 р.