

Л.В. Чистова, Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова, А.Н. Сурков, Л.А. Рыжкова, Е.С. Захарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени у детей

Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-76

Статья поступила: 10.08.2010 г., принята к печати: 08.11.2010 г.

Метаболический синдром, представляющий собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и липидного обмена, а также механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия, является одной из актуальных проблем педиатрии. В последние годы в рамках метаболического синдрома у детей все чаще диагностируются признаки поражения печени, которые связаны с ее жировой трансформацией. В этом случае принято говорить о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — печеночном проявлении метаболического синдрома. Диагноз подтверждается при отсутствии злоупотребления алкоголем в анамнезе, маркеров вирусных и аутоиммунных болезней печени, исключения токсических и лекарственных воздействий, а также нарушений обмена меди и железа в организме. Одними из основных факторов риска развития НАЖБП у детей являются переизбыток и снижение физической активности. Ранее считалось, что течение НАЖБП относительно доброкачественное, однако в современной литературе появились данные о том, что это патологическое состояние может прогрессировать и приводить к развитию выраженных фибротических изменений в печеночной паренхиме вплоть до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Раннее выявление и своевременное начало терапии НАЖБП у детей представляет собой одну из наиболее важных задач современного здравоохранения.

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

Патогенез

Патогенетической основой неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является феномен инсулинорезистентности, для которого характерно снижение чувствительности тканевых рецепторов к эндогенному инсулину, вырабатываемому в нормальном или повышенном количестве. При этом нарушается поступление глюкозы в клетки, что сопровождается повышением скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Гиперинсулинемия способствует снижению скорости β -окисления свободных жирных кислот в печени

и увеличению синтеза липопротеинов очень низкой плотности. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень с одновременным снижением скорости их окисления, активное образование из них эфиров (триглицеридов) способствуют формированию жировой дистрофии гепатоцитов, которая наиболее выражена при висцеральном ожирении. В условиях стеатоза гепатоцитов развивается эффект липотоксичности.

Свободные жирные кислоты оказывают как прямое детергентное, так и опосредованное продуктами перекисного окисления липидов повреждающее действие на клеточные структуры, что сопровождается деструкцией

L.V. Chistova, T.E. Borovik, N.N. Semenova, A.N. Surkov, L.A. Ryzhkova, E.S. Zakharova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Non-alcoholic fatty liver disease in children

Metabolic syndrome that represents a totality of interrelated carbohydrate metabolism and lipid disorders, as well as a mechanism regulating arterial tension and endothelium function is one of the critical issues in pediatrics. In recent years, children with metabolic syndrome are increasingly diagnosed with liver injuries symptoms that are associated with a fatty transformation of the liver [1–3]. In this case, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a liver manifestation of metabolic syndrome is diagnosed. The diagnosis is confirmed in the absence of alcohol abuse in the past medical history, virus and autoimmune liver disease markers, elimination of toxic and drug influence, as well as disorders of copper and iron exchange in the patient's system. One of the key risk factors for developing NAFLD in children is overeating and reduced physical activities. It was believed in the past that NAFLD is relatively benign, however, there is evidence in current literature that this is a pathological condition that may develop and result in extreme fibrotic alterations in the liver parenchymatous tissue all the way to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [4]. Early-stage identification and timely launch of therapy for NAFLD in children represents one of the most important objectives in modern healthcare.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, children, steatohepatosis.

митохондрий, генотоксическими эффектами, угнетением ферментов гликолиза, разобщением окислительного фосфорилирования, активацией пероксисомного пути утилизации избытка свободных жирных кислот. Одновременно происходит повышение уровня побочных продуктов окисления — активных форм кислорода. В условиях окислительного стресса и повреждения митохондрий происходит гибель гепатоцитов путем апоптоза или некроза. Гибель гепатоцитов так же опосредована цитотоксическими эффектами фактора некроза опухоли α .

Развитие воспалительной реакции в печени обусловлено гиперпродукцией провоспалительных субстанций (цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота), что в свою очередь стимулирует трансформацию звездчатых клеток печени в миофибробласты, которые начинают активно синтезировать белки внеклеточного матрикса. Это ведет к чрезмерному синтезу компонентов соединительной ткани в печени с нарушением ее архитектоники и снижением функций [1–3].

Клинические проявления

Клинические проявления стеатогепатоза на фоне избыточного питания чаще наблюдаются в возрасте от 8 до 14 лет у детей с ожирением II–III степени, когда избыточная масса тела составляет более 25% должного веса [2]. У основной части пациентов с НАЖБП жалобы отсутствуют, некоторые больные отмечают ощущение дискомфорта в животе без четкой локализации, боли в правом подреберье, слабость или недомогание. При физикальном обследовании обычно отмечается избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, реже — гепатомегалия. Пальпаторно определяется гладкая и ровная поверхность печени, нижняя ее граница при перкуссии выступает на 1–3 см ниже края правой реберной дуги, край несколько уплотнен, иногда болезненный при пальпации. В ряде случаев отмечаются положительный симптом Ортнера, чувствительность в пилородуоденальной зоне, точке Мейо–Робсона, что указывает на вовлечение в патологический процесс желчного пузыря, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. У некоторых детей имеется неустойчивый стул. Желтуха, как правило, не наблюдается. Чаще всего дети попадают в поле зрения врача при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости по поводу абдоминального болевого синдрома, обусловленного дисфункцией билиарного тракта, изменениями поджелудочной железы, наличием гастродуоденита.

Диагностика

Основным методом диагностики степени выраженности некротической и воспалительной реакций и стадии процесса при хронических болезнях печени, в частности при НАЖБП, является пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата [4].

Принято выделять два типа гистологической картины стеатогепатоза. Чаще встречается крупнокапельное ожирение, для которого характерно наличие одной большой вакуоли в гепатоците, оттесняющей его ядро к периферии клетки. Реже наблюдается мелкокапельное ожирение, при котором отмечается наличие множества мелких

липидных вакуолей вокруг ядра гепатоцита, сохраняющего центральное расположение в клетке. В ряде случаев одновременно сочетаются оба типа дистрофии [5, 6].

При прогрессировании болезни развивается стеатогепатит с присоединением некро-воспалительной реакции в печени. Активность процесса, как правило, выражена слабо и гистологически представлена преимущественно внутريدольковыми инфильтратами, состоящими из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Иногда обнаруживаются тельца Мэллори (агрегаты фибрилл цитокератина). На ранней стадии в 3-й зоне ацинуса выявляют перигепатоцеллюлярный фиброз, который в тяжелых случаях может прогрессировать с образованием портальных и porto-центральных соединительно-тканых септ и формированием цирроза. К другим гистологическим проявлениям стеатогепатита относятся увеличенные в размерах за счет гликогеновой вакуолизации («полые») ядра, баллонная дистрофия гепатоцитов [4, 5]. Для оценки степени гистологической активности и стадии фиброза при НАЖБП применяется классификация, разработанная E. Brunt (1999, 2002) [7].

Как было сказано выше, пункционная биопсия печени является основным диагностическим методом, однако, ее инвазивность препятствует широкому применению в педиатрической практике. Ограничения данной методики определены рядом противопоказаний и риском развития осложнений.

Методом скрининга НАЖБП является ультразвуковое исследование (УЗИ). При диффузной форме жировой дистрофии наблюдается увеличение размеров печени (чаще переднезадних параметров), повышение эхогенности паренхимы органа и ослабление ультразвукового сигнала в глубоких слоях печени. Структура печени чаще остается неоднородной, но при нарастании морфологических изменений может приобретать зернистый вид. Эффект ослабления ультразвука и изменения сосудистого рисунка пропорциональны степени тяжести процесса. При очаговой (с единичными участками стеатоза) и локальной (поражение целой доли печени) формах, достаточно редко встречающихся у детей, повышается только эхогенность ограниченного измененного участка, размеры печени и сосуды не меняются [8–10]. Следует отметить, что УЗИ картина при НАЖБП неспецифична и может встречаться у детей и при других нозологических формах, таких как болезнь Вильсона, гликогенозы и др.

В последнее время активно разрабатываются новые методы неинвазивной диагностики активности гепатита, степени стеатоза и фиброза у детей с НАЖБП. Клиническое применение получили несколько лабораторных тестов (ФиброТест, АктиТест, СтеатоТест), учитывающих различные биохимические показатели крови. Обсуждается роль эластометрии печени, которая проводится с помощью аппарата «Fibroscan» и основана на измерении эластических свойств печени в зависимости от стадии фиброза. Имеются данные об успешном применении компьютерной томографии с оценкой денситометрических показателей печеночной паренхимы, измеряемых в единицах Хаунсфилда. При этом установлено, что понижение рентгеновской плотности печени свидетельствует о наличии

стеатоза [11]. Высокоэффективным прогностическим критерием будущих проблем является измерение пульсовой волны у пациентов с метаболическим синдромом методом артериографии еще до появления клинических проявлений изменений в печени.

Лечение

У детей и подростков снижение массы тела имеет большое значение для предупреждения развития НАЖБП и лечения стеатоза, ассоциированного с избыточной массой тела. Терапия ожирения представляет собой не менее сложную задачу, чем лечение любого другого хронического заболевания. В терапии ожирения принято выделять два основных этапа: иницирование потери массы тела и поддержание достигнутого эффекта.

Изменение пищевого поведения с повышением физической активности всегда является эффективным в лечении стеатогепатоза в детском возрасте [1, 2]. Основным терапевтическим воздействием при НАЖБП у детей является лечебное питание, которое направлено на нормализацию обменных процессов в гепатоцитах, предупреждение или уменьшение синдрома цитолиза, улучшение желчевыделения и усвоения пищи. Поскольку жировая болезнь печени у детей чаще возникает на фоне общего ожирения организма, то лечебное питание должно предусматривать нормализацию аппетита и нутритивного статуса ребенка. С этой целью назначаются гипокалорийная диета с исключением экстрактивных веществ и тугоплавких жиров, редуцированная по содержанию жиров и углеводов. Для оказания липотропного воздействия на организм, способного предупредить или приостановить развитие жировой болезни печени, в суточном рационе увеличивается содержание животного белка (на 5–10%) и доля растительных жиров по отношению к животному жиру (на 10–15%), питание обогащается продуктами, содержащими полезные липотропные факторы (лецитин, холин, метионин, полиеновые кислоты и др.). В диете широко используются отварные мясо и рыба, а также творог, гречневая и овсяные крупы, растительные масла, особенно льняное, тыквенное, соевое и рапсовое.

Предусматривается 4–5-разовый прием пищи. Чрезвычайно важно, чтобы ужин был не позднее 18 ч.

Рекомендуются: супы вегетарианские из различных овощей, молочные супы; каши молочные, особенно гречневая или овсяная и творожно-крупяные запеканки (преимущественно в 1-ю половину дня), нежирные молоко и кисломолочные напитки (0,5–2,5% жирности), творог 0% жирности, сыр (4–20% жирности), сметана (только в блюдах), яйца в виде парового белкового омлета или яичный белок, мясо, птица и рыба отварные, куском или в виде паровых котлет, тефтелей, кнелей, овощи отварные и в сыром виде, спелые фрукты и ягоды, масло растительное (в блюдах), хлеб пшеничный подсушенный — не более 90–100 г (3–4 кусочка) в день.

Ограничиваются: макаронные и кондитерские изделия, крупы: манная, рисовая, кукурузная, перловая и пшеничная; яйца, фруктовые и овощные соки (обязательно раз-

бавляются на 1/2 кипяченой водой), картофель, дыни, арбузы, сладости (сахар, мед, сухое печенье).

Из рациона питания **исключается** пища, оказывающая раздражающее и повреждающее действие на печень, желчевыделительную систему и поджелудочную железу, усиливающая аппетит, с высоким содержанием холестерина и высоким гликемическим индексом. Это, прежде всего, продукты и блюда с большим содержанием экстрактивных веществ, животного жира, легкоусвояемых углеводов, эфирных масел и органических кислот: все бульоны, жареные и жирные блюда, гастрономические изделия, молочные продукты жирностью более 3,2%, жирный творог (более 9%), сыры с высоким содержанием жира (более 45%), сливочное масло, майонез, сгущенное молоко, творожные сырки и масса, острые приправы, кетчуп, маринады, соленья, копчености, икра осетровых и лососевых рыб, бобовые, свежий хлеб и мягкая выпечка, жилистое мясо, грибы, орехи, овощи с грубыми клеточными оболочками, высоким содержанием органических кислот и эфирных масел (редька, репа, редис, болгарский перец, лук, чеснок, шпинат, щавель), фрукты с высоким содержанием сахаров (виноград, бананы, инжир), концентрированные овощные и фруктовые соки, кофе, какао, крепкий чай, газированные напитки, сладости (шоколад, сдобное печенье, конфеты, варенье, пастила, зефир, мармелад), чипсы, жевательная резинка, мороженое, сладкие газированные воды.

Примерный рацион гипокалорийной диеты для детей дошкольного и школьного возраста с жировой болезнью печени на фоне ожирения приводится в табл. 1.

В табл. 2 представлен химический состав и энергетическая ценность суточного рациона питания для детей с НАЖБП. Как видно из представленных данных, энергетическая ценность питания при НАЖБП уменьшена в среднем на 400–550 ккал в сут за счет снижения доли животного жира в отдельных возрастных группах на 13–17% и углеводов на 30–50% по отношению к физиологической норме. Содержание животного белка в диете превышает возрастную норму на 13–15%.

Четкое соблюдение гипокалорийной диеты и выполнение всех рекомендаций по лечебному питанию позволяют добиться постепенного и стабильного снижения массы тела ребенка в среднем на 2–2,5 кг в месяц и улучшения морфофункционального состояния печени.

Детям со стеатозом и стеатогепатитом на фоне общего ожирения показано усиление двигательной активности под контролем общего состояния и биохимических анализов крови. При повышении сывороточных уровней печеночных трансаминаз физические нагрузки следует временно ограничить [12].

Основными видами медикаментозного лечения НАЖБП у детей является терапия эссенциальными фосфолипидами* и препаратами урсодезоксихолевой кислоты. В младшем школьном возрасте рекомендуемая доза составляет 250 мг 1–2 раза в сутки, у старших школьников — 500 мг 1–2 раза в сутки. Длительность курса лечения составляет 3 месяца и более [13]. Показано систематическое применение витаминов В₆, В₁₂, А и Е, аскорбиновой кис-

* От редакции. С позиций доказательной медицины, нет данных об их эффективности.

Таблица 1. Примерное однодневное меню гипокалорийной диеты для детей дошкольного и школьного возраста с НАЖБП на фоне общего ожирения

Меню	Количество			
	4–6 лет	7–10 лет	11–15 лет (девочки)	11–15 лет (мальчики)
Завтрак:				
каша гречневая молочная, г	200	200	250	250
мясо отварное, г	15	30	30	30
чай некрепкий, мл слабосладкий сахар, г	200 5	200 5	200 5	200 5
хлеб, г	30	30	60	60
Второй завтрак (домашний или школьный):				
йогурт нежирный, г	125 (1 упак.)	125 (1 упак.)	250 (2 упак.)	250 (2 упак.)
хлебцы пшеничные, шт.	1	2	2	2
Обед:				
салат из свежих овощей, г	50	75	100	100
щи вегетарианские, мл	150	200	300	300
курица отварная, г	70	100	100	150
картофель отварной, г	100	100	200	200
компот из свежих фруктов, мл слабосладкий сахар, г	200 5	200 5	200 5	200 5
хлеб, г	15	30	60	60
Полдник:				
яблоко (груша), г	100 (1 шт.)	100 (1 шт.)	100 (1 шт.)	100 (1 шт.)
творог обезжиренный, г	75 г	100	100	100
Ужин:				
котлета мясная, паровая, г	50	70	70	70
капуста цветная, отварная, г	150	150	200	200
чай некрепкий, мл слабосладкий сахар, г	200 5	200 5	200 5	200 5
хлеб, г	15	30	30	30
На ночь:				
кефир нежирный без сахара (молоко), мл	150	200	200	200

Таблица 2. Химический состав и энергетическая ценность суточного рациона детей

Ингредиенты	4–6 лет		7–10 лет		11–15 лет (девочки)		11–15 лет (мальчики)	
	диета гипокалорийная	рекомендуемые нормы						
Белки, г	62	54	71	63	83	73	92	81
Жиры, г	51	60	58	70	70	80	78	90
Углеводы, г	141	261	207	306	231	349	246	392
Энергетическая ценность, ккал	1400	1800	1700	2100	1900	2400	2150	2700

лоты, лечение слабощелочными минеральными водами со средней степенью минерализации (2–8 г/л), обладающими хорошим желчегонным эффектом («Славяновская», «Смирновская», «Ессентуки» № 4) из расчета 3 мл на 1 кг массы тела в течение 30–40 дней, курсами по 2 раза в год.

При сохранении нарушений липидного обмена, повышенных уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, ультразвуковых признаков изменений печени повторяют курсы медикаментозной терапии и/или увеличивают их длительность. Одновременно следует проводить лечение сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, панкреато-билиарной системы, санацию хронических очагов инфекции [12].

Дети с НАЖБП должны находиться под регулярным наблюдением педиатра, гастроэнтеролога, эндокринолога и диетолога в условиях дневного или круглосуточного стационара с целью контроля состояния и коррекции тактики ведения таких пациентов. Если семья и ребенок строго выполняют все врачебные рекомендации, у большинства пациентов с НАЖБП на фоне ожирения I–II степени удается получить клинико-лабораторную ремиссию болезни, а при более тяжелых формах ожирения — добиться значительного улучшения состояния.

Семья и школа, оказывая глубокое влияние, формируют пищевое поведение и активность детей и подростков. Для повышения эффективности лечения стеатоза при ожирении целесообразно привлечь к лечению не только самих детей, но и их родителей. Более того, нужно убедить родителей следовать предписанным рекомендациям вместе с детьми [1].

Собственные наблюдения

Под нашим наблюдением находился 51 ребенок (34 мальчика и 17 девочек) с НАЖБП в возрасте от 10 до 17 лет (средний возраст — $13,2 \pm 2,1$ года). Длительность болезни до момента обращения в клинику колебалась от 4 до 6 лет (в среднем $4,8 \pm 1,4$ года), а продолжи-

тельность динамического наблюдения за пациентами составляла от 1 до 4 лет (в среднем $2,4 \pm 0,8$ лет). По данным ультразвукового исследования, изменения печени по типу стеатоза в виде диффузной мелкоочаговой неоднородности, гиперэхогенности ее паренхимы, а также поглощения ультразвука на $1/5-1/6$ в дистальных отделах паренхимы отмечались у всех (100%) детей. Кроме того, у 45 (88,2%) пациентов также выявлялось увеличение эхогенности поджелудочной железы (при этом отсутствовало повышение сывороточных уровней панкреатической фракции амилазы и липазы). По данным липидограммы, у 33 (64,7%) детей зафиксировано увеличение концентрации холестерина в сыворотке крови от $5,22$ до $6,96$ ммоль/л (в среднем $5,89 \pm 0,28$ ммоль/л) за счет липопротеинов низкой плотности, содержание которых колебалось от $4,60$ до $5,45$ ммоль/л (в среднем $4,83 \pm 0,14$ ммоль/л). Всем детям помимо диетотерапии назначались курсы эссенциальных фосфолипидов на 3 мес, затем поочередно с липоевой кислотой по 1 мес в сочетании с ферментными и желчегонными препаратами. В динамике обследовано 33 ребенка с НАЖБП. У 14 из них произошло исчезновение эхопризнаков жирового гепатоза на фоне проводимого лечения в течение 1–2 лет. При этом в начале наблюдения 9 из 14 пациентов имели повышенные уровни холестерина и триглицеридов, которые в динамике снизились до нормальных значений в 8 случаях. У 19 детей на фоне лечения признаки жирового гепатоза, по данным УЗИ, продолжали сохраняться. Среди них 13 пациентов изначально имели повышенный уровень холестерина, его нормализация произошла только у 4 больных, у остальных отмечалась лишь тенденция к его снижению.

Таким образом, строгое соблюдение диеты в сочетании с комплексным лечением в течение 1–2 лет положительно сказывается на состоянии детей с НАЖБП, позволяя достичь исчезновения эхопризнаков стеатоза в 42,4% случаев и нормализации сывороточного уровня холестерина в 36,4% наблюдений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по детской эндокринологии / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Универсум паблишинг, 2006. — 600 с.
2. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 456 с.
3. Lewis J.R., Mohanty S.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2010; 55: 560–578.
4. Павлов Ч.С., Глушков Д.В. Оценка эффективности лечения неалкогольного стеатогепатита с использованием методов неинвазивной диагностики // *Русский медицинский журнал*. — 2009; 17 (5): 322–326.
5. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. — СПб.: «Издательство «Диалект»; М.: «Издательство «БИНОМ», 2005. — 864 с.
6. Petta S., Muratore C., Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future // *Dig. Liver Dis.* — 2009; 41 (9): 615–625.
7. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* — 2004; 24: 3–20.
8. Ультразвуковая диагностика болезней печени у детей / под ред. И.В. Дворяковского. — М.: Династия, 2008. — 96 с.
9. Араблинский А.В., Чеченов М.Х. К вопросу о неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите // *Медицинская визуализация*. — 2008; 1: 46–51.
10. Almeida A.M., Cotrim H.P., Barbosa D.B. et al. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound // *World J. Gastroenterol.* — 2008; 14 (9): 1415–1418.
11. Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. — М.: Паганель-Бук, 1997. — 358 с.
12. Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врача / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — М.: МИА, 2008. — 608 с.
13. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: A pilot study // *Hepatology*. — 1996; 23: 1464–1467.