



## Підхід до профілактики й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей з ожирінням із позиції сучасних міжнародних рекомендацій

**Резюме. Актуальність.** Статтю присвячено проблемі профілактики розвитку й терапії неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у дітей з ожирінням за аліментарно-конституційним типом. **Мета:** вивчення ефективності й безпеки використання препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) з вітаміном Е та мультипробіотичного комплексу, збагаченого вітамінами, для профілактики розвитку й прогресування стеатогепатозу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 55 дітей із надмірною масою тіла. Усім пацієнтам була призначена медикаментозна терапія з використанням препарату омега-3 ПНЖК Рейтоіл і комплексного пробіотика Бревелак (*Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactococcus lactis ssp. lactis* R1058, *Bifidobacterium longum* R0175, *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Bifidobacterium breve* R0070, *Streptococcus thermophilus* R0083, *Bifidobacterium bifidum* R0071, *Lactobacillus casei* R0215, *Lactobacillus plantarum* R1012) на фоні модифікації способу життя. **Результати.** Перебіг НАЖХП у дітей у більшості випадків не має характерної клінічної симптоматики й вираженого синдрому цитолізу. Структурно-функціональні зміни в печінці при НАЖХП можуть викликати метаболічні порушення з формуванням вираженої атерогенної дисліпідемії. Тримісячний курс терапії НАЖХП препаратом омега-3 ПНЖК Рейтоіл у поєднанні із застосуванням комплексного пробіотичного препарату Бревелак продемонстрував зниження активності печінкових цитолітичних ферментів і покращання показників ліпідного спектра крові. **Висновки.** Призначення препаратів омега-3 ПНЖК у поєднанні з комплексом штамів пробіотичних культур із доведеною клінічною ефективністю при НАЖХП на фоні модифікації способу життя сприяє ефективній профілактиці й лікуванню даної патології в дітей. **Ключові слова:** діти; неалкогольна жирова хвороба печінки; омега-3 поліненасичені жирні кислоти; пробіотики; лікування

### Вступ

На сьогодні ожиріння є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем не лише серед дорослого населення, але й у дитячій популяції. За результатами останнього дослідження, метою якого було визначення динаміки розвитку ожиріння серед дитячого населення Сполучених Штатів Америки віком від 2 до 19 років, було встановлено різкий ріст поширеності ожиріння практично в усіх вікових групах за період із 1999 по 2016 рік. Причому найбільша частота розвитку ожиріння відмічалася саме в підлітковому віці [1, 2]. На сучасному етапі, з огляду на

значну різноманітність коморбідної патології, ожиріння вже давно не розглядається як лише ендокринологічне захворювання, воно є вагомим фактором ризику розвитку патологій інших органів і систем організму. Відомо, що однією з найбільш частих патологій, асоційованих з ожирінням у дитячому віці, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), поширеність якої в педіатричній практиці останніми десятиріччями також неухильно зростає. Згідно з останніми статистичними даними, ця патологія зустрічається в близько 12–15 % дітей із нормальною масою тіла, при цьому її поширеність серед дітей із

надлишковою масою тіла, ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу сягає понад 50 % [3, 4].

Згідно із сучасними рекомендаціями NASPGHAN і Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), першою лінією терапії НАЖХП у дітей є модифікація способу життя, що включає зміну характеру харчування й підвищений режим фізичної активності дитини [5–7]. Рекомендовано поступове зниження маси тіла (близько 10 % протягом 6 місяців), харчування, збалансоване за кількістю макро- та мікронутрієнтів, для забезпечення гармонійного розвитку дитини, обмеження продуктів із високим глікемічним індексом (фруктози), насичених жирних кислот і трансізомерів жирних кислот [6, 8–10]. Медикаментозне лікування НАЖХП у педіатричній практиці є терапією наступної лінії; воно залишається проблемою, що потребує подальших досліджень на сучасному етапі. Необхідність супутньої фармако-терапії виникає в дітей, яким важко дотримуватися дієтичних рекомендацій і зміни способу життя, але її застосування необхідне у випадку розвитку більш серйозної стадії НАЖХП (стеатогепатит), а також у пацієнтів, які мають високий ризик розвитку фіброзу. До препаратів, що чітко рекомендовані на початковому етапі ведення НАЖХП у педіатричній практиці групою експертів NASPGHAN і AASLD (Practic Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease, 2017), належать препарати з групи інсуліночутливих засобів (лише за умов наявності в дитини інсулінорезистентності), а також фармакологічні засоби для нутрицевтичної корекції — препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), антиоксиданти (вітамін Е) і пробіотики [5, 6].

Отже, згідно з діючими сучасними рекомендаціями з ведення НАЖХП у педіатричній практиці, першочерговою тактикою терапії є модифікація способу життя, що включає дієтичне харчування, збагачене вітамінами й мікроелементами, з можливістю застосування на початковому етапі захворювання медикаментозних засобів, які мають патогенетичне обґрунтування й можуть бути важливими нутрицевтичними агентами. Саме тому увага багатьох дослідників на сучасному етапі зосереджена на вивченні ефективності застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот як профілактичного й терапевтичного засобу НАЖХП у дітей. Відомо, що ПНЖК, а саме омега-3, є важливим есенціальним фактором харчування клітинної мембрани. При регулярному вживанні омега-3 ПНЖК знижується рівень тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), підвищується еластичність мембран клітин крові, зменшується активація тромбоцитів і пригнічується хемотаксис, що приводить до зниження в'язкості крові й зменшення ризику тромбоутворення. Дані ефекти, пов'язані з гіпотригліцеридемічною й протизапальною дією омега-3 жирних кислот, відносять їх до потенцій-

но активних та ефективних нутрицевтичних компонентів у лікуванні НАЖХП [11–13]. Відомо, що незамінні (есенціальні) омега-3 ПНЖК майже не синтезуються в організмі людини, а потрапляють з продуктами харчування, і хоча збалансована дієта теоретично може забезпечити достатню кількість омега-3 ПНЖК в організмі, сама якість методів обробки й приготування їжі, а також збільшення функціональних потреб дитячого організму роблять харчові добавки з омега-3 ПНЖК все більш необхідними в раціоні дитячого харчування на сучасному етапі.

Проведені останніми роками дослідження також доводять тісний взаємозв'язок між станом мікробіоти кишечника й хронічними захворюваннями печінки будь-якого генезу. Дослідження, присвячені вивченню складу мікрофлори кишечника в дітей із НАЖХП, показали значне превалювання кількості грамнегативних бактерій *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae* й етанолпродукуючих *Escherichia*, а також значне зниження кількості *Bifidobacteria* порівняно із здоровими дітьми. Доведено також, що залучення печінки в патологічний процес пов'язане з транслокацією різних бактеріальних компонентів, зокрема ліпополісахаридів, у системний кровотік із наступною активацією Toll-подібних рецепторів і стимуляцією каскаду запальних реакцій, які призводять до розвитку запальних змін печінкової паренхіми [4, 14]. Саме тому тривале застосування пробіотиків у терапії НАЖХП є патогенетично обґрунтованим, воно сприяє нейтралізації бактеріальних ендотоксинів, зниженню продукції прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-6 тощо) і зменшенню активності процесів окислювального стресу в клітинах печінки. На сучасному етапі нові дослідження в галузі системної біології концентрують увагу на цілеспрямованому виборі пробіотичних штамів у терапії конкретної патології (disease-targeted probiotics), зокрема, значна увага останніми роками приділяється проведенню клінічних досліджень, присвячених впливу окремих штамів на розвиток НАЖХП у дитячій популяції. Так, проведене дослідження, присвячене вивченню впливу пробіотичних штамів *L.rhamnosus* GG у дітей з ожирінням і діагностованою НАЖХП, показало значне зниження рівня аланінамінотрансферази (АлАт) у крові незалежно від показників зниження маси тіла [15]. Існують дослідження, які наглядно доводять, що навіть прийом пробіотичних культур як базисна терапія інших захворювань чинить позитивний вплив на структурно-функціональний стан печінки в дітей [4].

На сьогодні на фармацевтичному ринку України наявні препарати, які можна застосовувати в педіатричній практиці з метою нутрицевтичної корекції для профілактики й терапії НАЖХП у пацієнтів з ожирінням. До таких засобів належить препарат Рейтоїл, що містить комбінацію поліненасичених жирних кислот сімейства омега-3 (ейкозапентаєнової й докозагексанової) з природним

джерелом вітаміну Е, і комплексний пробіотичний препарат Бревелак (*Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactococcus lactis* ssp. *Lactis* R1058, *Bifidobacterium longum* R0175, *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Bifidobacterium breve* R0070, *Streptococcus thermophilus* R0083, *Bifidobacterium bifidum* R0071, *Lactobacillus casei* R0215, *Lactobacillus plantarum* R1012), дія якого підсилена вмістом фруктоолігосахаридів і вітамінними компонентами.

**Метою дослідження** стало вивчення ефективності застосування нутрицевтичного підходу до профілактики й терапії НАЖХП у дітей з ожирінням із використанням препаратів омега-3 ПНЖК із вітаміном Е (Рейтоіл) і комплексу пробіотичних культур із вітамінними компонентами (Бревелак) на фоні модифікації способу життя за допомогою дієтичних заходів і режиму фізичних навантажень.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі педіатричного відділення № 1 (гастроентерологічні ліжка) Обласної дитячої клінічної лікарні м. Полтава. До основної групи увійшли 55 дітей і підлітків віком від 7 до 15 років (середній вік  $12,72 \pm 0,84$  року). Критеріями включення до основної групи були: наявність екзогенно-конституційного ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $> 95$ -го перцентіля); і/або незначне підвищення рівня печінкових трансаміназ за даними біохімічного аналізу крові; і/або ознаки стеатозу печінки за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Діагноз «ожиріння за аліментарно-конституційним типом» був поставлений дітям відповідно до положень наказу МОЗ України № 254 від 27.04.2006. Контрольна група складалася з 20 пацієнтів відповідного віку з нормальною масою тіла. До неї входили 11 хлопчиків (55 %) і 9 дівчаток (45 %). Критеріями виключення з дослідження були: вік обстежуваних до 7 років; вторинне ожиріння, пов'язане з ендокринопатіями; наявність генетичних синдромів, що супроводжуються ожирінням; підвищення рівня печінкових ензимів, пов'язане з наявністю вірусних, автоімунних, уроджених захворювань печінки; наявність новоутворень; тяжкий соматичний стан пацієнта з декомпенсацією вітальних функцій; відмова пацієнтів або їхніх батьків від участі в дослідженні. Усім дітям, крім стандартних загальноклінічних досліджень, проводилося визначення основних біохімічних показників роботи печінки — гепатограми (рівнів АлАт, аспартатамінотрансферази (АсАт), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), альфа-амілази, загального білірубину та його фракцій, загального білка). Для виявлення порушень ліпідного обміну всім дітям призначалася ліпідограма з визначенням рівня загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з розрахунком коефіцієнту атерогенності (КА) за формулою Фридевальда [16]. Усім пацієн-

там, які брали участь у дослідженні, було проведено УЗД органів черевної порожнини з метою виявлення ранніх сонографічних ознак стеатозу печінки. Діагностичними ультразвуковими ознаками стеатозу печінки були: дистальне затухання сигналу, дифузна гіперехогенність печінки (ознака «яскравої» печінки), підвищення ехогенності печінки порівняно з нирками й виражена нечіткість судинного рисунка печінки. Діагноз НАЖХП верифікували за допомогою даних ультразвукового обстеження печінки та змін у біохімічному аналізі крові (підвищення сироваткових трансаміназ). З огляду на мету дослідження всі пацієнти з діагностованим ожирінням після завершення повного клініко-лабораторного й інструментального обстеження приймали Рейтоіл по 1 капсулі 2 рази на добу в першій половині дня і Бревелак по 1 капсулі 3 рази на добу під час їжі. Курс прийому препаратів становив 3 місяці. Крім медикаментозної корекції, усім пацієнтам основної групи було розроблено дієтичний раціон харчування з режимом фізичних навантажень. Для проведення оцінки ефективності розробленої профілактично-лікувальної схеми всім дітям основної групи через 3 місяці проводилося контрольне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження, що включало повторне визначення біохімічних параметрів крові й ліпідного профілю. Крім того, усім пацієнтам після закінчення курсу лікування проводився моніторинг (УЗД) органів черевної порожнини. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась із використанням програми Microsoft Excel і прикладного пакета Statistica 5.0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовували статистичний метод із використанням середньої арифметичної величини (М), стандартного відхилення (SD) і похибки середньої арифметичної (m). При порівнянні середніх значень використовували критерій t Стьюдента. Різницю показників вважали вірогідною при значенні  $p < 0,05$ . Дослідження виконувались відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалений локальним етичним комітетом установи. На проведення всіх досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їх опікунів).

## Результати

Першим етапом нашого дослідження став аналіз вікового й гендерного складу обстежуваних дітей. Середній вік пацієнтів основної групи з верифікованим ожирінням становив  $12,72 \pm 0,84$  року, при цьому питома вага пацієнтів віком від 11 до 15 років виявилася найбільшою і становила близько 60,6 %. За гендерним складом в основній групі був практично рівномірний розподіл: дещо переважали хлопчики — 52,7 % (29 пацієнтів), кількість дівчат, відповідно, становила 47,3 % (26 пацієнтів). Отримані результати вкотре підтверджують той факт, що саме підлітковий вік є найбільш небезпечним щодо розвитку екзогенно-конституційного

ожиріння в дітей без виражених гендерних відмінностей. З огляду на той факт, що НАЖХП, згідно з літературними даними, практично не має специфічної клінічної симптоматики, наступним етапом нашого дослідження став аналіз скарг обстежуваних пацієнтів. На момент обстеження переважна більшість скарг у дітей з ожирінням була пов'язана з проявами астеноневротичного й диспептичного синдромів. Найбільш частими скаргами серед дітей основної групи були скарги на головний біль (64 % дівчат і 58 % хлопчиків) і підвищену втомлюваність і слабкість, що відмічалися в більше ніж половини (64 %) обстежуваних пацієнтів з ожирінням. Варто зазначити, що такі клінічні прояви, як періодичні болі в ділянці серця (52 % дівчат і 48 % хлопчиків), головний біль, який у майже третини всіх пацієнтів з ожирінням (28 %) супроводжувався епізодами артеріальної гіпертензії, підвищена втомлюваність, пітливість, запаморочення, виникнення час від часу симпатоадреналових кризів, наглядно свідчили про прояви вегетосудинної дисфункції як компоненти кардіоваскулярного синдрому, що характерний для дітей з ожирінням і є індикатором розвитку метаболічного симптомокомплексу в даній категорії пацієнтів. Серед дітей групи контролю скарги, зумовлені наявністю астеноневротичного синдрому, теж зустрічалися, але їх частота була значно меншою — близько 28 % спостережень. У дітей основної групи доволі часто відмічалися також скарги, пов'язані з проявами диспептичного синдрому. Моторні порушення шлунково-кишкового тракту, що проявлялися переважно у вигляді нудоти після прийому їжі (56 % дітей), печії (36 % дітей), гіркої присмаку в ротовій порожнині (24 % дітей), часті відрижки повітрям (48 % дітей), клінічно підтверджували наявність рефлюксної хвороби — однієї з найбільш частих супутніх патологій системи травлення в дітей із надлишковою масою тіла й ожирінням. Однією з найбільш частих скарг серед дітей основної групи була схильність до запорів, яку відмітили майже 82 % пацієнтів, і наявність метеоризму, що супроводжувався гострим переймоподібним болем

у ділянці пупка (74,2 % пацієнтів) і свідчив про наявність синдрому хронічної мезентеріальної ішемії, який також властивий дітям із вираженим ожирінням, особливо за абдомінально-вісцеральним типом [17]. У майже третини дітей із нормальною масою тіла також відмічалися подібні прояви диспепсії, але реєструвалися вони значно рідше, переважно після фізичного навантаження й похиток у харчуванні. З меншою частотою в клінічній симптоматиці пацієнтів з ожирінням зустрічався абдомінальний больовий синдром. Болі різного характеру й інтенсивності, що виникали в епігастральній ділянці (32,7 % дітей) й правому підребер'ї (54,2 % дітей), при подальшому обстеженні вказували на наявність у дітей органічної патології шлунка й дванадцятипалої кишки й функціональної патології біліарного тракту.

Наступним етапом нашого дослідження став аналіз показників біохімії крові пацієнтів з ожирінням до початку терапії та їх порівняння з показниками здорових дітей із нормальною масою тіла. Результати проведеного дослідження показали вірогідні відмінності між показниками ферментів цитолізу (АлАт та АсАт) у пацієнтів з ожирінням порівняно з групою здорових дітей (табл. 1), при цьому середній рівень АлАт у крові пацієнтів з ожирінням практично в 2 рази перевищував даний показник у дітей контрольної групи.

Варто зазначити, що підвищення рівня цитолітичних ферментів відмічалось практично в половині пацієнтів з ожирінням: АлАт — у 52,7 % (29 дітей), АсАт — у 47,2 % (26 дітей), але рівень печінкових цитолітичних ферментів в основному був підвищений не більше ніж в 1,5–2 рази, що дозволяло запідозрити розвиток стеатогепатиту. Найвищий рівень ферментемії (вище від 2 норм) відмічався досить рідко, лише в осіб чоловічої статі (5,5 % пацієнтів) з ІМТ > 30, що відповідало наявності тяжкого ступеня ожиріння, причому переважно за абдомінальним типом. Середні показники ферментів печінки в здорових дітей знаходилися в межах вікової норми: АлАт —  $24,6 \pm 3,2$  Од/л, АсАт —  $24,8 \pm 3,4$  Од/л.

**Таблиця 1. Оцінка показників функціонального стану печінки за біохімічним аналізом крові в обстежених дітей**

Показник	Основна група до лікування (n = 55)	Основна група після лікування (n = 55)	Здорові діти (n = 20)
Загальний білок, г/л	$77,08 \pm 0,66$	$78,20 \pm 0,33$	$75,90 \pm 1,12$
Загальний білірубін, ммоль/л	$12,40 \pm 0,88$	$11,50 \pm 0,51$	$13,50 \pm 0,99$
АлАт, Од/л	$47,80 \pm 3,52^{\#}$	$26,40 \pm 1,57^*$	$24,6 \pm 3,2$
АсАт, Од/л	$42,9 \pm 4,1^{\#}$	$30,6 \pm 1,7^*$	$24,8 \pm 3,4$
ГГТП, Од/л	$14,02 \pm 1,79$	$12,90 \pm 0,92$	$11,90 \pm 0,95$
ЛФ, Од/л	$313,8 \pm 16,2$	$285,3 \pm 12,7$	$269,2 \pm 19,3$
Альфа-амілаза, Од/л	$41,60 \pm 1,73$	$39,30 \pm 1,18$	$46,40 \pm 2,26$
Тимолова проба, Од.	$3,05 \pm 0,14$	$2,80 \pm 0,12$	$2,60 \pm 0,16$

**Примітки:** \* — вірогідність різниці порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,01$ ); # — вірогідність різниці порівняно з показниками здорових дітей ( $p < 0,01$ ).

Такі біохімічні показники, як рівень загального білка, гамма-глутамілтранспептидази, альфа-амілази, лужної фосфатази, у пацієнтів з ожирінням не мали вірогідної різниці з показниками дітей із нормальною масою тіла ( $p > 0,05$ ). Показники тимолової проби в більшості пацієнтів основної групи були на верхній межі норми, підвищення відмічалось лише в 6 (10,9 %) обстежених дітей. Синдром холестази (підвищення рівня загального білірубину за рахунок прямої фракції, показників лужної фосфатази й загального холестерину) відмічався лише в трьох дітей (5,4 %) з ожирінням.

Відомо, що розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей і підлітків з ожирінням зазвичай відбувається на фоні виражених змін ліпідного обміну в організмі, саме тому наступним важливим етапом нашого дослідження стало визначення стану ліпідного спектра крові. Отримані результати показали виражені порушення практично всіх показників ліпідограми в пацієнтів основної групи. Варто зазначити, що гіперхолестеринемія (ЗХС  $> 5,2$  ммоль/л) відмічалась лише в 9 (16,4 %) дітей з ожирінням, усі інші пацієнти мали показники ЗХС у межах фізіологічної норми, але переважно на верхній її межі. Отже, незважаючи на те, що середні показники ЗХС у пацієнтів з ожирінням були дещо вищими за аналогічні параметри дітей з нормальною масою тіла, вірогідних відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Проте всі інші показники розгорнутої ліпідограми пацієнтів основної групи виявили значні патологічні відхилення й мали вірогідну різницю порівняно зі здоровими дітьми. Так, підвищення допустимого рівня ТГ ( $> 1,3$  ммоль/л), яке, згідно з літературними даними, є одним з критеріїв розвитку метаболічного синдрому й незалежним фактором атерогенного ризику, відмічалось практично у чверті (25,4 %) пацієнтів з ожирінням, а середній показник рівня ТГ майже вдвічі вірогідно перевищував показники дітей групи порівняння ( $1,38 \pm 0,07$  проти  $0,76 \pm 0,03$  відповідно,  $t = 7,54$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 2). У здорових дітей підвищення рівня ТГ вище від допустимої норми не було зареєстровано в жодній дитині.

За результатами розширеної ліпідограми було також встановлено, що в дітей з ожирінням середній

рівень проатерогенної фракції ЛПНЩ у сироватці крові досягав гранично високої межі допустимої норми ( $2,80 \pm 0,08$  ммоль/л) при одночасному зниженні рівня ЛПВЩ ( $1,12 \pm 0,03$  ммоль/л). Нами також було зафіксовано значне підвищення рівня ЛПНЩ ( $> 3,2$  ммоль/л) у 16,3 % (9 дітей) пацієнтів основної групи з вираженим ожирінням. Виявлені під час дослідження порушення в ліпідному спектрі крові обстежених дітей основної групи свідчать про активацію процесів переокислення ліпідів клітинних мембран, що індукують розвиток ліпотоксичного стресу й лежать в основі патогенезу НАЖХП у пацієнтів з ожирінням [18, 19].

Обов'язковим обстеженням для всіх пацієнтів було проведення трансабдомінальної ультрасонографії, особлива увага приділялася візуалізації паренхіми й розмірів печінки, а також стану жовчовивідних шляхів. Результати проведеного обстеження виявили різноманітні зміни, однак їх частота й характер дещо відрізнялися в пацієнтів обох груп. Аналіз трансабдомінальної ультрасонографії печінки в пацієнтів основної групи виявив, що переважна більшість дітей мала нормальні розміри печінки згідно з віковими критеріями, помірна гепатомегалія за рахунок збільшення передньо-задньої частки органа відмічалась у 23 (41,8 %) обстежених, виражене збільшення розмірів печінки мала лише одна (1,8 %) дитина. Варто зазначити, що більше від половини обстежених пацієнтів з ожирінням (76,3 %) мали ультрасонографічні ознаки нерівномірності ехоструктури печінки, які поєднувалися з ознаками функціональних розладів біліарної системи. У 21 дитини (38 %) основної групи при проведенні трансабдомінальної ультрасонографії вже визначалися ознаки стеатогепатозу у вигляді дифузної дрібновогнищевої неоднорідності, гіперехогенності паренхіми печінки й нечіткого судинного рисунка. За даними оцінки гепаторенального індексу, переважна більшість дітей (90,4 %) мали ознаки стеатозу печінки I–II ступеня, і лише у 2 обстежених діагностували гепатостеатоз II–III ступеня. У дітей групи порівняння при проведенні ультрасонографії печінки частіше реєструвалися ознаки функціональних розладів біліарної системи (30 %) й ультрасонографічні ознаки нерівномірності ехоструктури печінки

**Таблиця 2. Характеристика порушень ліпідного спектра крові в обстежених дітей**

Показник	Основна група до лікування (n = 55)	Основна група після лікування (n = 55)	Здорові діти (n = 20)
ЗХ, ммоль/л	$4,54 \pm 0,08$	$4,34 \pm 0,05$	$4,20 \pm 0,09$
ТГ, ммоль/л	$1,38 \pm 0,07^{\#}$	$1,16 \pm 0,02^*$	$0,76 \pm 0,03$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,80 \pm 0,08^{\#}$	$2,50 \pm 0,06^*$	$1,93 \pm 0,05$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,49 \pm 0,03^{\#}$	$0,35 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,001$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,12 \pm 0,03^{\#}$	$1,32 \pm 0,02^*$	$1,48 \pm 0,02$
КА	$3,30 \pm 0,17^{\#}$	$2,56 \pm 0,13^*$	$1,69 \pm 0,08$

**Примітка:** \* – вірогідність різниці порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,01$ ); # – вірогідність різниці порівняно з показниками здорових дітей.

(35 %), що часто поєднувалися з перегинами й деформацією жовчного міхура.

Оцінка ефективності застосування комплексів Рейтоіл і Бревелак у поєднанні з дієтичними заходами й режимом фізичних навантажень з метою профілактики й лікування НАЖХП проводилася на основі аналізу динаміки клінічних, лабораторних та інструментальних даних у дітей основної групи до та після проведеної терапії. Одним із найбільш важливих клінічних показників ефективності терапії стало покращення загального самопочуття дітей і зниження частоти проявів астеноневротичного синдрому. При опитуванні пацієнтів було встановлено, що вони значно рідше скаржилися на підвищену втомлюваність, слабкість і метеочутливість. Скарги на головний біль і періодичні болі в ділянці серця, які на етапі обстеження турбували практично половину пацієнтів з ожирінням, у кінці терапії періодично виникали лише в кожній четвертій дитини (14 дітей — 25,4 %). Важливо відмітити, що модифікація способу життя в поєднанні з прийомом медикаментозної терапії позитивно вплинула на нормалізацію показників артеріального тиску в дітей з ожирінням. Серед пацієнтів, які чітко дотримувалися терапевтичних рекомендацій, не було зареєстровано жодного епізоду артеріальної гіпертензії за період спостереження. Покращення самопочуття дітей після закінчення курсу терапії було зумовлено також зниженням частоти практично всіх диспептичних проявів. Особливо виражена клінічна регресія спостерігалась щодо таких симптомів, як метеоризм і запори, на фоні прийому пробіотичних культур і препаратів поліненасичених жирних кислот із вітаміном Е. Скарги на запори, які на початку терапії турбували майже 82 % пацієнтів і супроводжувались у переважній кількості дітей відчуттям метеоризму з гострими переймоподібними болями в животі, після закінчення курсу лікування залишилися лише в 4 (7,3 %) пацієнтів. Позитивна динаміка відмічалася і щодо проявів абдомінально-больового синдрому: жодна дитина не висловила скарг на відчуття тяжкості й дискомфорту в епігастрії, хоча періодичні болі в правому підбер'ї, переважно при фізичному навантаженні, все ще турбували близько 24 % пацієнтів основної групи.

Аналіз динаміки параметрів біохімії крові після закінчення курсу лікування показав вірогідне зниження показників печінкових трансаміназ (АлАт і АсАт) у дітей з ожирінням. Найбільш виражені зміни відмічалися щодо концентрації в сироватці крові АлАт, середні показники якої знизилися практично вдвічі — з  $47,80 \pm 3,52$  на момент обстеження до  $26,40 \pm 1,57$  після закінчення курсу лікування ( $t = 3,86$ ;  $p < 0,01$ ). Середній показник АсАт після курсу терапії знизився дещо менше, з  $42,9 \pm 4,1$  до  $30,6 \pm 1,7$  ( $p < 0,05$ ), він все ще перевищував дані здорових дітей із нормальною масою тіла, але вкладався в показники фізіологічної вікової норми.

Одним з найбільш важливих показників ефективності профілактики й лікування НАЖХП у па-

цієнтів з ожирінням є позитивні зміни в ліпідному спектрі крові, які відмічалися після тримісячного курсу терапії практично в усіх дітей. Так, середній показник рівня ТГ, який на початку обстеження перевищував гранично допустимі норми ( $1,38 \pm 0,07$  ммоль/л), на фоні проведеної терапії в поєднанні з модифікацією способу життя вірогідно знизився до  $1,16 \pm 0,02$  ммоль/л ( $t = 2,68$ ;  $p < 0,01$ ). Важливо відмітити також зменшення абсолютної кількості пацієнтів, які на початку обстеження мали показник ТГ  $> 1,3$  ммоль/л — з 14 (25,4 %) до 3 (5,4 %) дітей. У результаті проведеної терапії відмічалось також вірогідне зниження середнього показника ЛПНЩ — до  $2,50 \pm 0,06$  ( $t = 2,53$ ;  $p < 0,05$ ), статистично значиме підвищення фракції ЛПВЩ — до  $1,32 \pm 0,02$  ( $t = 4,39$ ;  $p < 0,01$ ), що наближалось до показників здорових дітей, і відмічалася тенденція до зниження найбільш проатерогенної фракції — ЛПДНЩ ( $t = 2,06$ ;  $p < 0,05$ ). Позитивна динаміка в ліпідному спектрі крові, безперечно, відбилася і на параметрах коефіцієнту атерогенності, середні показники якого в дітей з ожирінням після закінчення курсу терапії стали відповідати нормальним значенням ( $2,56 \pm 0,13$  Од.).

Результати ультразвукового обстеження органів черевної порожнини, проведеного через три місяці після закінчення терапії, показали відсутність прогресування ультрасонографічних ознак стеатогепатозу в усіх дітей з ожирінням. В абсолютній більшості пацієнтів відмічалася позитивна динаміка структурно-функціонального стану печінки за рахунок регресії ознак жирової інфільтрації. Ознаки помірної гепатомегалії, що відмічалася на початку дослідження у 23 (41,8 %) обстежених, після закінчення курсу лікування залишилися лише в 9 (16,3 %) пацієнтів. Частота виявлення ультрасонографічних ознак НАЖХП знизилася практично в 2,5 рази, ультразвкові ознаки стеатогепатозу I–II ст. залишилися лише у 8 (14,5 %) дітей.

## Обговорення

Терапія НАЖХП у педіатричній практиці на сучасному етапі залишається складним і суперечливим питанням у зв'язку з недостатньою кількістю проведених досліджень, обмежених як розміром вибірки, так і тривалістю спостереження саме в дитячій популяції. Лікування НАЖХП у дітей — складний і тривалий процес, що потребує першочергової модифікації способу життя із застосуванням ефективних і безпечних у педіатричній практиці медикаментозних засобів як патогенетично обґрунтованої нутрицевтичної підтримки.

Останніми роками проведено ряд досліджень з вивчення впливу застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот та окремих штамів пробіотичних культур на розвиток НАЖХП у дитячій популяції. В одному з останніх опублікованих метааналізів 4 рандомізованих клінічних досліджень, проведених у 263 дітей, було показано, що тривале застосування в раціоні харчування ейкозапентае-

нової й докозагексанової жирних кислот пов'язане з 25% зниженням рівня циркулюючих АсАт і АлАт і зменшенням ступеня стеатозу печінки без жодних побічних ефектів [13]. Результати іншого подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування з вивчення ефективності застосування комбінованого пробіотику (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *L.acidophilus*, *L.plantarum*, *L.casei*, *L.bulgaricus*, *Str.thermophilus*) у дітей із верифікованою гістологічно НАЖХП показали вірогідне зменшення кількості жирової тканини в печінці, а також зниження показників тригліцеридів крові й усунення інсулінорезистентності на фоні проведеної терапії [20]. Результати, отримані при проведенні даного дослідження, також вірогідно підтверджують, що застосування препаратів омега-3 ПНЖК із природним джерелом вітаміну Е (Рейтоіл), а також комплексного пробіотичного препарату Бревелак, збагаченого вітамінами групи В і вітаміном С, у поєднанні з модифікацією способу життя має виражену гепатопротекторну, протизапальну й ліпотропну дію та є ефективною терапевтичною схемою для профілактики й запобігання прогресуванню розвитку НАЖХП у дітей з ожирінням. Даний нутрицевтичний підхід продемонстрував вірогідне зниження активності печінкових цитолітичних ферментів, дозволив досягти вираженої позитивної корекції основних показників атерогенної дисліпідемії й у досить короткий термін сприяв зменшенню проявів гепатомегалії й покращенню структурно-функціонального стану печінки, що вірогідно підтверджувалося при проведенні ультрасонографічного обстеження.

Аналізуючи питання безпечності застосування схеми терапії, необхідно зазначити, що жодних побічних ефектів від проведеного лікування й алергічних реакцій на прийом препаратів у дітей не відмічалось.

## Висновки

Перебіг НАЖХП у дітей з ожирінням залишається безсимптомним, з відсутністю специфічної клінічної симптоматики, яка дала б змогу запідозрити патологію печінки. Усім дітям підліткового віку з вираженим ожирінням рекомендовано обов'язково проводити скринінг на НАЖХП. Скринінгова програма має включати визначення рівня ферментів цитолізу (АлАт і АсАт) у біохімічному аналізі крові й інструментальні неінвазивні методи візуалізації стеатогепатозу з метою своєчасного виявлення й призначення адекватної терапії.

Усім дітям з ожирінням з метою виявлення змін у ліпідному спектрі крові необхідно призначити розгорнуту ліпідограму, не обмежуючись визначенням лише концентрації ЗХС у сироватці крові, сам лише показник якого не є надійним маркером виражених патологічних порушень.

Призначення препаратів омега-3 ПНЖК із природним джерелом вітаміну Е (Рейтоіл) і комплексу пробіотичних культур, штами яких мають доведену клінічну ефективність застосування при НАЖХП

(Бревелак), терміном не менше від 3 місяців у поєднанні з модифікацією способу життя сприяє ефективній профілактиці й лікуванню НАЖХП як на етапі стеатогепатозу, так і при розвитку стеатогепатиту в дітей з ожирінням.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Skinner A.C. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999–2016 / A.C. Skinner, S.N. Ravanbakht, J.A. Skelton, E.M. Perrin, S.C. Armstrong // *Pediatrics*. — 2018. — 141(3). — 2034–59. doi: 10.1542/peds.2017-3459.
2. Ogden C.L. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014 / C.L. Ogden, M.D. Carroll, H.G. Lawman et al. // *JAMA*. — 2016. — 315(21). — 2292–2299. PMID: 27272581.
3. Araújo A.R. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future / A.R. Araújo, N. Rosso, G. Bedogni, C. Tiribelli, S. Bellentani // *Liver Int*. — 2018. — 38(1). — 47–51. doi: 10.1111/liv.13643.
4. Cicero A.F.G. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence / F.G. Cicero Arrigo, A. Colletti, S. Bellentani // *Nutrients*. — 2018. — 10(9). — 11–53. doi: 10.3390/nu10091153.
5. Vos M.B. 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) / M.B. Vos, S.H. Abrams, S.E. Barlow et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2017. — 64(2). — 319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
6. Shah J. Overview of Updated Practice Guidelines for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Jaj Shah, Toluwalase Okubote, and Naim Alkhouri // *Gastroenterology & Hepatology*. — 2018. — 14(7). — 407–414. PMID: 30166956.
7. Абатуров А.Е. Эффективность гепатопротекторной терапии бетаин-аргининовым комплексом «Бетаргин» при применении у детей с неалкогольной жировой болезнью печени / А.Е. Абатуров, Т.О. Крючко, Е.Л. Кривуша, О.А. Пода // *Современная педиатрия*. — 2018. — 3(91). — С. 102–110.
8. Крючко Т.А. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени в педиатрической практике — что первично? / Т.А. Крючко, О.А. Пода // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. — 2015. — Т. 7(1). — С. 25–33.
9. Koot B.G. Intensive lifestyle treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children with severe obesity: inpatient versus ambulatory treatment / B.G. Koot, O.H. van der Baan-Slootweg, S. Vinke et al. // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2016. — 40(1). — 51–57. doi: 10.1038/ijo.2015.175.
10. Wijampreecha K. Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / K. Wijampreecha, C. Thongprayoon, P.J. Edwards // *WQJM*. — 2016. — 109(7). — 461–466. doi: 10.1093/qjmed/hcv172.
11. Cicero A.F. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects / A.F. Cicero, A. Reggi, A. Parini, C. Borghi // *Arch Med Sci*. — 2012. — 8(5). — 784–93. doi: 10.5114/aoms.2012.31613.
12. He X.X. Effectiveness of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X.X. He, X.L. Wu, R.P. Chen, C. Chen, X.G. Liu, B.J. Wu, Z.M. Huang // *PLoS One*. — 2016. — 11(10). doi: 10.1371/journal.pone.0162368.
13. Chen L.H. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L.H. Chen, Y.F. Wang,

Q.H. Xu, S.S. Chen // *Clin. Nutr.* — 2018. — 37(2). — 516-521. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.009.

14. Скрытник И.Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443 / И.Н. Скрытник // *Сучасна гастроентерологія*. — 2013. — № 2(70). — С. 64-70.

15. Vajro P. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease / P. Vajro, C. Mandato, M.R. Licenziati et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — 52. — 740-743. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821f9b85.

16. Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Friedrickson // *Clin. Chem.* — 1972. — 18(6). — 499-502. PMID: 4337382.

17. Анисимова Е.В. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) / Е.В. Анисимова, И.В. Козлова [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2011. — Т. 7, № 4. — С. 851-856.

18. Lewis J.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J.R. Lewis, S.R. Mohanty // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — 55(3). — 560-78. doi 10.1007/s10620-0098108180.

19. Tseng P.H. Disease progression in a patient with non-alcoholic steatohepatitis / P.H. Tseng, C.J. Liu, J.H. Kao et al. // *J. Formos Med. Assoc.* — 2008. — 107(10). — 816-21. doi 10.1016/S092986646(08)6019685.

20. Alisi A. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis / A. Alisi, G. Bedogni, G. Baviera et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2014. — 39. — 1276-1285. doi: 10.1111/apt.12758.

Отримано 25.02.2019 ■

Крючко Т.А., Пода О.А., Несина И.Н.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

### Подход к профилактике и лечению неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением с позиции современных международных рекомендаций

**Резюме. Актуальность.** Статья посвящена проблеме профилактики развития и терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей с ожирением по алиментарно-конституциональному типу. **Цель:** изучение эффективности и безопасности использования препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с витамином Е и мультипробиотического комплекса, обогащенного витаминами, для профилактики развития и прогрессирования стеатогепатоза. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 55 детей с избыточной массой тела. Всем пациентам была назначена медикаментозная терапия с использованием препарата омега-3 ПНЖК Рейтоил и комплексного пробиотика Бревелак (*Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactococcus lactis* ssp. *Lactis* R1058, *Bifidobacterium longum* R0175, *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Bifidobacterium breve* R0070, *Streptococcus thermophilus* R0083, *Bifidobacterium bifidum* R0071, *Lactobacillus casei* R0215, *Lactobacillus plantarum* R1012) на фоне модификации образа жизни. **Результаты.** Течение НАЖБП у детей в

большинстве случаев не имеет характерной клинической симптоматики и выраженного синдрома цитолиза. Структурно-функциональные изменения в печени при НАЖБП могут вызывать метаболические нарушения с формированием выраженной атерогенной дислипидемии. Трехмесячный курс терапии НАЖБП препаратами омега-3 ПНЖК Рейтоил в сочетании с использованием комплексного пробиотического препарата Бревелак показал достоверное снижение активности печеночных цитолитических ферментов и улучшение показателя липидного спектра крови. **Выводы.** Назначение препаратов омега-3 ПНЖК в сочетании с комплексом штаммов пробиотических культур с доказанной клинической эффективностью при НАЖБП на фоне модификации образа жизни способствует эффективной профилактике и лечению данной патологии у детей.

**Ключевые слова:** дети; неалкогольная жировая болезнь печени; омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты; пробиотики; лечение

T.O. Kryuchko, O.A. Poda, I.M. Nesina

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

### Approach to prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity from the position of current international recommendations

**Abstract. Background.** The article deals with the problem of preventing the development and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children with obesity of the alimentary-constitutional type. The purpose of the work was to study the efficacy and safety of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) with vitamin E and a multiprobiotic complex enriched with vitamins for the prevention of the development and progression of steatohepatosis. **Materials and methods.** In total, 55 children diagnosed with alimentary-constitutional obesity were followed-up. All patients were prescribed drug therapy with omega-3 PUFA Reytoil and the combined probiotic Breveluck (*Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* R1058, *Bifidobacterium longum* R0175, *Lactobacillus rhamnosus* R0011, *Bifidobacterium breve* R0070, *Streptococcus thermophilus* R0083, *Bifidobacterium bifidum* R0071, *Lactobacillus casei* R0215, *Lactobacillus plantarum* R1012) against the

background of lifestyle modification. **Results.** The course of NAFLD in most children had no characteristic clinical symptoms and severe cytolysis syndrome. Structural and functional changes in the liver with NAFLD can cause metabolic disorders with the formation of severe atherogenic dyslipidemia. A three-month treatment of NAFLD with omega-3 PUFA Reytoil and combined probiotic Breveluck showed a significant decrease in the activity of hepatic cytolytic enzymes and an improvement in the blood lipid spectrum. **Conclusions.** The prescription of omega-3 PUFAs in combination with strains of probiotic cultures with proven clinical efficacy in NAFLD on the background of lifestyle modification contributes to the effective prevention and treatment of this pathology in children.

**Keywords:** children; non-alcoholic fatty liver disease; omega-3 polyunsaturated fatty acids; probiotics; treatment