



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-90-94

УДК [616–056.52–053.2–06–616.36]–07

Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением

Калашникова В.А.¹, Новикова В.П.², Смирнова Н.Н.³

¹ Ленинградская Областная Государственная Бюджетная Учреждение Здравоохранения «Детская Клиническая Больница», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Noninvasive diagnostic method of nonalcoholic fatty liver disease in obese children

V.A. Kalashnikova¹, V.P. Novikova², N.N. Smirnova³

¹The Leningrad Regional State Budgetary Healthcare Institution "Children's Clinical Hospital", Saint Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. 2019;168(8): 90–94. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-90-94

For citation: Kalashnikova V.A., Novikova V.P., Smirnova N.N. Noninvasive diagnostic method of nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 90–94. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-90-94

✉ **Corresponding author:**

Калашникова

Виктория Андреевна

Victoria A. Kalashnikova

Viktor.A.K@ya.ru

Калашникова Виктория Андреевна, врач-гастроэнтеролог, эндоскопист; ORCID: 0000-0002-6519-1421

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Смирнова Наталия Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии; ORCID: org/0000-0002-0581-7285

Victoria A. Kalashnikova, doctor-gastroenterologist, endoscopist; ORCID: 0000-0002-6519-1421

Valeria P. Novikova, MD, PhD, Dr Sci. Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, Dr Sci. Head of the department of pediatrics; ORCID: org/0000-0002-0581-7285

Резюме

Цель исследования: Усовершенствование диагностики неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением.

Материалы и методы: Обследовано 40 детей в возрасте от 8 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ от 22,84 до 45,00). Оценивались общеклинические и анамнестические данные, биохимические анализы крови, в т.ч. АЛТ и АСТ, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, полигепатография (ПГГ). У всех детей доказано отсутствие вирусных гепатитов В и С. Сравнивали 2 группы детей: 1–16 детей с верифицированным диагнозом НАЖБП по данным теста ФиброМакс. Вторую, контрольную группу составили 24 ребенка без НАЖБП. Сравнение проводили по всем признакам, предусмотренным протоколом исследования, используя метод анализа таблиц сопряженности с последующим дискриминантным анализом.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows.

Результаты. Разработан новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности

печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по рассчитанной формуле. Процент правильной диагностики при использовании данного метода — 97,4%, чувствительность = 0,9545 (95,45%), специфичность = 1,00 (100%).

Ключевые слова: дети, ожирение, неалкогольная болезнь печени, неинвазивная диагностика

Summary

The aim: Improving the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity.

Materials and methods: 40 children aged from 8 to 17 years with exogenous constitutional obesity (BMI from 22.84 to 45.00) were examined. Evaluated clinical and anamnestic data, biochemical blood tests, incl. ALT and AST, ultrasound examination of the hepatobiliary system, FibroMax test, polypathography (PGG). Viral hepatitis B and C are excluded in all children. Compared 2 groups of children. The first group included 16 children diagnosed with NAFLD according to the FibroMax test. The second control group consisted of 24 children without NAFLD. The comparison was carried out on all the signs stipulated by the study protocol. We used the contingency table analysis method and discriminant analysis. Statistical analysis of the results was performed using software and the Statistica 10.0 for Windows package.

Results: A new method for the diagnosis of NAFLD in obese children has been developed. The method uses the following available parameters: BMI, duration of obesity, ultrasound data (increased liver echogenicity and depletion of the vascular pattern), polyhepatothography data (organic changes on the SGBP and impaired hemodynamics due to venous influx), followed by calculating the discriminant function using the calculated formula. The percentage of correct diagnosis when using this method is 97.4%, sensitivity = 0.9545 (95.45%), specificity = 1.00 (100%).

Keywords: children, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive diagnosis

Введение

Проблема ожирения и связанного с ним метаболического синдрома становится все более актуальной в педиатрии в связи с неуклонным ростом частоты этих заболеваний у детей во всем мире [1, 2, 3]. Неалкогольная жировая болезнь (НАЖБП) рассматривается сегодня, как один из компонентов метаболического синдрома; истинная частота ее очень варьирует в зависимости от методов диагностики [4, 5, 6]. Золотым стандартом верификации диагноза НАЖБП и у взрослых, и у детей считается биопсия печени [7–10]. Согласно данным аутопсии, описанным Schwimmer J. В. и соавторами, 2005, распространенность НАЖБП у детей составляет 38% [9]. Между тем, в практическом здравоохранении этот инвазивный способ диагностики в педиатрии используется редко [7]. Предлагаются такие

методы, как эластография [11], полигепатография [12], но их диагностическая значимость в установлении диагноза НАЖБП еще не определена. В последние годы предложен высокоинформативный метод определения НАЖБП путем исследования комплекса биомаркеров крови — т. н. «неморфологическая биопсия печени», однако доступность такого теста ограничивается высокой стоимостью [13]. Учитывая прогрессирующий характер течения НАЖБП при ожирении [14, 15], оправдан поиск новых неинвазивных методов диагностики НАЖБП у детей для раннего вмешательства и профилактики прогрессирования фиброза и цирроза печени.

Цель исследования: Усовершенствование диагностики неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением.

Материалы и методы

Обследовано 40 детей в возрасте от 8 до 17 лет с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ от 22,84 до 45,00). Диагноз ожирения устанавливался на основании определения +2,0 SDS ИМТ по данным перцентильных таблиц по возрасту, полу и росту ребенка в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков (2014 г.) [2].

Комплекс обследования включал общеклинические и анамнестические данные, биохимические анализы крови, в т. ч. АЛТ и АСТ, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной

системы на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1 по стандартным методикам, полигепатографию (ПГГ) на аппаратно-программном комплексе «Валента» (разработчик научно-производственное предприятие НЕО, г. Санкт-Петербург. У всех детей проведены анализы крови на маркеры гепатитов В, С (HBsAg, анти-HBc IgG, анти-HCV IgG суммарный, анти анализ-HCV IgG к сог-антигену) и доказано отсутствие вирусных гепатитов В и С. Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 10.0 for Windows. Использовались:

пакет статистических программ SAS, MS Office Excel 2013 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Для сравнения влияния выявленных признаков (в группах) по нормально распределенным данным

использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Критическое значение, разделяющее группы, определялось с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам СтеатоТеста у 16 человек (40%) обнаружен минимальный стеатоз печени, свидетельствующий о наличии жировой инфильтрации 1–5% от общего объема печени — стадия S1; у 13 человек (32,5%) наличие депозита жира в гепатоцитах менее 1% — стадия S0–S1 и у 11 человек (27,5%) стеатоз отсутствовал S0. У детей с выявленным минимальным стеатозом печени на стадии S1 имелся также положительный результат по НешТесту — N1 (пограничное состояние, при котором повышается вероятность наличия неалкогольного стеатогепатита).

У двух пациентов (5%) ФиброТест показал минимальный фиброз F1 в сочетании со стеатозом стадии S0–S1. И у одного пациента (2,5%) по АктиТесту минимальная активность некро-воспалительного процесса в печени (A1) в сочетании со стеатозом стадии S1 и пограничным состоянием наличия неалкогольного стеатогепатита (N1).

Таким образом, частота НАЖБП у обследованных детей по данным теста Фибромакс составила 40%.

По данным УЗИ частота НАЖБП оказалась равна 65%, по биохимическому методу — 8,89%. Учитывая тот факт, что полученные с помощью теста Фибромакс данные совпадают с представленными в литературе морфологическими результатами [9], мы посчитали, что этот тест наиболее адекватно отражает наличие НАЖБП у детей.

Учитывая высокую стоимость теста ФиброМакс, мы попытались создать алгоритм ранней неинвазивной диагностики НАЖБП на основании общедоступных лабораторных и инструментальных методов обследований. Для этого необходимо было найти функцию, позволяющую поставить новым пациентам правильный диагноз НАЖБП.

С целью выявления клинических, ультрасонографических, полигепатографических и биохимических признаков НАЖБП у детей с ожирением, мы сравнивали 2 группы детей.

В первую, основную группу вошли 16 детей с ожирением и с верифицированным диагнозом НАЖБП по данным теста ФиброМакс.

Вторую, контрольную группу составили 24 ребенка с ожирением без НАЖБП.

Сравнение проводили по всем признакам, предусмотренным протоколом исследования, используя метод анализа таблиц сопряженности.

Для выявления данных (переменных), максимально связанных с НАЖБП, и построения прогнозирующей функции проводилась процедура пошагового дискриминантного анализа. В качестве группирующей переменной использовалась качественная переменная — группа детей с ожирением, (0 — нет НАЖБП (n=24), 1 — есть НАЖБП (n=16).

Проведенный анализ позволил выявить дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, которые могут быть проинтерпретированы: чем больше коэффициент, тем больше вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей (таблица 1).

Длительность болезни и ИМТ являются легко выявляемыми клиническими признаками. Только данные УЗИ считаются ESPGHAN Hepatology Committee недостаточно информативными для постановки диагноза НАЖБП у детей [8], но в нашем исследовании эти данные сочетаются с результатами исследования гемодинамики печени по данным ПГГ. Т. о. на основе проведенных расчетов нами предложен новый способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом дискриминантной функции по формуле:

Таблица 1.
Дискриминантные переменные и соответствующие коэффициенты, имеющие вклад соответствующей переменной в дискриминацию совокупностей

Дискриминантные переменные	Условное обозначение	Дискриминантный коэффициент
По УЗИ эхогенность печени повышена (0 — нет признака, 1 — есть признак)	A	54,26
По УЗИ обеднен сосудистый рисунок (0 — нет признака, 1 — есть признак)	B	5,67
ИМТ	C	0,98
По ПГГ — изменения носят органический характер, выявляемые при проведении пробы с нитроглицерином (0 — нет признака, 1 — есть признак)	D	11,52
По ПГГ нарушение гемодинамики за счет венозного притока (0 — нет признака, 1 — есть признак)	E	-5,41
продолжительность болезни (ожирения) (года)	F	-0,66
Constant	G	-49,52

Table 1.
Discriminant variables and corresponding coefficients having the contribution of the corresponding variable to discrimination of populations

$$D_0 = (54,26 \cdot A) + (0,98 \cdot C) + (11,52 \cdot D) + (-5,41 \cdot E) + (5,67 \cdot B) + (-0,66 \cdot F) - G$$

и оценкой результата для каждого конкретного пациента: если $D_0 > 0$, то предположительно болен (имеет НАЖБП), в противном случае — нет.

Процент правильной диагностики при использовании данного метода — 97,4%, чувствительность = 0,9545 (95,45%), специфичность = 1,00 (100%). (Подана заявка на изобретение № № 2019111406 от 16.04.2019).

Заключение

Нами разработан новый неинвазивный способ диагностики НАЖБП у детей с ожирением, использующий учет следующих доступных параметров: значение ИМТ, длительность ожирения, ультразвуковые данные (повышение эхогенности печени и обеднение сосудистого рисунка), данные полигепатографии (наличие органических изменений на ПГГ и нарушение гемодинамики за счет венозного притока) с последующим расчетом

дискриминантной функции по формуле: $D_0 = (54,26 \cdot$ эхогенность печени повышена) $+ (0,98 \cdot$ ИМТ) $+ (11,52 \cdot$ наличие органических изменений на ПГГ) $+ (-5,41 \cdot$ нарушение гемодинамики за счет венозного притока) $+ (5,67 \cdot$ обеднен сосудистый рисунок) $+ (-0,66 \cdot$ в продолжительность болезни) $- 49,52$ и оценкой результата для каждого конкретного пациента: если $D_0 > 0$, то предположительно болен (имеет НАЖБП), в противном случае — нет.

Литература | References

1. Никитина, И. Л. Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций. Лечащий врач. — 2018. — № 1. — С. 31–34.
Nikitina I. L. Ozhirenie u detei i podrostkov: problema, puti resheniia. Obzor rossiiskikh i mezhdunarodnykh rekomendatsii [Obesity in children and adolescents: the problem and the ways of its solution. Review of Russian and international guideline]. *Lechashchii vrach*, 2018, no. 1, pp. 31–34.
2. Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков. В кн.: Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под редакцией И. И. Дедова и В. А. Петерковой. — М.: Практика, 2014. — С. 163–183.
Dedov I. I., Peterkova V. A. Diagnostika i lechenie ozhireniya u detei i podrostkov. In: *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnymi zabolevaniyami* [Diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents. In: Federal Clinical Recommendations (Protocols) for the Management of Children with Endocrine Diseases]. Moscow: Praktika; 2014, pp. 163–183.
3. Кошурникова, А. С., Лукина Е. В. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения. Лечащий врач. — 2017. — № 10. — С. 80.
Koshurnikova A. S., Lukina E. V. Ozhirenie i metabolicheskii sindrom: voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia [Obesity and metabolic syndrome: issues of diagnostics, prevention and treatment]. *Lechashchii vrach*, 2017, no. 10, 80 p.
4. Захарова, И. Н., Малявская С. И., Творогова Т. М., Васильева С. В., Дмитриева Ю. Д., Пшеничникова И. И. Метаболический синдром у детей и подростков принципы лечения. Медицинский совет. — 2017. — № 1. — С. 204–211.
Zakharova I. N., Malyavskaya S. I., et al. Metabolicheskii sindrom u detei i podrostkov printsipy lecheniia [Metabolic syndrome in children and adolescents. Principles of treatment]. *Medical Council*, 2017, no. 1, pp. 204–211.
5. Бокова, Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клинико-патогенетические взаимосвязи. Лечащий врач. — 2014. — № 5. — С. 64–68.
Bokova, T. A. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni i metabolicheskii sindrom u detei: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvazi [Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in children: clinical and pathogenetic correlations]. *Lechashchii vrach*, 2014, no. 5, pp. 64–68.
6. Неалкогольная болезнь печени в детском возрасте / Под редакцией В. П. Новиковой, Е. И. Алешинной, М. М. Гуровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 176 с.
Novikova V. P., Aleshina E. I., Gurovoy M. M. Nealkogol'naia bolezni' pecheni v detskom vozraste [Non-alcoholic liver disease in childhood]. Moscow, GEOTAR-Media, 2016, 176 p.
7. Лазебник, Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — 7 (119). — С. 85–96.
Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V., et al. Nealkogol'naja zhirovaja bolezni' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie rekomendacii utverzhdeny XV s'ezdom NOGR v 2015 godu [Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic, symptoms, treatment guidelines were approved by the XV gastroenterological scientific society of Russia in 2015]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2015, 7 (119), pp. 85–96.
8. Vajro, P., Lenta S., Socha P., et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, Vol. 54, pp. 700–713.
9. Schwimmer J. B., Behling C., Newbury R., et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005, Vol. 42, pp. 641–9.
10. Alkhoury N., De V. R., Alisi A., et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012, Vol. 57, pp. 1312–1318.
11. Alvarez D. Anders M., Mella J., et al. Usefulness of transient elastography (Fibroscan) in the assessment of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Medicina (B Aires)*, 2012, Vol. 72, no. 1, p. 1014.

12. Гурьева, В. А., Новикова В. П., Алешина Е. И., Бурнышева И. А., Петрова Н. В., Крайнова М. Л., Усыченко Е. А. Особенности гемодинамики печени у подростков с ожирением / В. А. Гурьева // Профилактическая и клиническая медицина. СПб., 2012. — Vol. 44. — № 3. — С.19–25.
Gurjeva V. A., Novikova V. P., Aleshina E. I., et al. Osobennosti gemodinamiki pecheni u podrostkov s ozhireniem [Features of hepatic circulation in teenagers with obesity]. *Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina*, 2012, vol. 44, no. 3, pp. 19–25.
13. Feldstein, A. E., Nobili V. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a new era in diagnosis and staging of disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010, Vol. 51, pp. 378–379.
14. Lindenmeyer C. C., McCullough A. J. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clinical Liver Disease*, 2018, Vol. 22, no. 1, pp. 11–21.
15. Хавкин А. И., Рындина Е. С., Комарова О. Н. Современные представления о морбидном ожирении у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. — 2018. — № 1. — С. 49–54.
Khavkin A. I., Ryndina E. S., Komarova O. N. Sovremennye predstavlenija o morbidnom ozhireanii u detej i podrostkov [Current views on morbid obesity in children and adolescents]. *Voprosy Detskoj Dietologii*, 2018, no. 1, pp. 49–54.