

Article/Original paper

LIVER STIFFNESS METHODS IN CHILDREN WITH OBESITY USING SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

D.Kh.Turaeva¹ 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

Abstract.

Resume: This original article presents data on the study of liver parenchymal stiffness using elastography in obese and normal-weight children. The obtained results can be incorporated into the practice of pediatricians and pediatric gastroenterologists. Objective: To evaluate the diagnostic efficacy of liver ultrasound elastography in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Materials and Methods:** Sixty-eight children with obesity and non-alcoholic fatty liver disease were studied. All children underwent liver parenchymal stiffness testing using the Fibroscan device. **Study results:** These results have significant prognostic value and confirm the pathogenetic role of NAFLD in the development of fibrotic liver changes in children with visceral obesity associated with impaired carbohydrate and lipid metabolism. Elevated ALT activity reflects impaired liver metabolism and is accompanied by the development of liver inflammation induced by hyperleptinemia and leptin resistance. **Conclusions:** The combination of metabolic disturbances associated with inflammation in children with visceral obesity contributes to the progression of liver steatosis and the development of fibrosis, which creates the preconditions for the subsequent development of steatohepatitis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, children, fibrosis, Young's modulus.

Актуальность исследования. Наличие и степень выраженности фиброза печени являются определяющими факторами при выборе терапевтической тактики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [1,2]. На сегодняшний день «золотым стандартом» оценки выраженности фиброза остаётся гистологическое исследование биоптата печени. Однако ряд ограничений, присущих этому инвазивному методу, существенно снижает его применимость в широкой клинической практике [1,3].

Внедрение ультразвуковой эластографии печени — современного неинвазивного диагностического подхода, позволяющего на основании измерения плотности паренхимы печени косвенно оценивать степень фибротических изменений, — значительно сократило необходимость выполнения пункционной биопсии печени [4,6].

Результаты ряда исследований подтвердили высокую точность и воспроизводимость метода при определении стадии фиброза печени у пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии [4,5,6]. Вместе с тем, в литературе неоднократно указывалось на трудности проведения ультразвуковой эластографии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [2], что свидетельствует о недостаточной изученности данного метода в данной группе больных.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка диагностической эффективности ультразвуковой эластографии печени у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 68 детей с ожирением в возрасте 12-18 лет, среди которых мальчиков — 38 (56,0%), девочек — 30 (44,0%). Контрольную группу составили 38 детей аналогичного возраста, где было 21 мальчик (55,2%) и 17 девочек (44,8%).

Диагноз ожирения устанавливался на основании рекомендаций ВОЗ с расчётом индекса массы тела (ИМТ) и определением стандартного отклонения (SDS) с учётом пола и возраста

детей [7].

Степень ожирения оценивалась в соответствии с классификацией В.А. Петерковой и соавт. (2014): SD ИМТ 2,0–2,5 — I степень; SD ИМТ 2,6–3,0 — II степень; SD ИМТ 3,1–3,9 — III степень; SD ИМТ \geq 4,0 — IV степень.

Диагноз метаболического синдрома (МС) ставился по критериям Международной диабетической федерации (IDF) для детей и подростков.

Основным диагностическим компонентом МС является абдоминальное ожирение, в связи с чем обследуемые были разделены на две группы:

I группа — 36 детей с абдоминальным типом ожирения. Средний ИМТ = $31,08 \pm 0,52$ кг/м², SDS ИМТ = $2,94 \pm 0,18$.

II группа — 32 ребенка с равномерным типом ожирения. Средний ИМТ = $25,87 \pm 0,15$ кг/м², SDS ИМТ = $2,37 \pm 0,09$.

Группы обследованных детей и контрольная группа были сопоставимы по возрасту и половому составу ($p > 0,05$).

Всем детям была проведена эластометрия на аппарате Фиброскан (Франция). На основании данных эластометрии печени определялись стадии фиброза: F0 — $\leq 5,8$ кПа — отсутствие фиброза; F1 — 5,9–7,2 кПа — начальная стадия; F2 — 7,3–9,5 кПа — умеренный фиброз; F3 — 9,6–12,5 кПа — значительные изменения; F4 — $> 12,5$ кПа — цирроз печени.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Применялись методы параметрической и непараметрической вариационной статистики. Определялись средние значения (M), стандартная ошибка среднего (m) и относительные величины (частоты, %). Статистическая значимость различий оценивалась по t-критерию Стьюдента с вычислением уровня значимости (p). Для анализа частоты признаков использовался метод «случай–контроль» с расчётом отношения шансов (Odds Ratio, OR). Проверка достоверности результатов проводилась по критерию χ^2 для четырёхпольных таблиц при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Показатели эластографии печени у детей, распределённых по типу ожирения, показали, что в группе с абдоминальным ожирением (АО) у 16 детей (42%) значения модуля Юнга составляли 5,9 кПа и выше, что соответствовало начальной стадии фиброза печени. Данные изменения характеризовались звёздчатым расширением портальных трактов без формирования септ. Максимальное зарегистрированное значение жёсткости ткани печени в данной группе составило 6,8 кПа.

В группе детей с равномерным ожирением (РО) показатели модуля Юнга свыше 5,9 кПа выявлены у 7 (23,3%) обследованных, при этом наибольшее значение жёсткости паренхимы печени достигало 6,3 кПа.

Таблица-1

Значение модуля Юнга в оценке паренхимы печени у детей сравниваемых групп

Показатель	АО, n=38	РО, n=30	Контроль n=38
кПа	$5,6 \pm 0,10$ P1<0,01 P2<0,01	$4,85 \pm 0,11$ P3<0,01	$4,20 \pm 0,06$

Примечание: P1 достоверность разницы между АО и РО, P2 между АО и контролем, P3 между РО и контролем

Следует отметить, что вероятность выявления модуля Юнга выше 5,9 кПа у детей с ожирением была в два раза выше в группе с висцеральным типом распределения жировой ткани по сравнению с детьми других групп ($\chi^2 = 4,600$; $p = 0,04$; OR = 2,02; 95% CI = 1,071–4,158).

У детей контрольной группы эластографическая картина печени соответствовала норме: средний показатель модуля Юнга составил $4,20 \pm 0,06$ кПа, при диапазоне значений от 3,4 до 5,2 кПа, что соответствует стадии фиброза F0, то есть отсутствию патологических изменений.

У детей с абдоминальным ожирением средние показатели жёсткости печёночной ткани составляли $5,6 \pm 0,10$ кПа, что, несмотря на нахождение в пределах нормы, статистически превышало значения у детей с равномерным ожирением (РО) — $4,85 \pm 0,11$ кПа ($p < 0,01$), а также у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Кроме того, средний уровень жёсткости печени у детей с РО был достоверно выше, чем у сверстников без ожирения ($p < 0,001$).

При анализе показателей модуля Юнга в зависимости от пола существенных различий между мальчиками и девочками внутри каждой группы выявлено не было. Однако у мальчиков с АО значения жёсткости печени ($5,62 \pm 0,10$ кПа) были значимо выше, чем у мальчиков с РО ($4,95 \pm 0,12$ кПа; $p < 0,01$) и мальчиков контрольной группы ($4,30 \pm 0,10$ кПа; $p < 0,001$).

Аналогичная тенденция отмечена и среди девочек: у пациенток с АО средний показатель составил $5,37 \pm 0,11$ кПа, что достоверно выше, чем у девочек с РО ($4,71 \pm 0,13$ кПа; $p < 0,01$) и у представительниц контрольной группы ($4,19 \pm 0,06$ кПа; $p < 0,001$).

Изучение параметров жёсткости печёночной паренхимы у детей в зависимости от наличия признаков неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) представляет значительный научно-практический интерес.

Результаты исследования показали, что у детей с абдоминальным ожирением (АО) и признаками НАЖБП среднее значение модуля Юнга составляло $5,89 \pm 0,06$ кПа, что было статистически значимо выше по сравнению с детьми, имеющими АО без признаков заболевания ($4,84 \pm 0,11$ кПа; $p < 0,001$). При этом достоверных различий между показателями детей с АО и НАЖБП и пациентов с равномерным ожирением (РО) при наличии НАЖБП не выявлено ($p > 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП у детей, независимо от типа распределения жировой ткани, сопровождается повышением жёсткости печени.

В то же время у детей без признаков НАЖБП наблюдались статистически значимые различия: у пациентов с АО ($4,82 \pm 0,09$ кПа) значения модуля Юнга были выше, чем у детей с РО ($4,31 \pm 0,07$ кПа; $p < 0,01$). Это указывает на увеличение жёсткости печени при абдоминальном типе ожирения и позволяет рассматривать таких пациентов как группу повышенного риска по развитию НАЖБП и фиброза печени.

Анализ распределения значений модуля Юнга более $5,9$ кПа показал, что данный уровень жёсткости печени регистрировался у большинства детей с НАЖБП — в 69 % случаев среди пациентов с АО и в 82 % среди детей с РО, тогда как среди детей с обоими типами ожирения, но без признаков заболевания, подобные значения отсутствовали.

Изучение гендерных различий показало отсутствие статистически значимых различий между мальчиками и девочками внутри одной группы. Однако у детей обоего пола с АО и НАЖБП показатели жёсткости печени были достоверно выше, чем у сверстников без признаков НАЖБП ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция отмечена и среди пациентов с равномерным типом ожирения.

Особый интерес представляет анализ зависимости жёсткости печени от возраста. У детей с висцеральным ожирением максимальные значения модуля Юнга выявлены в возрасте 12–15 лет при наличии НАЖБП ($6,08 \pm 0,05$ кПа), что было выше, чем у подростков 16–18 лет с тем же типом ожирения и НАЖБП ($5,64 \pm 0,12$ кПа; $p < 0,03$), а также у детей 12–15 лет с АО, но без признаков заболевания ($4,81 \pm 0,12$ кПа; $p < 0,01$).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие взаимосвязей между антропометрическими показателями, функциональными параметрами печени, метаболическими нарушениями и степенью воспалительных изменений, определённых по данным транзитной эластографии. Установлено, что показатель жёсткости печени (модуль Юнга) умеренно коррелировал с индексом массы тела (ИМТ) у детей с висцеральным ожирением ($r = 0,328$) и с равномерным ожирением ($r = 0,385$). Более выраженная корреляция выявлена между SDS ИМТ и показателями жёсткости печени ($r = 0,480$), которая отсутствовала у детей с равномерным типом ожирения.

Определена взаимосвязь между жёсткостью печёночной ткани и параметрами углеводного обмена: уровнем глюкозы ($r = 0,402$), инсулина ($r = 0,408$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,412$) у детей с АО, тогда как у пациентов с равномерным ожирением аналогичной зависимости не наблюдалось.

Установлена статистически значимая корреляция между уровнем модуля Юнга и концентрацией триглицеридов ($r = 0,510$), в то время как взаимосвязь с уровнем общего холестерина ($r = 0,189$) и ХС ЛПВП ($r = -0,135$) была незначительной. Отмечена тесная положительная корреляция с уровнем ХС ЛПНП ($r = 0,409$), что позволяет предположить, что у детей с высоким

кардиометаболическим риском возрастает вероятность развития фиброза печени. У детей с равномерным распределением жировой ткани корреляция с показателями липидного обмена выражена слабо.

Также установлена достоверная корреляционная связь между активностью аминотрансфераз и показателями жёсткости печени в обеих группах наблюдения: у детей с АО коэффициент корреляции между АЛТ и модулем Юнга составил $r = 0,510$. В то же время корреляции между показателями жёсткости печени и уровнями АСТ, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина не выявлено.

Отмечена умеренная взаимосвязь между активностью гаммаглутамилтрансферазы и показателями жёсткости печени у детей с висцеральным ожирением ($r = 0,400$), при слабой корреляции в группе детей с РО ($r = 0,115$).

Кроме того, зафиксирована положительная корреляция модуля Юнга с уровнем лептина и мочевой кислоты в группе детей с АО ($r = 0,313$ и $r = 0,317$ соответственно).

Выводы

Полученные результаты имеют существенное прогностическое значение и подтверждают патогенетическую роль НАЖБП в формировании фибротических изменений печени у детей с висцеральным типом ожирения на фоне нарушений углеводного и липидного обменов. Повышение активности АЛТ отражает нарушение печёночного метаболизма и сопровождается развитием воспалительного процесса в печени, индуцированного гиперлептинемией и лептинорезистентностью. Совокупность данных факторов способствует прогрессированию стеатоза печени и формированию фиброза, что создаёт предпосылки для последующего развития стеатогепатита.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

List of references

- [1] Shirokova E.N. et al. Elastography in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Vestnik RAMS. 2019. - (74)1:-5–13.
- [2] Serkova M.Yu., Skvortsova T.E., Bakulin I.G. Diagnostic capabilities of the elastography method and shear wave steatometry in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020-(12):49–52.
- [3] European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- [4] Byrne C, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1):S47–S64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
- [5] Putri RR, Casswall T, Danielsson P, Marcus C, Hagman E. Steatotic liver disease in pediatric obesity and increased risk for youth-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2024. <https://doi.org/10.2337/dc24-1236>.
- [6] Kehar M, Ibrahim SH, Ramirez CM, Amin SA, Diamond T, Mohammad S. Utilization and perspectives of weight loss medications in pediatric metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2024; 79(3):661–6. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12236>.
- [7] World Health Organization. WHO Child growth standards: Methods and development. Geneva: WHO; 2017