

2. Guieu R., Ruf J., Motolla G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Annales de Biologie Clinique*. 2022. Vol. 80(1). P. 7–14. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>.

3. Hang Xi., Yuling Zhang., Yanjie Xu., et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyro-apoptosis in endothelial cells. *Circ Res*. 2017. Vol. 118.(10). P. 1525–1539. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308501.

4. Lai S., Dimko M., Galani A., et al. Early markers of cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015. Vol. 37.(2). P. 254–261. doi: 10.3109/0886022X.2014.982489.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-401-6-9>

FEATURES OF METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE DIAGNOSTIC CRITERIA IN CHILDREN

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ

Starets O. O.

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Propedeutics
of Pediatrics,
Odessa National Medical University
Odessa, Ukraine*

Старець О. О.

*доктор медичних наук, професор,
завідуюча кафедри пропедевтики
педіатрії,
Одеський національний медичний
університет
м. Одеса, Україна*

Shapovalenko I. Ye.

*PhD student at the Department
of Propedeutics of Pediatrics,
Odessa National Medical University
Odessa, Ukraine*

Шаповаленко І. Є.

*аспірант кафедри пропедевтики
педіатрії,
Одеський національний медичний
університет
м. Одеса, Україна*

Khimenko T. M.

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor at the Department
of Propedeutics of Pediatrics,
Odessa National Medical University
Odessa, Ukraine*

Хіменко Т. М.

*кандидат медичних наук,
доцент кафедри пропедевтики
педіатрії,
Одеський національний медичний
університет
м. Одеса, Україна*

Актуальність. Згідно з сучасними підходами, хронічне захворювання печінки, пов'язане з надмірною вагою / ожирінням, хронічним запаленням низького ступеня активності та інсулінорезистентністю розглядається в контексті метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (Metabolic Associated Fatty Liver Disease – MAFLD). За ініціативою ВООЗ з 2015 року розпочато процес зміни медичних термінів, що призводять до стигматизації пацієнтів та станів. Так було запропоновано змінити номенклатуру з неалкогольної жирової хвороби печінки (NAFLD) на метаболічну (дисфункціональну) жирову хворобу печінки (MAFLD) [1].

MAFLD є однією з найважливіших причин хронічних захворювань печінки у всьому світі і, ймовірно, стане основною причиною термінальної стадії захворювання печінки в найближчі десятиліття. У світі розрахункова кількість дітей з MAFLD зросла з 19,34 млн у 1990 році до 29,49 млн у 2017 році. За даними загальних популяційних досліджень, проведених у США, поширеність MAFLD у дітей становить 7,6–9,6% [2]. Значне занепокоєння викликає той факт, що у 2020 році 39 мільйонів дітей віком до 5 років мали надлишкову вагу або ожиріння (ВООЗ, 2021). МОЗ України, посиляючись на дані Всесвітньої організації боротьби з ожирінням, звітує, що в 2018–2019 роки в Україні серед дітей віком від 7 до 17 років середня частота виявлення надмірної ваги та ожиріння становила 13,9% для дівчат та 26,0% для хлопчиків. Найвищими ці показники були у період від 7 до 12–13 років, з переважно вищою частотою серед хлопчиків в усіх вікових категоріях (до 33,4% у віці 10 років) [3]. Оновлених даних щодо поширеності надлишкової ваги й ожиріння, а також щодо MAFLD у дітей в Україні немає.

Таким чином проблема дитячого ожиріння є вкрай актуальною та спонукає до виявлення та ведення асоційованих з ним різноманітних ускладнень, у тому числі MAFLD, не тільки у дорослих, а і у дітей.

Мета: обрати оптимальні підходи до прогнозування (вивчення факторів ризику) та діагностики метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у дітей на основі вивчення особливостей застосування критеріїв наявності цього стану в світовій педіатричній практиці.

Матеріали і методи. Проведено систематичний огляд літературних джерел у PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health) за останні 10 років (з 01.2014 по 01.2024 рр.). Пошук здійснювався за наступними ключовими словами: ожиріння та надлишкова маса, NAFLD, MAFLD, фіброз печінки, діти. Критерії включення до огляду: наявність повнотекстової статті, публікації англійською мовою. До розгляду взяті, як оригінальні статті, так і систематичні огляди та мета-аналізи. Дані проаналізовані за наступними напрямками: роль

генетичних та епігенетичних факторів, роль мікробіоти кишківника, стать, метаболічні порушення, методи скринінгової діагностики.

Дискусія. За зазначений період в базі PubMed знайдено 370 наукових праць, які відповідали критеріям включення. В публікаціях переважно використовується термін NAFLD (352 публікації), лише 2020 року з'являються публікації, де застосовано термін з урахуванням нової номенклатури – MAFLD (18 публікацій).

Роль генетичних та епігенетичних факторів ризику розвитку MAFLD. Зростання кількості зареєстрованих випадків MAFLD у дітей в світі відбувається паралельно зі збільшенням кількості дітей з ожирінням. Однак не у всіх дітей з ожирінням розвивається MAFLD, а в основі схильності до захворювання, ймовірно, лежить взаємодія генів і навколишнього середовища. Спадковість MAFLD оцінюється на рівні 35–61%. Члени сімей осіб з цирозом печінки, пов'язаним з MAFLD, мають у 12,5 разів підвищений ризик прогресування MAFLD порівняно із загальною популяцією [4]. Ризик розвитку MAFLD залежить від взаємодії між навколишнім середовищем і сприйнятливим генетичним фоном. Епігенетичні параметри, які призводять до регуляції експресії генів без будь-яких змін послідовності ДНК, можуть бути спричинені, наприклад, змінами в метилюванні ДНК та/або дерегуляції мікроРНК печінки (таким як miR-122, яка асоціюється з підвищенням ліпогенезом) [5]. Епігенетичні фактори є оборотними і можуть бути модифіковані змінами способу життя, такими як фізична активність та дієта.

За останні десять років кілька досліджень показали, що на виникнення MAFLD можуть впливати як прекоцепційний період, так й внутрішньоутробний розвиток плода. Перинатальні фактори також можуть впливати на розвиток MAFLD у дитячому віці, однак їх відносний внесок у тяжкість перебігу MAFLD у дорослому віці ще не повністю доведений. Ожиріння під час вагітності було чітко пов'язане з підвищеним ризиком розвитку MAFLD у дітей [6]. Прегестаційний або гестаційний діабет і аномальні антропометричні показники при народженні не були однозначно пов'язані з ризиком розвитку MAFLD у дітей. Грудне вигодовування було негативно пов'язане з ризиком виникнення MAFLD у дітей [7].

Роль мікробіоти кишківника. Порушення мікробіоти кишечника як один з елементів розвитку багатьох системних захворювань, в тому числі й ожиріння та MAFLD задокументовано у дослідженнях у дорослих і на експериментальних моделях. Однак його роль у розвитку MAFLD у дітей недостатньо вивчена [8]. Kalliomäki et al. продемонстрували, що діти, які набрали зайву вагу у віці до 7 років, мали вищий рівень *St.aureus* і нижчий рівень біфідобактерій порівняно з тими, хто мав вагу в межах норми [9]. У нещодавньому огляді

дослідження, проведені у молодих дорослих з MAFLD, показали збільшення кількості видів *Prevotella copri*, *Proteobacteria* та *Escherichia*. Продукти життєдіяльності бактерій, такі як бактеріальна РНК і ДНК, також можуть індукувати запальні реакції організму [10].

Стать та метаболічні порушення. Поширеність MAFLD, як правило, вища серед хлопчиків (9% порівняно з 6,3% серед дівчат) [2], хоча в нещодавніх публікаціях продемонстровано, що цей стан значно частіше спостерігається у дівчат, які хворіють на цукровий діабет 2 типу [11; 12]. За даними досліджень, проведених на базі клінік дитячого ожиріння, вона становить 34,2%. За даними дослідження проведеного в Західноєвропейських країнах, частота порушення метаболізму глюкози серед дітей з надмірною вагою та ожирінням становила від 10,7% (у дітей без порушення функції печінки) до 21,9% (у дітей з підвищеним рівнем трансаміназ) [11]. В мета-аналізі 2018 року показано, що у дітей з надмірною вагою, які мають гіпотиреоз, ризик розвитку NAFLD вдвічі вищий (OR=2,015) [13].

Методи скринінгової діагностики. Вибір методів діагностики MAFLD у дітей залишається дискусійним. Американська Асоціація вивчення захворювань печінки не рекомендує рутинний скринінг на наявність MAFLD у дітей з надмірною вагою та ожирінням, ESPGHAN наголошує на доцільності проведення ультразвукового дослідження печінки та визначення рівню аланін амінотрансферази (АЛТ), у всіх дітей зазначеної категорії. Згідно з рекомендаціями NSPGHAN, прогностично значущим є підвищення рівню АЛТ більше ніж вдвічі від вікової норми до статі продовж більш ніж 3 місяці у дітей 9–11 років з наявними факторами ризику (верхня границя нормального АЛТ для хлопчиків – 26 Од/л, для дівчаток – 22 Од/л) [14–16].

Висновки. 1. Рання діагностика MAFLD у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням є складною, а діагностичні критерії викликають суперечки. 2. Уточнення діагностичних критеріїв MAFLD у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням потребує визначення та врахування найбільш значущих факторів ризику (генетична схильність та її взаємодія з епігенетичними факторами, стать, метаболічні порушення та ін.). 3. Найбільш вивчено та доведено скринінгове визначення рівню АЛТ у всіх дітей старше 9 років з надмірною вагою та ожирінням.

Література:

1. Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociejska A., Wasilewska N., Lebensztejn D.M. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)–New

Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J. Clin. Med.* 2021;10:924.

2. Anderson E.L., Howe L.D., Jones H.E., Higgins J.P.T., Lawlor D.A., Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0140908.

3. Dereń, K.; Wyszyńska, J.; Nyankovsky, S.; Nyankovska, O.; Yatsula, M.; Łuszczki, E.; Sobolewski, M.; Mazur, A. Secular Trends of Underweight, Overweight, and Obesity in Children and Adolescents from Ukraine. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 3302.

4. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol.* 2018;68:268–279.

5. Suomela E. Childhood predictors of adult fatty liver. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J. Hepatol.* 2016;65:7.

6. Quarter I., Pauwels N.S., De Bruyne R., Dupont E., Verhelst X., Devisscher L., Van Vlierberghe H., Geerts A., Lefere S. Maternal and Perinatal Risk Factors for Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021

7. Castillo-Leon E., Cioffi C.E., Vos M.B. Perspectives on youth-onset nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2020;3:e00184.

8. Chatelier E.L. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500:541–546.

9. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008

10. Sookoian S., Pirola C.J. Liver tissue microbiota in nonalcoholic liver disease: A change in the paradigm of host-bacterial interactions. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2021; 10:337–349.

11. Koutny F, Weghuber D, Bollow E et al. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative. *Pediatr. Diabetes.* 2020;15(4):e12601.

12. Riekkari H, Aitokari L, Kivela L et al. Prevalence and associated factors of metabolic-associated fatty liver disease in overweight Finnish children and adolescents. *Front. Endocrinol.*, 20 June 2023. Sec. Obesity Volume 14 – 2023

13. Guo Z, Li M, Han B, Qi X. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018 Nov;50(11):1153-1162. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30224316.

14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and anagement of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57

15. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr astroenterol Nutr*. 2017;64(2):319–34.

16. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver is*. 2018;38(1):1–13.