

Пушкаренко О.А., Горленко О.М., Фейса С.В.,
Поляк-Товт В.М.

COVID-19 та стеатотична хвороба печінки у дітей з надлишковою масою тіла і ожирінням: коморбідність чи негативні наслідки?

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Pushkarenko O.A., Horlenko O.M., Feysa S.V.,
Polyak-Tovt V.M.

COVID-19 and steatotic liver disease in overweight and obese children: comorbidity or negative consequences?

Uzhhorod National University,
Uzhhorod, Ukraine

olgapushkarenko@gmail.com

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), а за новою класифікацією вона ж – метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), набуває все більшого поширення в дитячій популяції. Патологічний процес має характер стеатозу печінки й поєднується з іншими метаболічними розладами, головним чином – з ожирінням, ЦД 2 типу.

Збільшення числа хворих на МАСХП дітей, унаслідок пандемії COVID-19, призвело до появи значної кількості коморбідних педіатричних хворих, причому обидва патологічні процеси стають обтяжливими чинниками один для одного. Зокрема, у дітей із дифузними захворюваннями печінки (головним із яких є МАСХП), перебіг коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 частіше, ніж у здорового в цьому плані, дитячого контингенту, набуває важкого перебігу та створює небезпеку для життя внаслідок тяжких уражень печінки на тлі коронавірусної інфекції [2].

Мета. Визначити, як впливає на перебіг COVID-19 наявність у педіатричних пацієнтів метаболічних розладів і водночас оцінити вплив інфекції SARS-CoV-2 на стан обмінних процесів.

Об'єкт й методи дослідження

Для дослідження обрано дві групи дітей дошкільного та шкільного віку, котрі перенесли лабораторно підтверджений COVID-19 різного ступеня тяжкості. Перша група (30 респондентів) – діти без надлишкової маси тіла та ознак метаболічних розладів. Друга група (22 респонденти) – діти з надмірною масою тіла (ІМТ від 25 та більше) і наявними ознаками метаболічного синдрому

Обсяг дослідження стану в обох групах складався з низки клінічних параметрів. Проводився збір

скарг та анамнезу, об'єктивний лікарський огляд із визначенням індексу маси тіла. Лабораторне обстеження в обсязі: загальні аналізи крові та сечі, традиційна біохімія крові, ліпідний профіль, швидкі тести та молекулярно-генетична діагностика на антигени SARS-CoV-2, cito-тест на збудників грипу А і В, мікробіологічне дослідження назофарингального мазка з визначенням чутливості виділених культур до хіміотерапевтичних препаратів, бактеріологічне дослідження випорожнень, аналіз кала на гельмінти, зішкріб із періанальних складок, визначення С-реактивного білку та прокальцитоніну. Інструментальні методики включали: УЗД органів черевної порожнини та печінки в стандартному В-режимі, із застосування методик еластографії та стеатометрії, рентгенографія та КТ органів грудної клітки.

Результати дослідження та їх обговорення

Скарги пацієнтів в обох групах мали загальний характер, властивий ГРВІ: слабкість, втрата апетиту, підвищення температури, колючки та біль у животі. Відмінність виникла в аспекті дихальної функції: у респондентів другої групи частіше виникали скарги та задишка та збільшення частоти дихальних рухів під час фізичних навантажень, навіть, побутового рівня, відмічалася втрата нюху та смаку.

Анамнез життя пацієнтів першої групи не містив особливих важливих моментів. У другій групі траплялися випадки ожиріння в кровних родичів (сімейні випадки ожиріння), а також факти наявності в респондентів цукрового діабету (5 дітей, 22,7%), артеріальної гіпертензії (4 дітей, 18,2%), бронхіальна астма (3 дітей, 13,6%). Більшість випадків хронічних захворювань зареєстровано в підлітковій віковій категорії.

Загальні аналізи крові та сечі в респондентів першої групи майже не мали відхилень від референсних значень. У лейкоцитарній формулі відмічався незначний зсув ліворуч. У дітей другої групи мав місце помітний лейкоцитоз та підвищення ШЗЕ, зсув лейкоцитарної формули ліворуч.

Біохімічні показники в деяких пацієнтів першої групи демонстрували ознаки гепатоцелюлярного ураження у вигляді підвищення рівнів АЛТ та АСТ, у деяких випадках зростав рівень ГГТ та білірубину. Більш виражені зміни спостерігалися в дітей віком до трьох років. У другій групі, біохімічні показники мали відхилення практично у всіх пацієнтів: зростали рівні АСТ та АЛТ, у деякого – і тимолової проби та білірубину. Паралельно відмічалось зниження альбуміну крові. У дітей, хворих на цукровий діабет, значно зростав рівень глюкози натще.

Інші показники, як-от: аналіз калу на яйця гельмінтів, зішкріб із періанальних складок, цито-тести на віруси грипу А та В, в обох групах були негативні. Наявність COVID-19 була підтверджена методами швидкого тестування та ПЛР назофарингеального мазка у всіх респондентів обох груп.

Вивчення печінкових проб демонструвало певну мінливість у біохімічних показниках пацієнтів з обох груп (табл. 1 та табл. 2). Особливості зумовлювалися механізмом, за яким виникало пошкодження печінки. У дітей із переважно гепатоцелюлярним ураженням, відмічалось підвищення рівнів АЛТ та АСТ. Холестатичні процеси супроводжувалися зростанням показників ГГТ та білірубину, останній переважно за рахунок прямої фракції.

Таблиця 1

Показники функції печінки в дітей з COVID-19 (I група)

Показник	До 3 років	3–6 років	7–18 років
АЛТ	41 ± 3,5 ОД/л	31 ± 3,1 ОД/л	33 ± 3,8 ОД/л
АСТ	43 ± 4,1 ОД/л	38 ± 3,8 ОД/л	30,5 ± 2,8 ОД/л
ГГТ	35 ± 3,4 ОД/л	33 ± 2,9 ОД/л	28 ± 3,1 ОД/л
Загальний білірубін	25 ± 2,1 мкмоль/л	15,2 ± 1,8 мкмоль/л	11,2 ± 1,6 мкмоль/л

Таблиця 2

Показники функції печінки в дітей з COVID-19 (II група)

Показник	До 3 років	3–6 років	7–18 років
АЛТ	40 ± 3,1 ОД/л	37 ± 2,8 ОД/л	60 ± 4,8 ОД/л
АСТ	45 ± 4,5 ОД/л	39 ± 3,1 ОД/л	49 ± 3,4 ОД/л
ГГТ	37 ± 3,8 ОД/л	32 ± 3,0 ОД/л	51 ± 5,1 ОД/л
Заг. білірубін	28 ± 2,4 мкмоль/л	20 ± 2,1 мкмоль/л	24 ± 3,1 мкмоль/л

В обох групах простежується, що більші відхилення, та, відповідно, тяжчий перебіг COVID-19, було зареєстровано в дітей віком до трьох років. Також відмічено, що в пацієнтів з ізольованим холестатичним ураженням печінки, інфекція SARS-CoV-2 мала легший перебіг, ніж у дітей із гепатоцелюлярним ураженням.

Загалом, перебіг COVID-19 у дітей дошкільного та раннього шкільного віку був схильний до легкого перебігу. Потреба в стаціонарному лікуванні виникала в одиничних пацієнтів, тривалість стаціонарного лікування складала 1–2 доби, після чого діти переводилися на амбулаторний режим лікування.

Увагу привертають показники функції печінки в пацієнтів другої групи підліткового віку (див. табл. 2). У цій когорті респондентів було поширене збільшення ІМТ і часто реєструвалися інші коморбідні стани. Факт, що подібні клінічні особливості інфекційного процесу є властивими для таких пацієнтів, знаходять підтвердження й у літературних джерелах [3; 4]. Частіше відмічалось поєднане ураження печінки за гепатоцелюлярним та холестатичним механізмами. Одночасне підвищення АЛТ, АСТ, ГГТ та білірубину зареєстровано у 67% таких пацієнтів.

Підвищення рівнів С-реактивного білка та прокальцитоніну відбувалося в тих хворих, у кого за результатами рентгенографії та КТ ОГК діагностувалась пневмонія з різним ступенем ураження легень.

Найвиразніші відхилення, та, відповідно, більш тяжкий перебіг COVID-19, мали місце у 12 дітей шкільного віку, на фоні супутньої патології у вигляді артеріальної гіпертензії, цукрового діабету. Одночасно, у цьому пулі респондентів відмічалось погіршення перебігу коморбідних станів: нестабільність рівня цукру крові натще, важко керовані стрибки артеріального тиску, лабораторно – реєструвалося підвищення рівня тригліцеридів. Подібні зміни в результатах лабораторних та інструментальних обстежень дають змогу припустити, що в цих 12 дітей мав місце метаболічно-асоційований стеатогепатит.

Ультразвукове обстеження дітей першої групи не виявило ознак стеатозу печінки в жодного пацієнта. Натомість у другій групі, УЗД-ознаки стеатозу печінки виявлено у всіх респондентів вікової категорії 7–18 років, переважно в підлітків (у віці до 12 років, стеатоз зафіксовано лише у двох дітей). Стеатоз I ступеня виявлено в 8 дітей, стеатоз II-III ступеня – у 4 дітей.

Під час проведення УЗ-стеатометрії, на тлі активного COVID-19 спостерігалось вірогідне підвищення коефіцієнта затухання, який характеризує кількісну виразність стеатозу ($p < 0,02$). У разі діагностики стеатозу печінки, за такими пацієнтами забезпечувався УЗ-моніторинг, котрий засвідчив, що подібні ознаки зберігалися принаймі впродовж 1–3 місяців.

Контрольне клініко-інструментальне обстеження дітей із виявленим стеатозом через три місяці показало, що в жодного з них не сталося загострення патологічних явищ. Рівні АСТ, АЛТ, ГГТ, білірубину, тригліцеридів та інші клінічні параметри поверталися до вихідних, тих, котрі були властиві дітям до захворювання на COVID-19. Проте результати контрольної стеатометрії ще не давали вірогідних підстав для зниження рівня коефіцієнту затухання ($p < 0,1$). Через 6 місяців лабораторні показники (печінкові проби) набули референсних

значень, ступінь стеатозу повернулася до вихідних показників у 8 пацієнтів.

У 4 дітей з 12, стеатоз зберігся, що, можливо, пояснюється відомим нехтуванням цими пацієнтами рекомендацій щодо оздоровлення способу життя, посилення фізичної активності та організації раціонального харчування. Крім того, респонденти мали цукровий діабет II типу та артеріальну гіпертензію, котрі є одним із проявів метаболічного синдрому.

Перспективи подальших досліджень. Для створення клінічно значущих висновків та вироблення оптимальної тактики курації дітей, коморбідних за МАСХП та COVID-19, необхідно зібрати більше статистично вірогідної інформації. Однак уже простежується прямий зв'язок щодо взаємообтяжливого впливу цих патологічних станів. У майбутньому, безсумнівно, мають бути розроблені терапевтичні моделі, адаптовані до ведення таких хворих, котрі будуть враховувати вразливість цієї когорти пацієнтів, та ймовірний вплив на стан печінки й метаболічний статус медикаментозного навантаження в схемі лікування COVID-19. Проте, і вже наявні дані можна розглядати, як рекомендації до збільшення уваги в цій вразливій групі педіатричного контингенту щодо вибору оптимальної терапевтичної схеми, обов'язково – з увагою на первинний, дисметаболічний патологічний стан. З цієї позиції, варто ретельніше дослідити вірогідний позитивний вплив на перебіг COVID-19 у дітей зі спровокованими станами вакцинації від збудника SARS-CoV-2.

Висновки

Результати дослідження дають підстави вважати, що пацієнти із метаболічними зрушеннями, ожирінням,

МАСХП мають розглядатися як група ризику з обтяжливого перебігу COVID-19, і подібна тенденція підтверджується висновками інших авторів [8; 9].

Основними предикторами тяжкості перебігу COVID-19 є коморбідні стани, як-от: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, збільшення ІМТ. Інфекційному процесу в таких пацієнтів властиве одночасне підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної фосфатази, білірубину – біохімічних показників, котрі характеризують функцію печінки. Перебіг COVID-19 залежить й від супутніх патологічних станів: розвитку пневмонії, мультисистемного запального синдрому, котрі, у разі нашарування на хронічні метаболічні розлади та дифузне ураження печінки, значно обтяжують перебіг інфекції. Одним із основних патологічних механізмів розвитку подібних явищ варто вважати системне запалення, котре індукується прозапальними цитокінами, синтезом фактору некрозу пухлин адипоцитами тощо [4].

Найбільш значущий чинник – наявність стеатозу печінки, адже така реакція печінкової тканини вже свідчить про суттєві патологічні явища, котрі відбуваються в гепатобіліарній системі. Стеатоз II-III ступеня асоціюється з високим ризиком тяжкого перебігу COVID-19, обтяженням супутньої патології, складнішим та тривалішим періодом реабілітації, вираженим затяжним постковідним синдромом.

Відповідно до рекомендацій європейської асоціації захворювань печінки (EASL), менеджмент таких пацієнтів має містити у своєму складі модифікацію способу життя: дотримання раціонального харчування, нормалізація маси тіла, адекватний контроль рівня глюкози крові та артеріального тиску [11]. Такі заходи сприяють полегшеному постковідному перебігу, зменшують його вираженість та тривалість.

Література

1. Nicastro E, Ebel N.H, Kehar M, Czubkowski P, Michaels M.G, Lobritto S.J, Martinez M, Indolfi G. The Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 on Children With Liver Diseases: A Joint European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Society of Pediatric Liver Transplantation Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; № 74(1): P.159–170. doi: 10.1097/MPG.0000000000003339. PMID: 34694269; PMCID: PMC8673661.
2. Kehar M, Ebel N.H, Ng V.L, Baquero JER, Leung D.H, Slowik V, Ovchinsky N, Shah A.A, Arnon R, Miloh T, Gupta N, Mohammad S, Kogan-Liberman D, Squires J.E, Sanchez M.C, Hildreth A, Book L, Chu C, Alrabadi L, Azzam R, Chepuri B, Elisofon S, Falik R, Gallagher L, Kader H, Mogul D, Mujawar Q, Namjoshi S.S, Valentino P.L, Vitola B, Waheed N, Zheng M.H, Lobritto S, Martinez M. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection in Children With Liver Transplant and Native Liver Disease: An International Observational Registry Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; № 72(6): P. 807–814. doi: 10.1097/MPG.0000000000003077. PMID: 33605666; PMCID: PMC8183254.
3. Slusher A.L, Hu P, Samuels S, Tokoglu F, Lat J, Li Z, Alguard M, Strober J, Vatner D, Shabanova V, Caprio S. Rising NAFLD and metabolic severity during the Sars-CoV-2 pandemic among children with obesity in the United States. *Obesity (Silver Spring).* 2023; №31(5): P. 1383–1391. doi: 10.1002/oby.23728. PMID: 36694381; PMCID: PMC10186584.
4. Fontana L, Eagon J.C, Trujillo M.E, Scherer P.E, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; № 56(4): P. 1010–3. doi: 10.2337/db06–1656. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17287468.
5. Nagata J.M, Yang J, Alsamman S, Al-Shoabi A.A.A, Ganson K.T, Pettee Gabriel K, Baker F.C. Higher blood pressure and weight observed among early adolescents during the COVID-19 pandemic. *Am J Prev Cardiol.* 2023; №14: P.100508. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100508. Epub 2023 May 20. PMID: 37313357; PMCID: PMC10198794.
6. Lee S.J, Kim Y.R, Lee Y.H, Yoon K.H. US Attenuation Imaging for the Evaluation and Diagnosis of Fatty Liver Disease. *J Korean Soc Radiol.* 2023; № 84(3): P. 666–675. doi: 10.3348/jksr.2022.0053. Epub 2023 May 18. PMID: 37324990; PMCID: PMC10265227.
7. Ting Y.W, Wong S.W, Anuar Zaini A, Mohamed R, Jalaludin M.Y. Metabolic Syndrome Is Associated With Advanced Liver Fibrosis Among Pediatric Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Pediatr.* 2019; № 7: P. 491. doi: 10.3389/fped.2019.00491. PMID: 31850288; PMCID: PMC6901954.

8. Hayat U, Ashfaq M.Z, Johnson L, Ford R, Wuthnow C, Kadado K, El Jurdi K, Okut H, Kilgore W.R, Assi M, Siddiqui A.A. The Association of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease with Clinical Outcomes of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kans J Med.* 2022; №15: P. 241–246. doi: 10.17161/kjm.vol15.16522. PMID: 35899064; PMCID: PMC9311786.
9. Xu Y, Yang X, Bian H, Xia M. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease and coronavirus disease 2019: clinical relationship and current management. *Lipids Health Dis.* 2021; № 20(1): P. 126. doi: 10.1186/s12944-021-01564-z. PMID: 34602072; PMCID: PMC8487451.
10. Bitar R, Elghoudi A.A, Rawat D, Azaz A, Miqdady M, Narchi H. COVID-19-induced liver injury in infants, children, and adolescents. *World J Clin Pediatr.* 2023; № 12(3): P. 57–67. doi: 10.5409/wjcp.v12.i3.57. PMID: 37342451; PMCID: PMC10278079.
11. Boettler T, Marjot T, Newsome P.N, Mondelli M.U, Maticic M, Cordero E, Jalan R, Moreau R, Cornberg M, Berg T. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep.* 2020; № 2(5): P.100169. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100169. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32835190; PMCID: PMC7402276.

Мета дослідження. Дослідити особливості перебігу COVID-19 у дітей із наявними метаболічними зрушеннями.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь дві групи дітей із діагностованою інфекцією SARS-CoV-2, поділені за критерієм наявності та відсутності ознак метаболічних розладів.

Результати досліджень. Виявлено, що інфекція SARS-CoV-2 чинить системний негативний вплив на організм дітей та підлітків. Унаслідок задіяння одразу кількох патогенетичних механізмів, збудники призводять до помітних патологічних змін у метаболічному профілі хворих на COVID-19 дітей та підлітків. Простежується закономірність, за якою у дітей та підлітків із уже наявними метаболічними розладами та/або дифузними захворюваннями печінки, захворювання на COVID-19 має тяжчий перебіг і призводить до значних клініко-лабораторних порушень із боку різних ланок метаболізму.

Висновки. Наявність метаболічних розладів та/або дифузних захворювань печінки, варто розглядати, як чинник ризику щодо обтяжливого перебігу COVID-19. У той самий час, активна інфекція SARS-CoV-2 у таких пацієнтів, вірогідно призводить до швидкого прогресування метаболічних зрушень.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки, MASLD, SARS-CoV-2, COVID-19.

Goal of research: To investigate the peculiarities of the course of COVID-19 in children with existing metabolic disorders.

Materials and methods. Two groups of children diagnosed with SARS-CoV-2 infection participated in the study, divided according to the criterion of the presence and absence of signs of metabolic disorders.

Results. It was found that SARS-CoV-2 infection has a systemic negative effect on the body of children and adolescents. Due to the simultaneous involvement of several pathogenetic mechanisms, pathogens lead to noticeable pathological changes in the metabolic profile of children and adolescents with COVID-19. A regularity is observed, according to which in children and adolescents with already existing metabolic disorders and/or diffuse liver diseases, the disease due to COVID-19 has a more severe course and leads to significant clinical and laboratory disturbances on the part of various links of metabolism.

Conclusions. The presence of metabolic disorders and/or diffuse liver diseases should be considered as a risk factor for the severe course of COVID-19. At the same time, active SARS-CoV-2 infection in such patients probably leads to rapid progression of metabolic changes.

Key words: metabolic-associated steatosis of the liver, MASLD, SARS-CoV-2, COVID-19.

Конфлікт інтересів: відсутній

Conflict of interest: absent.

Відомості про авторів

Пушкарєнко Ольга Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії з інфекційними хворобами ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; вул. Ракоці, 3, м. Ужгород, Україна, 88000. olgapushkarenko@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-7143-029X.

Горленко Олеся Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії з інфекційними хворобами ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; вул. Ракоці, 3, м. Ужгород, Україна, 88000. ORCID ID 0000-0002-6549-3892.

Фейса Сніжана Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; вул. Ракоці, 3, м. Ужгород, Україна, 88000. ORCID ID 0000-0002-5064-8222.

Поляк-Товт Вікторія Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії з інфекційними хворобами ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; вул. Ракоці, 3, м. Ужгород, Україна, 88000. ORCID ID 0009-0004-0929-8533.

Стаття надійшла до редакції 09.04.2024

Дата першого рішення 12.04.2024

Стаття подана до друку 20.05.2024