

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Захарова И.Н.<sup>1</sup>, Звенигородская Л.А.<sup>2</sup>, Яблочкова С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

<sup>2</sup> ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Захарова Ирина Николаевна  
123480, Москва, ул. Баррикадная, 2  
Тел.: 8 (495) 495 5238  
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени в педиатрической практике. Приведены сведения об общности патогенеза метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени, взаимосвязи диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** дети; метаболический синдром; инсулинорезистентность; неалкогольная жировая болезнь печени.

### SUMMARY

The review of literature considers the problem of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. It provides information about common pathogenesis of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease, the relationship of diagnosis and treatment.

**Keywords:** children; metabolic syndrome; insulin resistance; nonalcoholic fatty liver disease.

Метаболический синдром включает в себя такие патологические состояния, как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, которые в совокупности приводят к инвалидности, существенному сокращению длительности жизни и снижению ее качества. Без преувеличения этот симптомокомплекс называют «смертельным квартетом» [1]. Известно, что от последствий метаболического синдрома все большее количество людей начинают страдать уже в детстве. В этой возрастной группе населения распространенность метаболического синдрома изучена недостаточно. Поскольку наибольшее значение для формирования инсулинорезистентности как первопричины метаболического синдрома придают ожирению, косвенно о его распространенности можно судить по статистике ожирения у детей. Частота ожирения в России у детей, проживающих в городах, составляет 8,5%, в сельской местности — 5,5% [2]. Это свидетельствует о реальной угрозе широкого распространения метаболического синдрома среди детского населения.

Все компоненты метаболического синдрома связаны между собой и являются следствиями

инсулинорезистентности. Существует ряд эндогенных и экзогенных причин, приводящих к нарушению чувствительности к инсулину в организме. К экзогенным факторам относятся: малоподвижный образ жизни, питание высококалорийной пищей, инфекции, травмы, стресс. Среди эндогенных факторов выделяют генетические, включающие мутации генов и молекулярные дефекты некоторых белков, посредством которых инсулин способен осуществлять свое действие, и нейрогормональные нарушения, а именно повышенная активность симпатической нервной системы и высокий уровень контринсулярных гормонов [3; 4]. Особая роль в каскаде патологических нарушений углеводного и липидного обменов принадлежит неалкогольной жировой болезни печени (см. рис.) [5].

В течение нескольких лет одной из самых обсуждаемых тем в педиатрии стали гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. Из-за быстрого роста ожирения у детей во всем мире наиболее распространенной патологией гепатобилиарной системы в педиатрической популяции признана неалкогольная жировая болезнь печени. Достоверных статистических данных о распространенности



Роль печени в прогрессировании метаболического синдрома [5]

данной патологии у детей нет [6]. Распространенность НАЖБП у взрослых колеблется в пределах 15–25% общей численности населения в различных странах, а у людей, страдающих ожирением или диабетом 2-го типа, достигает 70–90% [7–10]. Развитие НАЖБП обычно сопровождается наличием абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, которые включены в понятие метаболического синдрома (МС). Именно этот факт может свидетельствовать о том, что НАЖБП является одним из проявлений МС [7–12].

Еще в 1884 году немецкий врач F. von Frerich изучал поражение печени при «сахарной болезни». В 1980 году группа врачей, возглавляемая J. Ludwig, отметила наличие изменений в печени у пациентов с сахарным диабетом и ожирением и сформулировала понятие «неалкогольный стеатогепатит». Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) был введен впервые только в 2000 году [5]. При НАЖБП нарушается отложение липидов в гепатоцитах при отсутствии алкогольного воздействия на организм. При прогрессирующем течении НАЖБП последовательно развиваются жировая дистрофия (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз [13; 14]. Стеатоз формируется за счет накопления триглицеридов в гепатоцитах, а неалкогольный стеатогепатит возникает при развитии воспалительных процессов в ткани печени. В дальнейшем жировая инфильтрация трансформируется через фиброз в цирроз [13]. Есть работы, указывающие на более высокую частоту фиброза и цирроза при НАЖБП у тучных детей по сравнению со взрослыми [15; 16].

Факторами, способствующими развитию НАЖБП, помимо составляющих метаболического синдрома являются:

- нарушение процессов переваривания и всасывания (синдром мальабсорбции, заболевания

тонкой кишки и поджелудочной железы, недостаточное, избыточное, а также парентеральное питание, внутривенная терапия глюкозой и др.);

- эндокринные заболевания и нарушения обмена (гипотиреоз, синдром Кушинга и др.);
- инфекционные и воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, туберкулез, хронический вирусный гепатит С и др.);
- прием некоторых лекарственных средств (тетрациклин, метатрексат, глюкокортикоиды, синтетические эстрагены, и др.);
- действие химических веществ (фитотоксины, токсины грибов, соединения ртути, органические растворители и др.);
- состояния после хирургических вмешательств на органах брюшной полости (обширная резекция тонкой кишки, билиарно-панкреатическая стома и др.);
- гипоксия, например вследствие анемии.

Кроме того, НАЖБП может быть связана с наследственными метаболическими заболеваниями, например, с абеталипопротеинемией, галактоземией, болезнями накопления гликогена, болезнями Вильсона — Коновалова и Вебера — Крисчена и др. [13; 17].

В 2002 году была предложена теория «двух ступеней» (или «двух толчков»), в которой высказывается предположение о патогенезе развития НАЖБП. «Первая ступень» — это развитие стеатоза на фоне инсулинорезистентности («первый толчок»), возникающий в результате совместного присутствия генетических и приобретенных факторов (например, абдоминальное ожирение). «Вторая ступень» — это развитие стеатогепатита в результате окислительного стресса («второй толчок») на фоне жировой инфильтрации печени [5]. Основную роль в развитии НАЖБП играет избыточное накопление

триглицеридов в гепатоцитах, связанное с несоответствием между образованием триглицеридов и синтезом и секрецией липопротеинов [13]. Этот дисбаланс имеет место при всех вышеупомянутых потенциальных этиологических факторах. Ключевым механизмом, приводящим к стеатозу печени, является инсулинорезистентность. Именно она приводит к избыточному накоплению СЖК в гепатоцитах. В дальнейшем жировому перерождению печени способствуют образовавшиеся в процессе оксидантного стресса продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), провоспалительные цитокины [17].

Для возникновения НАЖБП требуется накопление липидов в виде свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов. Дислипидемия является одной из официальных составляющих метаболического синдрома по критериям IDF (Международной диабетической ассоциации), сформулированных в 2007 году [18]. Она признана основным фактором, способным спровоцировать развитие НАЖБП. Первопричиной дислипидемии при метаболическом синдроме является инсулинорезистентность. Существует прямая зависимость между увеличением размеров адипоцитов и ростом инсулинорезистентности. Висцеральные жировые клетки с избыточным отложением липидов теряют чувствительность к действию инсулина, что приводит к интенсивному распаду триглицеридов. В результате образуется повышенное количество свободных жирных кислот (СЖК), часть которых поступает в системный кровоток и препятствует утилизации глюкозы миоцитами и способствует усилению процесса инсулинорезистентности [4]. Большая часть СЖК из висцеральной жировой ткани по широкой сети капилляров, сообщающихся с системой сосудов печени, поступает непосредственно в воротную вену. Попадая в гепатоциты, в значительном количестве СЖК оказывают свое неблагоприятное действие, приводя к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток, нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, тем самым уменьшая количество рецепторов к инсулину и связывание инсулина с рецепторами гепатоцитов, усугубляя инсулинорезистентность на уровне печени [3; 4; 19].

В результате избыточного поступления СЖК в гепатоциты происходит:

- стимуляция синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (в условиях инсулинорезистентности и избыточной продукции ЛПОНП нарушается работа фермента липопротеинлипазы печеночной и жировой ткани, что приводит к гипертриглицеридемии);
- возникает «жировое перерождение» митохондрий гепатоцитов, из-за непосредственного контакта с каплями жира поражаются мембраны этих органелл и происходит проникновение липидов в матрикс, что приводит к нарушению окисления жирных кислот и подавлению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, необходимой

для образования и выведения липопротеидов из гепатоцитов;

- увеличивается митохондриальное и пероксисомное окисление жирных кислот, что приводит к образованию гепатотоксических активных форм кислорода, которые способствуют развитию окислительного стресса и синтезу побочных продуктов ПОЛ [13].

Накопление продуктов ПОЛ приводит к некрозу гепатоцитов, развивается воспалительная клеточная инфильтрация ткани печени. Продукты ПОЛ, избыточное количество СЖК, некроз гепатоцитов провоцируют появление провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8), стимулирующих активность stellatных клеток (Ито-клеток), которые продуцируют компоненты соединительной ткани и способствуют фиброзу [13; 17]. Кроме того, существуют убедительные данные, что воспалительные цитокины играют важную роль в поддержании системной и печеночной резистентности к инсулину [20] и приводят к снижению синтеза адипонектина [21]. Адипонектин является производным висцеральной жировой ткани и способствует снижению синтеза жирных кислот [22]. Печень и мышечные клетки содержат в составе своих мембран рецепторы к адипонектину. Стимуляция рецепторов адипонектина в печени приводит к активации процессов, снижающих содержание триглицеридов в гепатоцитах и повышению чувствительности клеток печени к инсулину. Адипонектин также имеет прямое противовоспалительное действие, подавляя синтез провоспалительных цитокинов [21; 22]. В современных исследованиях показано, что у больных со стеатозом снижен уровень сывороточного адипонектина и количество рецепторов к нему в печеночных клетках [23; 24].

В большинстве случаев НАЖБП у детей протекает бессимптомно. Иногда дети могут жаловаться на неопределенные боли в правом подреберье после физической нагрузки. Тщательное изучение анамнеза заболевания позволяет выявить наличие сопутствующих заболеваний, связанных с метаболическим синдромом, в том числе гипертонии, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, синдрома поликистозных яичников. Более 90% детей с НАЖБП страдают ожирением по абдоминальному типу [25]. Установлена четкая корреляция между объемом висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии, что дало основание в дальнейшем отнести людей с увеличением окружности талии в группы риска по инсулинорезистентности [3]. Кроме того, количество висцерального жира находится в прямой зависимости от уровня триглицеридов в гепатоцитах, повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ), степени воспаления и фиброза [26–30]. В одном из исследований было показано, что увеличение окружности талии на 1 см у мальчиков повышало риск развития НАЖБП в 1,97 раза, а у девочек — в 2,08 раза [31]. Повышение aminотрансфераз часто выявляют случайно или

при проведении обследования по поводу ожирения или других заболеваний. Чаще при НАЖБП отмечается умеренное увеличение сывороточных аминотрансфераз, как правило, менее чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Соотношение АЛТ/АСТ обычно больше 1 [32–34]. Тем не менее необходимо помнить, что в некоторых случаях даже при подтвержденном диагнозе НАЖБП аминотрансферазы могут оставаться в пределах нормальных значений [35]. Показатели общего и прямого билирубина, как правило, нормальные. Менее чем в 50% случаев отмечается умеренное повышение гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы [36]. Также известно, что у 36–49% пациентов с НАЖБП можно обнаружить «черный» акантоз кожи шеи, характерный для инсулинорезистентности [32; 33].

Для диагностики НАЖБП используют инструментальные методы. УЗИ брюшной полости помогает заподозрить наличие НАЖБП при условии, что жировой инфильтрации подвержено около 30% печени [34]. Часто технически сложно выполнить данное исследование в связи с наличием у ребенка распределения жировой ткани по центральному типу. Магнитно-резонансная томография является более чувствительным методом для количественной оценки жирового компонента печени [37; 38].

К новым неинвазивным методам визуализации, позволяющим обнаружить фиброз печени без проведения биопсии, относится эластография печени [39]. Важно отметить, что ни одна из имеющихся в настоящее время неинвазивных методик визуализации не позволяет точно различить стеатоз печени от стеатогепатита и оценить степень тяжести воспаления. Чтобы определить, является ли жировая инфильтрация доброкачественным стеатозом печени или потенциально прогрессирующим неалкогольным стеатогепатитом, нужно провести биопсию ткани печени [36]. С помощью этого метода диагностики возможно определить выраженность гистологических изменений и прогноз НАЖБП [13]. Согласно литературным данным, большинство детей с НАЖБП, подтвержденной с помощью биопсии, страдали метаболическим синдромом, наличие которого сопровождалось изменениями морфологии печени и повышением аминотрансфераз в крови [40]. Для того чтобы интерпретировать биопсию печени, Matteoni предложил дифференцировать гистологическую картину по четырем категориям, основанным на наличии стеатоза, очагового воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и их дегенерации (фиброз) [13].

Существуют основные направления в комплексном лечении НАЖБП:

1. снижение веса и коррекция образа жизни;
2. снижение инсулинорезистентности;
3. антиоксидантная терапия.

Поскольку НАЖБП чаще всего ассоциируется с наличием ожирения, первым шагом терапии будет являться уменьшение избыточной массы жировой ткани. Проведено рандомизированное исследование, в котором оценивали состояние печени у

пациентов с НАЖБП с помощью биопсии до и через год после интенсивной коррекции образа жизни и потери массы тела на 7–10%. Выявлено значительное улучшение гистологической картины печени у пациентов с НАСГ и отсутствие положительной динамики в случае наличия фиброза печени. Основной проблемой при снижении веса является необходимость постоянного поддержания массы на достигнутом после похудения уровне и постепенность ее снижения. Рекомендуемая потеря веса составляет около 0,5 кг в неделю. При более быстрой потере веса может усугубиться фиброз печени. Необходимо стремиться к постепенной потере веса с помощью модификации образа жизни и культуры питания для постоянного поддержания достигнутой массы тела [36]. Лечебно-профилактические мероприятия при метаболическом синдроме у детей, как и у взрослых, должны быть направлены на основные факторы риска, ведущие к прогрессированию заболевания. Уменьшение инсулинорезистентности у пациентов с начальными проявлениями метаболического синдрома поможет предотвратить манифестацию его компонентов в будущем, а у пациентов с наличием клиники — предотвратить прогрессирование. Для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности применяют препарат метформин. Проведенные исследования подтвердили положительные результаты терапии метформином, применение которого способствовало нормализации аминотрансфераз и уменьшению жировой дистрофии печени [41–43]. Роль окислительного стресса в патогенезе НАЖБП диктует необходимость применения антиоксидантов. Так, открытое экспериментальное исследование с участием пациентов с неалкогольным стеатогепатитом подтвердило эффективность лечения витамином Е в течение 2–4 месяцев, в результате чего отмечена нормализация уровня аланинаминотрансферазы [44]. Небольшое исследование продемонстрировало эффект бетаина в плане нормализации аминотрансфераз, коррекции стеатоза и воспалительных изменений у взрослых пациентов с НАСГ [45]. В комплексной терапии НАЖБП используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) и эссенциальные фосфолипиды [13]. УДХК обладает гепатопротекторным действием и приводит к снижению окислительного стресса в гепатоцитах. Одно из последних исследований выявило положительное влияние на стеатоз комбинации УДХК с витамином Е. В результате совместного применения уменьшился уровень сывороточных аминотрансфераз, отметились улучшением гистологической картины НАЖБП, в основном за счет регресса стеатоза [46]. Перспективность использования данной группы препаратов патогенетически оправдано, но требует дальнейшего уточнения положительного влияния на гистологические характеристики НАЖБП.



Учитывая взаимосвязь механизмов развития НАЖБП и метаболического синдрома, выявление признаков стеатоза печени диктует необходимость проведения диагностического поиска с целью выявления составляющих метаболического синдрома. Пациенты с НАЖБП должны быть обследованы на наличие гипергликемии, дислипидемии, гипертензии, нарушения менструального

цикла, гирсутизма, синдрома поликистозных яичников. В свою очередь, дети и подростки, страдающие метаболическим синдромом, особенно при наличии дислипидемии в биохимическом анализе крови, должны быть тщательно обследованы на предмет выявления симптомов НАЖБП и другой патологии со стороны гепато-билиарной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149, № 7. — P. 1514–1520.
2. Ожирение. Руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Мед. информ. агентство, 2006. — 456 с.
3. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *РМЖ.* — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56–60.
4. *Чазова И.Е., Мычка В.Б.* Метаболический синдром. — М.: Медиа Медика, 2008. — 324 с.
5. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберг. — М.: Медпресс, 2007. — 224 с.
6. *Lavine J.E., Schwimmer J.B.* Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 549–558.
7. *McCullough A.J.* The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 521–533.
8. *Adams L.A., Angulo P.* Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease // *Diabet Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 1129–1133.
9. *Marchesini G., Marzocchi R., Agostini F., Bugianesi E.* Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 421–427.
10. *Neuschwander-Tetri B.A.* Non-alcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330. — P. 326–335.
11. *Lavine J.E., Schwimmer J.B.* Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 549–558.
12. *Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al.* Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 917–923.
13. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
14. *Богомолов П.О., Павлова Т.В.* Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // *Фарматека.* — 2003. — № 10. — С. 31–39.
15. *Nadeau K., Klingensmith G., Sokol R.J.* Case report: nonalcoholic steatohepatitis in a teenage girl with type 2 diabetes // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2003. — Vol. 15. — P. 127–131.
16. *Rashid M., Roberts E.A.* Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30. — P. 48–53.
17. *Duvnjak M., Lerotic I., Barsic N. et al.* Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13(34). — P. 4539–4550.
18. *Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Kaufman F. et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report // *Pediatric Diabetes.* — 2007. — № 8. — P. 299–306.
19. *Алимова И.Л. и др.* Метаболический синдром у детей и подростков / Под ред. Л.В. Козловой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 96 с.
20. *Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R. et al.* IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 191–198.
21. *Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 731–737.
22. *Xu A., Wang Y., Keshaw H. et al.* The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 91–100.
23. *Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C. et al.* Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 40. — P. 46–54.
24. *Kaser S., Moschen A., Cayon A. et al.* Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 117–121.
25. *Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B. et al.* Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 500–505.
26. *Burgert T.S., Taksali S.E., Dziura J. et al.* Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 4287–4294.
27. *Fishbein M.H., Mogren C., Gleason T., Stevens W.R.* Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 42. — P. 83–88.
28. *van der Poorten D., Milner K.L., Hui J. et al.* Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 449–457.
29. *Bahl M., Qayyum A., Westphalen A.C. et al.* Liver steatosis: investigation of opposed-phase T1-weighted liver MR signal intensity loss and visceral fat measurement as biomarkers // *Radiology.* — 2008. — Vol. 249. — P. 160–166.
30. *Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D.* Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49, № 3. — P. 791–801.
31. *Damaso A.R., do Prado W.L., de Piano A. et al.* Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40. — P. 132–139.
32. *Rashid M., Roberts E.A.* Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30. — P. 48–53.
33. *Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B. et al.* Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 500–505.
34. *Baldrige A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F. et al.* Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study // *J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 127. — P. 700–704.
35. *Manton N.D., Lipssett J., Moore D.J. et al.* Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents // *Med. J. Aust.* — 2000. — Vol. 173. — P. 476–479.
36. *Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. et al.* The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21(4). — P. 529–535.
37. *Fishbein M.H., Gardner K.G., Potter C.J. et al.* Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis // *Magn. Reson. Imaging.* — 1997. — Vol. 15. — P. 287–293.
38. *Fishbein M.H., Stevens W.R.* Rapid MRI using a modified Dixon technique: a non-invasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver // *Pediatr. Radiol.* — 2001. — Vol. 31. — P. 806–809.
39. *Nobili V., Vizzutti F., Arena U. et al.* Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 442–448.
40. *Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al.* A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 1082–1090.
41. *Nadeau K.J., Ehlers L.B., Zeitler P.S., Love-Osborne K.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents // *Pediatr. Diabetes.* — 2009. — Vol. 10, № 1. — P. 5–13.
42. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 893–894.
43. *Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 23–28.
44. *Lavine J.E.* Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 734–738.
45. *Abdelmalek M.F., Angulo P., Jorgensen R.A. et al.* Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2711–2717.
46. *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1537–1543.