

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Захарова И.Н.¹, Звенигородская Л.А.², Яблочкова С.В.¹

¹ ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва.

² ГБУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы.

Захарова Ирина Николаевна
 E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме неалкогольной жировой болезни печени в педиатрической практике. Приведены сведения о распространенности, диагностике, патогенезе, клинике и лечении неалкогольной жировой болезни печени у детей.

Ключевые слова: дети; неалкогольная жировая болезнь печени.

SUMMARY

The review of literature considers the problem of the nonalcoholic fatty liver disease in children. It provides information about the prevalence, diagnosis, pathogenesis, clinical picture and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children.

Keywords: children; nonalcoholic fatty liver disease.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени у детей и подростков. За последние два десятилетия рост распространенности избыточного веса и ожирения объясняет возникновение НАЖБП как основной причины заболеваний печени у детского населения во всем мире [1; 2]. По данным зарубежной литературы, именно у детей, страдающих избыточным весом, НАЖБП выявляется от 23% до 53% случаев, причем до 70% из них страдают прогрессирующей формой НАЖБП, выраженным фиброзом и даже циррозом печени [3; 4]. Есть работы, указывающие на более высокую частоту фиброза и цирроза при НАЖБП у тучных детей по сравнению с взрослыми [5; 6].

В России частота ожирения у детей, проживающих в городах, составляет 8,5%, в сельской местности — 5,5% [7]. Это свидетельствует о реальной угрозе широкого распространения НАЖБП среди детского населения в нашей стране. Пока достоверных статистических данных о распространенности данной патологии у детей нет [8]. Распространенность НАЖБП у взрослых колеблется в пределах 15–25% от общей численности населения в различных странах, а у людей, страдающих ожирением или диабетом 2-го типа, достигает

70–90% [9–12]. Анализ результатов исследования, проведенного с участием взрослых, страдающих ожирением и диабетом, показал, что все эти люди имели стеатоз печени различной степени, у 50% была выявлена прогрессирующая форма НАЖБП и у 19% диагностирован цирроз [13].

Точно определить истинную распространенность НАЖБП достаточно трудно, поскольку для диагностики данной патологии не используется единого стандарта. В серии нескольких эпидемиологических исследований по выявлению НАЖБП проводилась оценка доступных для практического применения суррогатных маркеров, таких как выявление повышенного уровня сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) и изменение эхогенности печени по результатам ультразвукового исследования. Проведенная оценка уровня АЛТ у американских подростков 12–18 лет показала, что около 3% детей имеют превышение данного биохимического показателя более 30 МЕ/л [14]. Данные, полученные в Корее в результате оценки того же показателя у детей и подростков 10–19 лет, выявили схожий процент распространенности, а именно повышение уровня АЛТ более 40 МЕ/л было отмечено у 3,2% обследуемых [15]. Известны также результаты японского исследования, проведенного в 1989 году, где проводили ультразвуковую оценку



эхогенности печени у детей в возрасте от 4 до 12 лет. Выявленные диффузные изменения эхогенности печени составили 2,6% [16]. Основываясь на приведенных выше данных, ученые предположили, что распространенность НАЖБП у детей и подростков варьирует в пределах от 2,6% до 3,2%. Но данные цифры не могут быть достоверными, поскольку единственным стандартом диагностики НАЖБП во всем мире признано гистологическое исследование печени, а примененные в обследованиях методы диагностики недооценивают распространенность НАЖБП [17; 18]. В качестве альтернативного подхода диагностики в одном из исследований была проведена оценка гистологической картины печени 742 детей в возрасте от 2 до 19 лет, умерших от неестественных причин в Сан-Диего в период между 1993 и 2003 годами. В результате чего распространенность НАЖБП с учетом возраста, пола, расы и этнической принадлежности составила 9,6% [19].

Патогенез НАЖБП и механизмы, которые приводят к ее прогрессирующему течению, в настоящее время изучены не полностью. Развитие НАЖБП обусловлено сложными метаболическими процессами. НАЖБП обычно сопровождается наличием абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа, которые включены в понятие метаболического синдрома (МС). Считается, что решающую роль, способствующую накоплению жира в гепатоцитах и запуску процессов их повреждения, играют инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и повышение сывороточного уровня триглицеридов [20; 21]. Именно этот факт также позволяет говорить о том, что НАЖБП является одним из проявлений МС [9–12; 22; 23].

Еще в 1884 году немецкий врач F. von Frerich изучал поражение печени при «сахарной болезни». А 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 [24].

НАЖБП представляет собой спектр заболеваний печени, при которых нарушается отложение липидов в гепатоцитах и возникают процессы их повреждения без участия алкогольного воздействия на организм. НАЖБП может быть представлена стеатозом печени и прогрессирующей формой заболевания — неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Именно НАСГ способствует развитию фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени [25; 26].

Стеатоз формируется за счет накопления триглицеридов в гепатоцитах, а неалкогольный стеатогепатит возникает при развитии воспалительных процессов в ткани печени [25]. В 2002 году была предложена теория «двух ступеней», в которой высказывается предположение о патогенезе развития

НАЖБП. «Первая ступень» — это формирование стеатоза на фоне инсулинорезистентности, возникающей под действием генетических и приобретенных факторов. «Вторая ступень» — это развитие стеатогепатита под воздействием дополнительных факторов: окислительного стресса (из-за дефицита пищевых антиоксидантов, недостаточности глутатиона, митохондриальной дисфункции, гормонального дисбаланса, гипоксии с обструктивным апноэ), липотоксичности, воздействия адипоцитокинов, изменения митохондриальной проницаемости и активации звездчатых клеток. В результате влияния этих всевозможных факторов развивается стойкое поражение печени на фоне уже имеющейся жировой инфильтрации [24; 27–30].

Инсулинорезистентность, являясь ключевым механизмом, приводящим к стеатозу печени, способствует дисбалансу между образованием триглицеридов и синтезом липопротеинов, что в свою очередь приводит к избыточному накоплению свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах [25].

В результате избыточного поступления СЖК в гепатоциты происходит:

- «жировое перерождение» митохондрий гепатоцитов, что приводит к нарушению β -окисления жирных кислот и подавлению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты, необходимой для образования и выведения липопротеидов из гепатоцитов;
- увеличение митохондриального и пероксисомного окисления жирных кислот, что приводит к образованию гепатотоксических активных форм кислорода, которые способствуют развитию окислительного стресса и синтезу побочных продуктов ПОЛ [25].

Образовавшиеся продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) оказывают повреждающее воздействие на ткань печени и приводят к некрозу гепатоцитов [31]. Продукты ПОЛ, избыточное количество СЖК, некроз гепатоцитов провоцируют появление провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), стимулирующих активность стеллатных клеток (Ито-клеток), которые продуцируют компоненты соединительной ткани и способствуют фиброзу [25; 31]. Кроме того, существуют убедительные данные, что воспалительные цитокины играют важную роль в поддержании системной и печеночной резистентности к инсулину [32].

К факторам, способствующим развитию НАЖБП, помимо инсулинорезистентности относятся:

- 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 эстрогены 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. [25; 31].

Анализ данных проведенных исследований показал, что старший возраст, мужской пол и этническая принадлежность к определенной группе населения являются наиболее предрасполагающими к развитию жировой дистрофии печени.

Распространенность жировой дистрофии печени выше у подростков, чем у детей младшего возраста. Это обусловлено прежде всего гормональными изменениями, происходящими во время полового созревания. Также огромное значение имеют ослабление родительского контроля за выбором продуктов питания их детьми и снижение физической активности с возрастом [33]. Potau и соавт. показали, что половое созревание связано с ростом уровня сывороточного инсулина. Повышение в крови уровня инсулина совпадает по времени со 2-м этапом, оцениваемым по Таннеру, и держится в течение всего подросткового периода [34]. Moran и соавт. обследовали 507 юношей в возрасте от 11 до 19 лет и показали, что переход от позднего детства к подростковому возрасту характеризовался ростом резистентности к инсулину у этих мальчиков. Это было связано с повышенным уровнем триглицеридов и снижением липопротеидов высокой плотности, несмотря на сокращение жира в организме [35].

Также отмечено, что НАЖБП чаще встречается у мальчиков, чем у девочек [17]. Эти половые различия обусловлены наличием протекторной функции эстрогенов, которые обладают антиапоптотическим и антифиброгенным действиями [36; 37]. В исследованиях на крысах и гусях выявлено, что эстрогены, особенно 4-гидрокси эстрон, снижают перекисное окисление липидов [38]. Эстрогены могут также выступать в качестве противовоспалительного средства, непосредственно воздействуя на уровне макрофагов [39]. В проведенных

исследованиях на мышцах мужского пола с НАЖБП выявлен терапевтический эффект эстрогенов, который проявился тенденцией к регрессу стеатоза печени у этих мышечей [40]. Таким образом, можно предположить, что дефицит эстрогенов либо превышенный уровень андрогенов в женском организме являются факторами риска развития НАЖБП.

По результатам различных многонациональных исследований было отмечено, что НАЖБП чаще встречается у американцев мексиканского происхождения и азиатов [17; 41]. Кроме того, обследованные молодые люди данных групп имели более высокий уровень резистентности к инсулину и более выраженное висцеральное ожирение [41]. Наименьший риск формирования НАЖБП отмечен у афроамериканцев, несмотря на высокие темпы развития диабета у этой этнической группы. Этнические различия могут быть связаны с различными факторами: генетическими особенностями, типом диеты, уровнем физической активности, социально-экономическим статусом и климатическими условиями проживания. В последних исследованиях генома многонациональной когорты людей, включающей латиноамериканцев, афроамериканцев и американцев европейского происхождения, выявили, что ген PNPLA3 и продуцируемый им белок адипонутрин обуславливают тенденцию к накоплению жира в печени и развитию печеночного воспаления. На сегодняшний момент недостаточно известно о функции этого гена и его продукта. Но авторы исследования полагают, что именно полиморфизм гена PNPLA3 может объяснить этнические различия в распространенности НАЖБП [42].

Существует семейная предрасположенность к развитию НАЖБП. В проведенном исследовании с участием родителей и детей было выявлено, что в семьях, где 37% родителей страдали НАЖБП, жировая дистрофия печени присутствовала у 17% братьев и сестер и значительно чаще встречалась у братьев и сестер (59%), у чьих родителей была НАЖБП в 78% случаев [43]. Интересен факт, что раннее развитие ожирения у отца повышает риск НАЖБП у детей [44].

Диагноз НАСГ у детей может быть сложным диагнозом даже при наличии результатов биопсии печени, потому что гистологические признаки, часто встречающиеся у взрослых при НАСГ, не всегда характерны для детей. Для уточнения особенностей гистологической картины при НАЖБП у детей было проведено исследование, в котором проанализировали материал биопсии печени 100 детей в возрасте 2–18 лет с НАЖБП. Большинство детей страдали наличием избыточного веса и ожирением, а 8% имели сахарный диабет 2-го типа. По результатам оценки, стеатоз печени присутствовал у 16% пациентов, у остальных 84% обнаружен НАСГ.



У 8% детей диагностировали наличие фибротических изменений печени, а у 3% выявили наличие цирроза печени. Гистологические особенности печени при НАЖБП 1-го типа, более характерные для взрослых, отмечены лишь у 17% детей. Среди этих детей преобладали девочки. Первый тип гистологической картины характеризуется наличием стеатоза с баллонной дегенерацией гепатоцитов и участков очагового воспаления, с возможным наличием перисинусоидального фиброза и без признаков портального воспаления. Тип 2-й гистологической картины преобладал у 51% детей, среди которых было большинство мальчиков. Тип 2 определялся по наличию макровезикулярного стеатоза, портального воспаления с возможным наличием фиброза, а также отсутствием или минимальными проявлениями баллонной дегенерации гепатоцитов. У 32% пациентов выявлены признаки обоих типов гистологической картины печени при НАЖБП [45]. Kleiner и соавт. обнаружили, что портальный фиброз в четыре раза чаще возникает у детей, чем у взрослых [46].

В настоящее время идет непрерывный поиск точных диагностических маркеров НАЖБП. Исследуемые на современном этапе биомаркеры можно классифицировать на четыре категории. К первой категории относятся маркеры воспаления. У детей и взрослых, страдающих НАСГ, в крови определяется цитокиновый дисбаланс, а именно повышены уровни сывороточных интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α [47; 48]. Во вторую категорию маркеров включены показатели оксидативного стресса. Chalasani и соавт. показали, что уровни окисленных ЛПНП и тиобарбитуровой кислоты, реагирующей с вторичными продуктами ПОЛ, были выше у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ [49]. К третьей категории отнесены биомаркеры апоптоза гепатоцитов, которые могут помочь дифференцировать доброкачественный стеатоз от стеатогепатита. Известно, что в крови у детей с НАСГ повышается уровень цитокератина-18, являющегося маркером апоптоза [50]. Также отмечено повышение количества фрагментов этого белка у детей с НАЖБП в печени и в сыворотке крови [51]. И наконец, четвертая категория включает биомаркеры фиброза. Европейский тест для оценки степени фиброза (European Liver Fibrosis, ELF) у взрослых при различных хронических заболеваниях печени хорошо себя зарекомендовал для оценки степени фиброза печени у детей с НАЖБП. Данный тест проводится путем подсчета суммы баллов в зависимости от сочетания клинических, биохимических признаков и определения гиалуриновой кислоты, аминотерминального пропептида коллагена III типа и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1. Nobili и соавт. провели оценку использования ELF для прогнозирования фиброза печени у 112 детей с НАЖБП. Тест предсказал стадии фиброза печени с высокой степенью чувствительности и специфичности, а результаты

диагностики НАСГ оказались даже точнее, чем для взрослых [52]. Разработка новых биомаркеров сыворотки для диагностики НАСГ имеет важное значение для скрининга НАЖБП.

В последнее время в качестве диагностического маркера привлек к себе интерес белок фетуин, продуцируемый клетками печени. Фетуин является важным фактором, влияющим на чувствительность гепатоцитов к инсулину. Reinehr и Roth провели обследование 50 детей с метаболическим синдромом и НАЖБП. Изначально у детей с ожирением и НАЖБП уровень фетуина был значительно выше, чем у детей с ожирением без НАЖБП. В течение одного года дети соблюдали режим дополнительных физических нагрузок и придерживались правил здорового питания. По истечении одного года уровень фетуина значительно уменьшился у тех детей, которые смогли снизить вес. Таким образом, сделано предположение о том, что фетуин может быть потенциальным биомаркером для диагностики и контроля лечения НАЖБП [53].

В большинстве случаев НАЖБП у детей протекает бессимптомно. Временами дети могут жаловаться на боли в правом подреберье после физической нагрузки. Наиболее часто НАЖБП ассоциируется с такими патологиями, как гипертония, сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, обструктивное апноэ сна. Также известно, что у 36–49% пациентов с НАЖБП можно обнаружить «черный» акантоз кожи шеи, характерный для гиперинсулинемии [4; 54].

Более 90% детей с НАЖБП страдают ожирением по абдоминальному типу [54]. 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 [4; 54; 55]. Тем не менее необходимо помнить, что в некоторых случаях даже при подтвержденном диагнозе НАЖБП аминотрансферазы могут оставаться в пределах нормальных значений [56]. Показатели общего и прямого билирубина, как правило, нормальные. Менее чем в 50% случаев отмечается умеренное повышение гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы [57]. Для диагностики НАЖБП также используют инструментальные методы. УЗИ брюшной полости помогает заподозрить наличие НАЖБП при условии, что жировой инфильтрации подвержено около 30% печени [55]. Часто технически сложно выполнить данное исследование в связи с наличием у ребенка распределения жировой ткани по центральному типу [58; 59]. К новым неинвазивным методам визуализации, позволяющим обнаружить фиброз печени без проведения биопсии, относится эластография печени [60]. Важно помнить, 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 [57].

В комплексном лечении НАЖБП следуют трем основным направлениям:

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

Проведенные исследования у взрослых с НАЖБП показали, что потеря веса приводит к значительному улучшению показателя АЛТ и гистологической картины печени [61]. Степень эффективности снижения веса в лечении НАЖБП у детей неизвестна. Но, несмотря на это, коррекция веса применяется как основное терапевтическое мероприятие в лечении НАЖБП у детей. На основании данных исследований у взрослых, потеря веса более чем на 5% приводит к значительным улучшениям гистологической картины печени. А в исследовании с участием детей в возрасте 5–19 лет выявлено, что средняя потеря веса около 5 кг приводит к улучшению сывороточных показателей АЛТ и АСТ у большинства детей с НАЖБП [62]. Вопрос о выборе подходящей диеты до сих пор является дискуссионным. В педиатрической практике не было исследований, показывающих эффективность различных диет при НАЖБП. Но поскольку известно, что диета с включением продуктов с низким гликемическим индексом более способствует снижению веса у тучных подростков и взрослых, то преимущество отдают именно ей в выборе диеты при НАЖБП [63]. Рекомендации по коррекции избыточного веса также должны включать регулярные занятия физическими упражнениями [64]. Огромную роль имеет готовность всей семьи принять диетические рекомендации и уделять большее внимание физической активности во время семейного отдыха.

Единственным препаратом для коррекции периферической и печеночной инсулинорезистентности, применяемым у детей с НАЖБП, является метформин. Метформин улучшает чувствительность клеток к инсулину через воздействие на ген LKB1, который активирует АТФ-зависимую протеинкиназу и тем самым снижает глюконеогенез в печени. В исследованиях с участием взрослых пациентов с НАСГ выявленный терапевтический эффект метформина связывают со способностью метформина положительно влиять на процесс снижения веса [65].

Метформин признан безопасным и эффективным препаратом в лечении сахарного диабета второго типа у детей начиная с 10-летнего возраста. Пилотное исследование показало, что применение метформина в педиатрической практике для лечения НАСГ (500 мг дважды в день) в течение 6 месяцев привело к улучшению уровня сывороточной АЛТ и уменьшению стеатоза печени [66].

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 [67]. Но наиболее часто в педиатрической практике терапии НАЖБП применяется альфа-липовая кислота, обладающая выраженным антиоксидантным действием. Альфа-липовая кислота дезактивирует свободные радикалы и нормализует функцию глутатионовой системы, улучшает энергообеспечение клеток, в том числе гепатоцитов, путем активного участия в процессах окисления жирных кислот в митохондриях. Также данный препарат участвует в регулировании липидного и углеводного обменов, снижая синтез холестерина и высвобождение жирных кислот из жировой ткани [68]. Альфа-липоевую кислоту рекомендуется принимать детям с 6 лет по 12–24 мг 2–3 раза в сутки курсами по 20–30 дней.

В комплексной терапии НАЖБП используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [25]. 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, отметилась улучшение гистологической картины НАЖБП, в основном за счет регресса стеатоза [69].

На сегодняшний день, несмотря на ряд достижений в области изучения НАЖБП у детей, недостаточно данных по эпидемиологии, этиологии, патогенезу и диагностике. К тому же необходимо дальнейшее уточнение положительного влияния на гистологические характеристики НАЖБП перечисленных выше препаратов, применение которых для лечения НАЖБП на современном этапе патогенетически оправдано.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Matthiessen J.* Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Denmark / J. Matthiessen, M. Velsing Groth, S. Fagt et al. // *Scand. J. Public Health.* — 2008. — Vol. 36. — P. 153–160.
2. *Ji C. Y.* The prevalence of childhood overweight/obesity and the epidemic changes in 1985–2000 for Chinese school-age children and adolescents / C. Y. Ji // *Obes. Rev.* — 2008. — Suppl. 1. — P. 78–81.
3. *Kinugasa A.* Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children / A. Kinugasa, K. Tsunamoto, N. Furukawa et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1984. — Vol. 3. — P. 408–414.
4. *Rashid M.* Nonalcoholic steatohepatitis in children / M. Rashid, E. A. Roberts // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30. — P. 48–53.

5. Nadeau K. Case report: nonalcoholic steatohepatitis in a teenage girl with type 2 diabetes / K. Nadeau, G. Klingensmith, R. J. Sokol // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2003. — Vol. 15. — P. 127–131.
6. Rashid M. Nonalcoholic steatohepatitis in children / M. Rashid, E. A. Roberts // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30. — P. 48–53.
7. Ожирение. Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко — М.: Мед. информатизация, 2006. — 456 с.
8. Lavine J.E. Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 549–558.
9. McCullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease / A.J. McCullough // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 521–533.
10. Adams L.A. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 1129–1133.
11. Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome / G. Marchesini, R. Marzocchi, F. Agostini, E. Bugianesi // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 421–427.
12. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome / B.A. Neuschwander-Tetri // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 330. — P. 326–335.
13. Silverman J.F. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations / J.F. Silverman, W.J. Porjes, J.F. Caro // *Pathol. Annu.* — 1989. — Vol. 24. — P. 275–302.
14. Strauss R.S. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents / R.S. Strauss, S.E. Barlow, W.H. Dietz // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 727–733.
15. Park H.S. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents / H.S. Park, J.H. Han, K.M. Choi, S.M. Kim // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 82. — P. 1046–1051.
16. Tominaga K. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey / K. Tominaga, J.H. Kurata, Y.K. Chen et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 2002–2009.
17. Schwimmer J.B. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents / J.B. Schwimmer, N. McGreal, R. Deutsch et al. // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. e561–e565.
18. Wanless I.R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors / I.R. Wanless, J.S. Lentz // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 12. — P. 1106–1110.
19. Schwimmer J.B. Prevalence of fatty liver in children and adolescents / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, T. Kahen. et al. // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118. — P. 1388–1393.
20. Angulo P. Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1221–1231.
21. Marchesini G. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance / G. Marchesini, M. Brizi, A.M. Morselli-Labate et al. // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107. — P. 450–455.
22. Lavine J.E. Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 8. — P. 549–558.
23. Marchesini G. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome / G. Marchesini, E. Bugianesi, G. Forlani et al. // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 917–923.
24. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберг. — М.: Медпресс, 2007. — 224 с.
25. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
26. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // *Фарматека.* — 2003. — № 10. — С. 31–39.
27. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? / C.P. Day, O.F. James // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 114. — P. 842–845.
28. Browning J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J.D. Browning, J.D. Horton // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 147–152.
29. Sanyal A.J. Mechanisms of disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / A.J. Sanyal // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 46–53.
30. Malhi H. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease / H. Malhi, G.J. Gores // *Semin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 28. — P. 360–369.
31. Duvnjak M. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease / M. Duvnjak, I. Lerotic, N. Barsic et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13 (34). — P. 4539–4550.
32. Arkan M.C. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance / M.C. Arkan, A.L. Hevener, F.R. Greten et al. // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 191–198.
33. Roberts E.A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? / E.A. Roberts // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1133–1142.
34. Potau N. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity / N. Potau, L. Ibanez, S. Rique, A. Carrascosa // *Horm. Res.* — 1997. — Vol. 48. — P. 219–226.
35. Moran A. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females / A. Moran, D.R. Jacobs Jr., J. Steinberger et al. // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 2361–2368.
36. Lobanova Y.S. NF-kappaB suppression provokes the sensitization of hormone-resistant breast cancer cells to estrogen apoptosis / Y.S. Lobanova, A.M. Scherbakov, V.A. Shatskaya et al. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2009. — Vol. 324. — P. 65–71.
37. Xu J.W. Effects of estradiol on liver estrogen receptor-alpha and its mRNA expression in hepatic fibrosis in rats / J.W. Xu, J. Gong, X.M. Chang et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — P. 250–254.
38. Shimizu I. Estrogen receptor levels and lipid peroxidation in hepatocellular carcinoma with hepatitis C virus infection / I. Shimizu, H. Inoue, M. Yano et al. // *Liver.* — 2001. — Vol. 21. — P. 342–349.
39. Abplanalp W. Uptake and protection against oxidative stress by estrogen esters in THP-1 human macrophage cell lines / W. Abplanalp, M.T. Ravi Subbiah // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2001. — Vol. 51. — P. 81–84.
40. Hewitt K.N. Estrogen replacement reverses the hepatic steatosis phenotype in the male aromatase knockout mouse / K.N. Hewitt, K. Pratis, M.E. Jones, E.R. Simpson // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 1842–1848.
41. Petersen K.F. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men / K.F. Petersen, S. Dufour, J. Feng et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103. — P. 18273–18277.
42. Romeo S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing et al. // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 1461–1465.
43. Schwimmer J.B. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, M.A. Celedon, J.E. Lavine et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 1585–1592.
44. Loomba R. Parental obesity and offspring serum alanine and aspartate aminotransferase levels: the Framingham heart study / R. Loomba, S.J. Hwang, C.J. O'Donnell et al. // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 953–959.
45. Schwimmer J.B. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, C. Behling, R. Newbury et al. // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 641–649.
46. Kleiner D.E. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta et al. // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41. — P. 1313–1321.
47. Manco M. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Manco, M. Marcellini, G. Giannone, V. Nobili // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 954–960.
48. Kugelmas M. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E / M. Kugelmas, D.B. Hill, B. Vivian et al. // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 413–419.
49. Chalasani N. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis / N. Chalasani, M.A. Deeg, D.W. Crabb // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1497–1502.
50. Vos M.B. Cytokeratin 18, a marker of cell death, is increased in children with suspected nonalcoholic fatty liver disease / M.B. Vos, S. Barve, S. Joshi-Barve et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — Vol. 47. — P. 481–485.
51. Wieckowska A. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future / A. Wieckowska, A.J. McCullough, A.E. Feldstein // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 582–589.
52. Nobili V. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, J. Parkes, G. Bottazzo et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 160–167.
53. Reinehr T. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss / T. Reinehr, C.L. Roth // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4479–4485.
54. Schwimmer J.B. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J.B. Schwimmer, R. Deutsch, J.B. Rauch et al. // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 500–505.
55. Baldrige A.D. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study / A.D. Baldrige, A.R., Perez-Atayde F. Graeme-Cook et al. // *J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 127. — P. 700–704.
56. Manton N.D. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents / N.D. Manton, J. Lipsett, D.J. Moore et al. // *Med. J. Aust.* — 2000. — Vol. 173. — P. 476–479.

57. *Sundaram S. S.* The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children / S. S. Sundaram, P. Zeitler, K. Nadeau et al. // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 529–535.
58. *Fishbein M. H.* Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis / M. H. Fishbein, K. G. Gardner, C. J. Potter et al. // *Magn. Reson. Imaging.* — 1997. — Vol. 15. — P. 287–293.
59. *Fishbein M. H.* Rapid MRI using a modified Dixon technique: a non-invasive and effective method for detection and monitoring of fatty metamorphosis of the liver / M. H. Fishbein, W. R. Stevens // *Pediatr. Radiol.* — 2001. — Vol. 31. — P. 806–809.
60. *Nobili V.* Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis / V. Nobili, F. Vizzutti, U. Arena et al. // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 442–448.
61. *Petersen K. F.* Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes / K. F. Petersen, S. Dufour, D. Befroy et al. // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 603–608.
62. *Nobili V.* Case management in children affected by non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili, M. Manco, M. Raponi, M. Marcellini // *J. Paediatr. Child Health.* — 2007. — Vol. 43. — P. 414.
63. *Ebbeling C. B.* Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial / C. B. Ebbeling, M. M. Leidig, H. A. Feldman et al. // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 2092–2102.
64. *Barlow S. E.* Management of child and adolescent obesity: summary and recommendations based on reports from pediatricians, pediatric nurse practitioners, and registered dietitians / S. E. Barlow, W. H. Dietz // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 110. — P. 236–238.
65. *Loomba R.* Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / R. Loomba, G. Lutchman, D. E. Kleiner et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, № 2. — P. 172–182. Epub 2008.
66. *Schwimmer J. B.* A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis / J. B. Schwimmer, M. S. Middleton, R. Deutsch, J. E. Lavine // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 871–879.
67. *Lavine J. E.* Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study / J. E. Lavine // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — P. 734–738.
68. *Маев И. В.* Роль тиоктовой (α -липоевой) кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев // *Гастроэнтерология, приложение Consilium medicum.* — 2011. — № 2. — С. 82–84.
69. *Dufour J. F.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis / J. F. Dufour, C. M. Oneta, J. J. Gonvers et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1537–1543.

