

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-51-61

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром в детском возрасте

Власов Н. Н., Корниенко Е. А.

ФБГОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская 2)

Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in childhood

N. N. Vlasov, E. A. Kornienko

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (194100 St. Petersburg, st. Litovskaj 2)

Для цитирования: Власов Н. Н., Корниенко Е. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 51–61. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-51-61

For citation: Vlasov N. N., Kornienko E. A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in childhood. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 51–61. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-51-61

Власов Николай Николаевич, к.м.н., доцент кафедры детских болезней.

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней.

Nikolai N. Vlasov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases

Elena A. Kornienko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Children's Diseases

✉ **Corresponding author:**

Власов Николай Николаевич

Nikolai N. Vlasov.

Vlassovnik12@yahoo.com

Резюме

Имеются многочисленные факты, что в основе развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) лежит инсулин резистентность, гиперинсулинемия и ожирение. Болезнь теперь рассматривают как печеночный компонент метаболического синдрома (МС).

64 ребёнка с НАЖБП были оценены на стигмы метаболического синдрома. Также был сделан анализ о состоянии проблемы по данным литературы относительно общих звеньев патогенеза этих состояний, методов диагностики и лечения НАЖБП.

Все составляющие МС с разной частотой наблюдаются у больных с НАЖБ. Это заболевание вместе с сахарным диабетом 2 типа становится очень распространенными заболеваниями и в детском возрасте. Заболеваемость НАЖБП у детей постоянно растет, она стала встречаться у младенцев, возможен исход в цирроз печени в пределах детского возраста, хотя прогноз при НАЖБП остается точно неопределенным. Снижение веса при назначении диеты с низким гликемическим индексом, регулярные физические упражнения и другие изменения образа жизни являются основой лечения НАЖБП, но пока не слишком эффективным по разным причинам. В этих условиях необходимо повысить роль первичной профилактики МС и НАЖБП.

Ключевые слова: дети, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, ожирение и метаболический синдром

Summary

There is ample evidence that insulin resistance, hyperinsulinemia, and obesity are at the heart of the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The disease is now considered as the hepatic component of metabolic syndrome (MS).

64 children with NAFLD were assessed for metabolic syndrome stigma. An analysis was also made on the state of the problem according to the literature on the general links of the pathogenesis of these conditions, methods of diagnosis and treatment of NAFLD.

All components of MS are observed with different frequencies in patients with NAFLD. This disease, together with type 2 diabetes mellitus, becomes very common diseases in childhood. The incidence of NAFLD in children is constantly growing, it has begun to occur in infants, an outcome in cirrhosis of the liver is possible within childhood, although the prognosis for NAFLD remains definitely uncertain. Weight loss with a low glycemic index diet, regular exercise, and other lifestyle changes are the mainstay of NAFLD treatment, but not yet very effective for various reasons. In these conditions, it is necessary to increase the role of primary prevention of MS and NAFLD.

Keywords: children, nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, obesity, metabolic syndrome

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время считается наиболее распространенной причиной хронического заболевания этого органа как у взрослых, так и у детей [1, 2, 3]. Рост заболеваемости НАЖБП, первоначально наблюдавшийся в развитых странах совпал и тесно коррелировал с распространением возрастающего числа случаев ожирения и метаболического синдрома. Факторами риска рассматривались малоподвижный образ жизни и неправильное питание. Однако, глобализация в странах Азии, Южной Америки и на Ближнем Востоке привели в настоящее время к распространению среди населения этих стран «западных» диетических привычек и к мало энергетически затратному образу жизни. За последнее десятилетие и в этих странах также наблюдается увеличение распространенности избыточного веса и ожирения, а параллельно отмечен рост заболеваемости НАЖБП. Именно ожирение относят к одному из основных факторов риска возникновения этого заболевания [4]. НАЖБП может привести к прогрессирующему фиброзу и терминальной стадии заболевания печени – циррозу. За последнее десятилетие эта болезнь стала одним из главных показаний для трансплантации печени у взрослых в США [5]. Однако к настоящему времени, по данным ВОЗ, выявлено 82 фактора окружающей среды и образа жизни, способствующие развитию ожирения. В зависимости от присутствия и персистенции этих факторов риска на любой стадии ожирения определяется дальнейшая скорость его прогрессирования и тяжесть осложнений [6].

В тоже время, у детей различные состояния могут привести к ожирению печени, определяемому как стеатоз, когда при гистологическом исследовании наблюдается в >5% гепатоцитов накопление капель жира. НАЖБП преимущественно ассоциируется не только с избыточным весом и ожирением (в особенности с центральным ожирением) при отсутствии значительного потребления алкоголя, но может быть обнаружена у худых людей, но обычно также имеющих выраженное висцеральное ожирение или при синдроме инсулинорезистентности (ИР). У взрослых, алкогольная болезнь печени является другой частой причиной стеатоза. Хотя алкогольная болезнь печени иногда наблюдается у подростков, для детей младших возрастов – это редкость. У детей дополнительно ряд лекарственных препаратов (например, метотрексат), а также группа генетических и метаболических

заболеваний может привести к состоянию, напоминающему НАЖБП. [7, 8].

Несмотря на понимание в общественном сознании и врачебном сообществе об опасности избыточного веса/ожирения и связанных с ними осложнениями, НАЖБП, как представляется, плохо диагностируется в рамках медицинского обслуживания населения. Во многом это связано и с тем, что пока не выработаны единые подходы к определению этого состояния. Некоторые авторы обращают внимание только на отдельные формы течения НАЖБ (например, неалкогольный стеатогепатит), нет репрезентативных данных проспективных клинических наблюдений, дискутируются методы диагностики. До сих пор единственным общепризнанным диагностическим методом НАЖБП является биопсия с последующим гистологическим исследованием ткани печени. Но это исследование по понятным причинам не может быть широко использовано, например, в рамках массовой диспансеризации.

С 2011 года на базе поликлинического отделения детской клинической больницы № 5 им. Н. Ф. Филатова (ДКБ № 5), а затем и поликлинического отделения детской больницы № 2 Святой Марии Магдалины и её гастроэнтерологического отделения нами осуществляется городской приём детей с заболеваниями печени и дальнейшее наблюдение детей с хроническими инфекционными и неинфекционными заболеваниями печени (Центр). Ежегодно первичное обследование проходит до 450 пациентов. Наш опыт о структуре заболеваний, связанных со стеатозом представлен в таблице 1.

Анализ обращаемости на примере 2018 года показывает, что из 431 первично направленных в Центр больные с заболеваниями печени составили 49,4% (213 чел.). Остальные дети распределились по следующим группам: очаговые образования печени – 20 детей, портальная гипертензия (при мальформации воротной вены или идиопатическая) – 4 человека, заболевания или аномалии развития желчевыводящих путей – 52, другие заболевания желудочно-кишечного тракта – 34, другие заболевания или состояния – 90 (включая 55 детей с неонатальной неконъюгированной желтухой) и обследованных на заболевания печени, когда патологии печени и значимых других заболеваний не было обнаружено – 18.

На рисунке 1 отражено распределение заболеваний печени среди детей, обследованных в Центре, из которого следует, что, хотя НАЖБП уступает

Таблица 1.

Причины жировой дистрофии печени по данным детского городского гепатологического центра к концу 2018 г.

Table 1.

Causes of fatty liver disease according to the Children's City Hepatology Center by the end of 2018.

- НАЖБ; НАЖБП + Вирусный гепатит С.
- Синдром гиперкортицизма при лечении аутоиммунных заболеваниях печени кортикостероидами;
- Последствия химиотерапии;
- Болезнь Вильсона;
- Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина;
- Сахарный диабет;
- Синдром Шерисhevского – Тернера;
- Синдром короткой кишки;
- Синдром поликистоза яичников;
- Синдром Швахмана – Даймонда;
- Липодистрофия.

- NFFLD; NAFLD + Viral Hepatitis C.
- Syndrome of hypercortisolism in the treatment of autoimmune liver diseases with corticosteroids;
- Consequences of chemotherapy;
- Wilson's disease;
- Lysosomal acid lipase deficiency: disease of accumulation of cholesterol esters;
- Diabetes mellitus;
- Sherishevsky-Turner syndrome;
- Short bowel syndrome;
- Polycystic ovary syndrome;
- Schwachman-Diamond syndrome;
- Lipodystrophy.

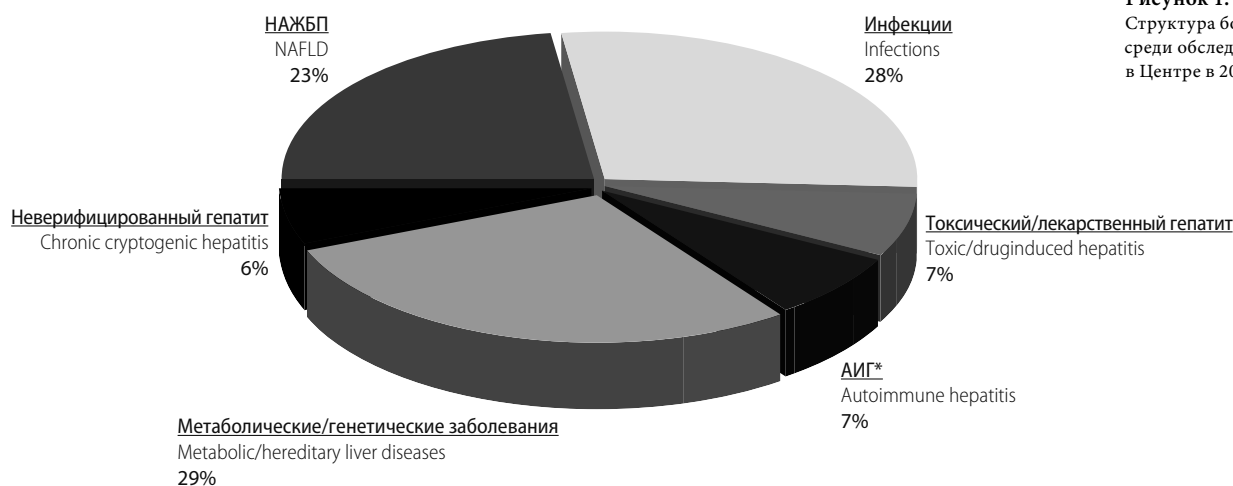


Рисунок 1.
Структура болезней печени среди обследованных детей в Центре в 2018 г.

инфекционным поражениям печени и группе метаболических/генетических болезней (из них 46 с синдромом Жильбера), но обе эти группы сборные. Как самостоятельная нозологическая форма НАЖБП была самой частой причиной хронического поражения печени.

Последние несколько лет мы проводили широкое скрининговое обследование детей со стеатозом печени на активность лизосомной кислой липазы, которая резко снижена при болезни накопления эфиров холестерина. Таким образом, в группе наблюдения оказалось 64 ребенка с диагнозом НАЖБП. Интересно, что почти у всех детей с НАЖБП активность лизосомной кислой липазы, из-за которой также возникает стеатоз, была в норме. Только в 1 случае имелось снижение её активности, но недостаточное для подозрения диагноза этой болезни накопления, при которой диагностическое значение имеет сохраненная активность не более 15% от нормы. В нашем наблюдении снижение составило 96% к нижней границы нормы.

Нами было проанализированы некоторые клинические и лабораторные данные у детей из этой группы, возраст которых составил от 8 до 18 лет. Их обследование проведено в рамках, соответствующих возможностям обязательного медицинского страхования. Больные были собраны методом сплошной выборки.

Среди больных отмечено два возрастных пика: от 9 до 11 лет и от 15 до 17 лет. Первый пик соотносится с данными литературы, которые указывают на типичный возраст для начала проявлений НАЖБП, начиная с 10 лет. Второй пик не следует рассматривать как особенности течения болезни у этих детей. По данным анамнеза признаки ожирения и печёночной дисфункции у них имелись давно, но только ко времени первичного обращения их целенаправленно обследовали в отношении состояния печени. Это отмечают и другие исследователи, в Европе и США лишь небольшая часть детей с избыточным весом и НАЖБП находят в постоянном контакте с педиатром, детским гастроэнтерологом или диетологом (9).

В наших наблюдениях, также как сообщают и другие авторы, преобладали мальчики, которых было 47 против 17 девочек (почти 3:1). Все больные были направлены из-за повышенного уровня печёночных аминотрансфераз в крови или из-за патологических изменений при УЗИ печени (увеличение, диффузные изменения эхогенности, стеатоз печени).

54 больных (84,4%) были с индексом массы тела (ИМТ) >95 перцентилей, 7 – с ИМТ в интервале 85–94 перцентилей и 1 – с сахарным диабетом 1 типа. Такое изменение ИМТ рассматривается как фактор риска для НАЖБП у детей (10).

К другим проявлениям метаболического синдрома относят ИР, *Acanthosis nigricans*, артериальную гипертензию, дислипидемию и некоторые другие симптомы [11].

Выборочное обследование на ИР было проведено у 21 ребенка. Для этого использовался метод определения индекса НОМА-ИР [Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance]. Диапазон индекса составил 1,7–6,7. Значение индекса НОМА-ИР, указывающий на её наличие имелся у 9 из 21 (42,9%).

Ранним и важным признаком для диагностики гиперинсулинемии и/или ИР по любой причине при детской НАЖБП является обнаружение *acanthosis nigricans* на коже. Считается, что эта пигментация грязно-темного цвета, обычно заметная на шее, в подмышечных впадинах, вокруг локтевых суставов и суставов фаланг кистей, связана с гиперинсулинемией и обусловлена гиперплазией пигментных клеток кожи. Эти пигментные клетки имеют рецепторы для инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (12). Предлагается оценивать симптом от 1 до 4 (8). В нашем наблюдении 23 (35,9%) из 64 больных имели *acanthosis nigricans*, главным образом на коже локтей, вокруг суставов фаланг пальцев кистей, реже на шее.

Пятерым детям (7,8%) ранее была диагностирована первичная артериальная гипертензия.

У 36 больных при пальпации или по данным УЗИ брюшной полости имелась увеличенная печень и у одного из них увеличенная селезёнка.

Аминотрансферазы, аланинаминотрансфераза (АЛТ) во всех случаях выше, чем аспартатаминотрансфераза (АСТ), были изменены у 29 больных, что составило 45,3%. Обычно их уровень превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза, но не более чем в 3 раза. Дополнительно у 8 больных из тех, у кого были повышены трансаминазы, отмечалось умеренное повышение гамма-глутамилтрансаминазы и/или щелочной фосфатазы.

При определении липидов крови у 26 (40,6%) детей установлена гиперхолестеринемия, 35 (54,7%) детей имели повышенный уровень триглицеридов.

У 37 детей картина изменений при УЗИ имела признаки, характерные для хронического заболевания печени, у 6 – билиарный сладж.

Тесты на болезнь Вильсона, альфа-1-антитрипсиновую недостаточность и хронические вирусные гепатиты В и С были отрицательными у всех обследованных детей.

Важно заметить, что у всех детей определялось не менее 2 критериев, определяющих диагноз метаболического синдрома. Но имеют ли дети с НАЖБП собственно «метаболический синдром» является трудным вопросом из-за отсутствия общепризнанных критериев этого состояния в детском возрасте (8).

Патогенез НАЖБП является сложным, отчасти не проясненным, и, возможно, ожирение печени гетерогенное заболевание. ИР/сахарный диабет 2 типа (СД2т) и гиперинсулинемия из-за резистентности считаются важными составляющими патологического механизма при этом заболевании (8).

Многие авторы НАЖБП рассматривают как печеночный компонент метаболического синдрома. Измененная передача сигналов инсулина приводит к нарушению метаболизма липидов. Однако, при НАЖБП имеются особенности, которые отличают её от патогенеза метаболического синдрома. Несмотря на значительный прогресс в понимании патологических механизмов при НАЖБП принципиальной основой остаётся первоначальная концепция «двух ударов» (теперь «множества ударов»). Ткань печени обычно менее резистентна к инсулину, чем мышцы и жировая ткань, поэтому в ней более нарушается процесс утилизации липидов, чем сказывается влияние нарушения метаболизма глюкозы. Однако ИР приводит к мобилизации свободных жирных кислот (СЖК) из других тканей организма и их накоплению в печеночных клетках. Таким образом, ответ печени на инсулин, по-видимому, в большей степени нарушен в отношении обработки липидов, а гиперинсулинемия способствуя сохранению липидов, создает условия для стеатоза печени [3].

Избыток СЖК вызывает митохондриальное и пероксисомальное окисление, при этих процессах повышено образуются активные формы кислорода (ROS). В нормальных условиях внутриклеточные антиоксидантная и прооксидантная системы находятся в динамическом равновесии; нарушение этого баланса приводит к изменениям окислительно-восстановительного равновесия в клетках, стимулируя апоптоз и выработку коллагена. Избыточное накопление жира в печени вызывает липотоксичность в виде местной

некрозо-воспалительной реакции, из-за чего повреждаются клеточные мембраны и ДНК [3, 13, 14, 15, 16]. Стеатоз превращается в стеатогепатит.

К другим факторам, ведущим к прогрессирующему неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) предположительно относят митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс с образованием избытка свободных радикалов, перегрузку железом, возросшую экспрессию фактора некроза опухоли – альфа (ФНО) («2-й удар») [17, 18, 19]. Тяжелое течение находят в особенности тогда, когда наступает дополнительное повреждение печени, например, как при инфекции вирусом гепатита С или у детей и подростков после химиотерапии.

Гиперинсулинемия влияет на другие пути, как на супрессоры сигнальных путей, активируемых цитокинами (SOCS) при которых возрастает резистентность печени к инсулину [20] и активность стерол-реагирующий-элемент связывающего белка – 1с (SREBP-1с) [21, 22], регулирующего синтез триглицеридов и жировой обмен. Последние исследования показывают, что подобные механизмы работают и у детей с НАЖБП [8].

Для диагностики ИР у детей используют прямое измерение инсулина в крови и проверенные маркеры ИР, чаще всего показатель гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (НОМА-ИР). Этот тест демонстрирует, что большинство детей с НАЖБП имеют гиперинсулинемию и ИР [23, 24, 25].

Важно отметить, что период полового созревания у подростков связан с развитием умеренной физиологической резистентности к инсулину. Снижение чувствительности к инсулину составляет 25–35%, что обычно компенсируется за счет увеличения секреции инсулина. Это снижение чувствительности происходит в начале полового созревания и восстанавливается на V стадии по шкале Таннера [26, 27, 28]. По этой причине точкой отсечки индекса НОМА-ИР являются значения выше, чем это считается у взрослых. По результатам проведенного исследования рекомендуется судить о наличии ИР у детей, когда индекс превышает 3,16 [29, 30].

При ретроспективной оценке детей с подтвержденной НАЖБП при биопсии из США, гиперинсулинемия натощак присутствовала у 75% субъектов. По данным этих авторов ИР имела даже прогностическое значение в отношении стеатоза, стеатогепатита, включая гепатит с фиброзом. Для этого они определяли НОМА-ИР и количественный индекс контроля чувствительности к инсулину (QUICKI) [31]. Однако, в дальнейшем никто не подтвердил прогностическую ценность, выявленной закономерности этими авторами.

Исследование детей из Японии и США, страдающих ожирением, показало, что ИР и гиперинсулинемия также тесно связанные с повышенным уровнем АЛТ [32, 33].

Исследования китайских и японских детей с ожирением подтвердили его связь ИР, а также эффективность для этого использования НОМА-ИР [34].

Имеется исследование по оценке частоты повышенного уровня аминотрансфераз среди детей, больных сахарным диабетом 2-го типа. В группе

из 115 детей диабетиков уровень АЛТ был повышен в 42% случаев, при этом у более чем трети её уровень превышал 3 верхние границы нормы [35].

Сегодня известно, что жировая ткань является не просто скоплением жира, а проявляет высокую метаболическую активность, особенно жировая ткань живота. Она производит метаболические активные белки, известные как адипокины, разнообразность цитокинов. Некоторые из них (фактор некроза опухоли- α [ФНО], адипонектин и резистин) влияют на действия инсулина. Например, адипонектин препятствует действию инсулина путем модификации функции рецепторов инсулина. Проведенные исследования показали, что ожирение у детей, как и взрослых тесно связано с низкой концентрацией адипонектина в сыворотке крови [36, 37], тяжесть ИР у детей с ожирением также была обратно пропорционально концентрации адипонектина в крови [38, 39].

Резистин также связан с резистентностью к инсулину и ожирением. Однако, полученные данные о его роли при НАЖБП не позволяют сделать заключение о его роли при ожирении у детей (8).

Кроме того, хотя при ожирении для висцерального жира характерна низкая чувствительность к действию инсулина, но повышена чувствительность к липолитическому действию катехоламинов. При данном типе липолиза образуется особенно большое количество СЖК, которые стимулируют аккумуляцию триглицеридов в печени, избыток СЖК также фактор развития атеросклероза.

Белая жировая ткань синтезирует лептин (фактор сытости), который связывается с рецепторами гипоталамуса. Именно он ответственен за аппетит, энергетический обмен, и как следствие недостаток или избыток веса. [40, 41]. Парадоксально, но при НАЖБП имеется резистентность к лептину, с повышенным его уровнем в крови. Лептинорезистентность теперь также считается признаком метаболического синдрома [42].

Ожирение стало серьезной проблемой общественного здравоохранения и тесно связано с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями [43, 44]. Однако, оценки распространенности избыточного веса и ожирения у детей зависят от используемых критериев. Для определения ожирения оценивали вес ребёнка, процент от идеального веса, нормы в зависимости от роста, возраста и пола (ИМТ), когда считается, что ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ представляется как лишний вес у взрослых, а ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ считается ожирением, но это не работает у детей более младшего возраста (моложе 10 лет) [45]. Над этим активно работает международная оперативная группа по ожирению (International Obesity Task Force), которая для определения ИМТ у детей провела мультикультурный анализ, с целью разработки единых международных критериев оценки ИМТ [46]. В литературе также рекомендуется измерение окружности талии, так как именно окружность талии отражает абдоминальное ожирение. Ещё одна простая антропометрическая оценка – это отношение роста и окружности талии у детей 10 лет и старше [47].

По имеющимся оценкам, к 2010 году 200 миллионов детей школьного возраста имели избыточный

вес или ожирение во всем мире, причем распространенность этого заболевания составляла $>20\%$ в европейских государствах и $>30\%$ в регионах Северной Америки (International Association for the Study of Obesity. International Association for the Study of Obesity (2012). Available at: <http://www.iaso.org/iotf/obesitytheglobalepidemic>) и число подростков, страдающих ожирением, продолжает возрастать [48]. Кроме того, избыточный вес и ожирение в детском и подростковом возрасте приводят к ожирению у взрослых и прогрессированию метаболического синдрома [49]. Определение метаболического синдрома широко распространено, но чаще всего это совокупность различных метаболических нарушений, приводящих, к сердечно-сосудистым заболеваниям, абдоминальному ожирению, СД2т и НАЖБП. В дополнении к неправильному питанию, важными факторами, способствующими эпидемии детского ожирения, являются уменьшение физической активности с большим количеством времени, проводимого за просмотром телевизора или работой за компьютером.

Многочисленные исследования НАЖБП у детей убедительно показали связь стеатоза/стеатогепатита с ожирением. В этой целевой группе (среди детей и подростков с ожирением) частота НАЖБП существенно выше и находилась в пределах в многочисленных исследованиях от 10%, но чаще у большей половины до 77% [18, 50, 51], в сравнении с общей детской популяцией с около 3% [26]. Однако, хотя распространенность НАЖБП выше у детей с ожирением по сравнению с детьми, имеющими нормальный вес, не все дети с НАЖБП страдают ожирением [52].

Также была сделана попытка изучить влияние продолжительности ожирения на течение НАЖБП. В небольшой серии из 11 японских детей с ожирением и повышенными трансаминазами, продолжительностью заболевания составила от 2 до 7 лет (в среднем 5 лет), были диагностированы: стеатоз у 5 детей, НАСГ – у 3 из них и НАСГ с заметным фиброзом – у 3 детей, цирроз печени не было ни в одном случае [53]. Авторы не нашли связь между такими параметрами как возраст, сроками начала заболевания и/или продолжительностью ожирения как факторов, способствующих развитию и прогрессированию НАСГ.

Как и у взрослых, распределение жира вполне вероятно более важно, чем общая масса жира при определении предрасположенности к НАЖБП, потому что именно висцеральный жир ассоциируется с резистентностью к инсулину [17, 26, 34, 51, 54, 55]. Распределение жировой ткани у 190 детей с избыточным весом изучалось с помощью МРТ. Однако печёночная доля жира на МРТ имела слабую, но всё-таки корреляцию с висцеральной жировой тканью, и совсем не имелось достоверной связи с ИМТ или выраженностью подкожной жировой клетчатки [17]. В другом исследовании для оценки висцерального ожирения у детей использовали толщину подкожного жира, измеренную с помощью ультразвука, а также соотношение талии и бедер и данные МРТ. Тем не менее, у обследованных детей и подростков, корреляция между антропометрическими измерениями, такими как

соотношение талии и бёдер, окружность талии и толщины абдоминальной жировой ткани, которую измеряли с помощью МРТ, была слабой [57].

Что касается обратной соотношения – распространенности ожирения у больных с НАЖБП, то дети с ожирением и избыточной массой тела составляли от 83 до 98% среди больных с НАЖБП [24, 33, 58, 59]. В одном исследовании было показано, что дети с ожирением или избыточным весом и с НАЖБП имеют вероятность метаболического синдрома по сравнению с детьми только с ожирением или избыточной массой тела (без НАЖБП) как 2,65 к 1 [60].

В понятие метаболического синдрома у взрослых включают дислипидемию: гипертриглицеридемию и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови. Поэтому уровень триглицеридов у детей со стеатозом печени был изучен в нескольких исследованиях [34, 58, 61, 62]. Все авторы выявили у большинства таких детей повышенный уровень триглицеридов, а уровень ЛПВП у тучных подростков с подозрением на стеатоз печени (внутрипеченочное содержание жира 95% по данным магнитно-резонансной спектроскопии, МРС) по сравнению с контрольной группой также значимо снижен [33, 55, 63]. Например, Sathya P. и соавт. обнаружили гипертриглицеридемию у 56% обследованных [64]. С большой вероятностью у детей с НАЖБП существует прямая связь тяжести НАЖБП с увеличением общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов и корреляция между ухудшением атерогенного профиля и подтвержденного гистологически НАСГ [62].

Как полагают, липидемические нарушения основаны на полиморфизме гена адипонутрина/PNPLA3. Вариант потери функции (PNPLA3 rs 738409) предрасполагает к стеатозу за счет уменьшения гидролиза триглицеридов в клетках печени. Была показана корреляция между гистологической тяжестью НАЖБП и более высокой атерогенной липидной картиной, вероятно пациенты с НАСГ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с простым стеатозом [11].

Относительно низкий вес при рождении с последующим быстрым его увеличением в раннем послеродовом периоде причисляют к повышенному риску ожирения в будущем и развитию резистентности к инсулину, что связывают с так называемыми “thrifty genes” [65]. Но, по мнению других авторов, роль массы тела при рождении, а также раннее увеличение веса и практика кормления для последующего развития НАЖБП пока не исследованы [26].

У детей с ожирением и НАЖБП были предприняты попытки определить генетическую основу формирования жировой ткани и роль генетических факторов, обуславливающих ИР. В научной литературе к кандидатам относительно ожирения и ИР у детей назывались полиморфизм Pro12Ala-вариант рецептора-гамма-2, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR- γ 2 Pro12Ala вариант) [66], полиморфизм гена (-675 4G/5G) ингибитора-1 плазминогена активатора (PAI-1) [67] и варибельность

в гене инсулина [68], но генетические исследования пока нуждаются в продолжении.

Современная теория развития НАЖБП у детей предполагает, что неправильное питание, переедание и недостаточная физическая нагрузка приводят к метаболическим нарушениям, которые ведут к гиперинсулинемии и стеатозу печени. В настоящее время, дети, как правило, едят богатые энергией, вкусные, но часто не приносящие насыщение продукты; эти продукты содержат большую долю сахаров (сахарозу и избыток фруктозы) насыщенных жирных кислот и/или транс-жиров, но относительно мало клетчатки.

В последнее время фруктозе уделяется много внимания при исследованиях. Влияние избыточного потребления калорий в целом является основной причиной ожирения. С одной стороны, анализ ИМТ, пола, потребления калорий и возраста пациентов показывает, что увеличение потребления фруктозы связано с более слабым проявлением ожирения печени, с другой стороны при этом отмечаются более продвинутые стадии фиброза [69]. Исследования у детей показали, что мочевая кислота, суррогатный маркер фруктозы, была в значительной степени связана с НАСГ, доказанного при биопсии печени. Само потребление фруктозы, по-видимому, является независимым предиктором более тяжелой формы (НАСГ) при НАЖБП. В этом исследовании другие сахара для подслащивания напитков тоже были связаны с ожирением и метаболическим синдромом, в частности с НАЖБП [70].

В другом небольшом исследовании была показана связь повышенного потребления фруктозы с уровнями окислительного стресса у детей, что по мнению авторов стимулирует переход стеатоза к НАСГ [71].

Таким образом, современный тип диеты часто приводит к гиперинсулинемии, которую обеспечивают экзогенные СЖК, вызывающий в печени накопления жира [72, 73]. Если потребление энергии превышает расход энергии, развивается избыточный вес или даже ожирение. Относительно недавние данные свидетельствуют о том, что отделы в центральной нервной системе, отвечающие за чувство насыщения тоже могут повысить периферическую гиперинсулинемию [74, 75, 76].

Таким образом, комплекс взаимно отягощающих нарушений обмена ведут к формированию НАЖБП, которая отражает собой печеночные проявления такого нарушения метаболизма, при этих нарушениях страдают многие органы и системы. Поэтому важно понимать какие повреждения происходят из-за питания и механизмы этих повреждений печени в рамках НАЖБП.

При диагностике НАЖБП у детей (18 лет и моложе) по рекомендации комитета экспертов Североамериканского общества по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию (NASPGHAN) важно исключить вторичный стеатоз, связанный с генетическими / метаболическими нарушениями, инфекциям, с применением стеатогенных препаратов, с употреблением этанола или в результате неоедания [77].

Так как у большинства детей НАЖБП связана с резистентностью к инсулину, центральным или

генерализованным ожирением и дислипидемией, характеризующейся высоким уровнем триглицеридов и снижением ЛПВП, для обнаружения признаков метаболического синдрома оценивается ИМТ начиная с 9–11 летнего возраста. Ожирение диагностируется, если ИМТ составляет 95 перцентилей и выше. При ИМТ 85 – <94-й перцентилей больной определяется как имеющий избыточным весом. Дополнительными признаками являются висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, преддиабет или сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ во сне и семейный анамнез (метаболический синдром, сахарный диабет у родственников).

На наличие ИР указывают *Acantosis nigricans* на коже, гиперинсулинемия натощак, индекс НОМА IR выше 3,1–3,2.

К лечению больных НАЖБП необходимо привлекать кроме эндокринолога и гастроэнтеролога, диетолога, психотерапевта и врача по лечебной физкультуре.

Терапия направлена на лечение ожирения и резистентности к инсулину, конечными точками которого являются нормализация аминотрансфераз и/или уменьшение выраженности стеатоза при УЗИ.

Основным методом лечения ожирения, единственным показавшим эффект при НАЖБП у детей, является снижение веса. Снижение массы тела приводило к нормализации аминотрансфераз в множестве клинических исследований [78, 79, 80, 81, 82 и др.] и даже к улучшению гистологических данных [24, 83, 84]. Снижение веса должно дополняться увеличением физической активности и изменениями образа жизни. За основу обычно берутся ориентиры для взрослых, у которых потеря веса на 10% исходного веса была связана с 90% разрешением от НАСГ. Исследование, проведенное у детей, также показало, что снижение исходной массы тела на 5–10% может привести к значительному снижению частоты повышенных аминотрансфераз и/или улучшению выраженности стеатоза при УЗИ [85].

Однако, все авторы отмечают, что достижение и сохранение сниженного веса у детей трудное дело, тем более, что диета должна не мешать ребёнку нормально расти. Диета, разработанная для минимизации гиперинсулинемии, оказалась более эффективной, чем низкокалорийная диета [86, 87, 88, 89, 90]. Такую диету легче соблюдать в долгосрочной перспективе, чем низкокалорийную диету. Однако, чтобы достигнуть результата, требуются постоянные контакты с больным, примерно 1 раз в неделю в течение первых 6 месяцев [91].

Регулярные физические упражнения также уменьшают гиперинсулинемию. У мальчиков с ожирением оценивали эффект от аэробных упражнений в сравнении с упражнениями с отягощениями и группой, в которой упражнения не назначались. Результаты показали значительное уменьшение жира в печени по данным МРС при обоих видах тренировок, но упражнения с отягощениями также улучшали чувствительность к инсулину тучных клеток [78]. Также рекомендуется сократить время нахождения у экрана телевизора и работы за компьютером (не более 2 часов в день) [77].

Когда снизить вес не удаётся или снижение массы тела не приводит к улучшению назначается проверенное фармацевтическое лечение, но для НАЖБП у детей выбор остается ограниченным из-за нехватки рандомизированных контролируемых исследований.

Исследования были сосредоточены на метформине [92, 93, 94, 95, 96] и витамине E [92, 97, 98, 99, 100] в качестве перспективных кандидатов в лечении НАЖБП.

В ходе 6 месячного открытого клинического исследования метформина (500 мг x 2 раза в день) у 10 детей, имеющих НАСГ, подтвержденного биопсией, было обнаружено достоверное снижение уровня АЛТ, кроме того, стеатоз, оцененный с помощью МРС, показало уменьшение жира у 90% пациентов [93].

Фундаментальное многоцентровое клиническое испытание метформин или витамина E с изменением образа жизни или витамин E и консультирование по образу жизни были проведены у 173 детей в возрасте от 8 до 17 лет (TONIC) [92]. Устойчивое снижение АЛТ определялась первичной конечной точкой испытания, а улучшение гистологической картины – второй. Хотя характер снижения АЛТ не отличался между препаратом и плацебо, лечение витамином E было связано со статистически значимым улучшением гистологии (уменьшение выраженности баллонной дегенерации) и более частым разрешением НАСГ. Последнее было показано на меньшем подмножестве участников, которые имели подтвержденный биопсией НАСГ. Исследование TONIC также показало, что метформин не отличается от плацебо относительно снижения АЛТ. Также не было значительного снижения НОМА IR индекса. Таким образом, ни один из препаратов не достиг результата, определяемого как значительное или устойчивое снижение АЛТ по сравнению с группой плацебо.

В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании было проведено лечение урсодехолевой кислотой (10,0–12,5 мг/кг/день), в том числе 31 ребенка с НАЖБП, диагностированной при УЗИ. Присоединение этого препарата при снижении веса и соблюдении диеты больными не дало дополнительного эффекта, в качестве монотерапии, урсодехолевая кислота оказалась неэффективна в отношении улучшения биохимических печеночных тестов и данных УЗИ [101].

Докозагексаеновая кислота (ДГК) и рыбий жир были также протестированы для лечения НАЖБП. Небольшое рандомизированное испытание в течение 6 месяцев добавок 250 или 500 мг ДГК по сравнению с плацебо при НАЖБП у детей не обнаружило влияния на уровень АЛТ [102]. Исследование у взрослых показали, что рыбий жир ухудшает НАСГ [103].

Пробиотик с *Lactobacillus GG* и биологическая добавка из смеси кисломолочных и бифидобактерий (VSL#3) проверяли в 2 небольших клинических исследованиях в течение от 2 до 4 месяцев. Однако для оценки результатов использовали только данные АЛТ и УЗИ. Уровень АЛТ в 1 одном из этих исследований значимо снизился, но необходимы дальнейшие испытания [104, 105].

Таким образом, не было показано лекарств или биологических добавок эффективных в лечение НАЖБП у детей, поэтому поиски новых фармакологических средств продолжают. В частности, ренин-ангиотензиновая система участвует в мобилизации воспалительных клеток и фиброгенезе печени путем активации гемопоэтических стволовых клеток. Применение лозартана у взрослых показало улучшение уровней аминотрансфераз и гистологических признаков в небольшой группе взрослых, в настоящее время его эффективность изучается у детей с подтвержденным при биопсии НАСГ, как и ингибиторов ангиотензина, блокаторов рецепторов ангиотензина (ARB), цистеамина [cysteamine], витамина D и холина [106].

Цистеамин является антиоксидантом и противовоспалительным аминотиолом. После положительных данных в лечении детского НАСГ в пилотном исследовании оно было продолжено с использованием битартрата цистеамина (cysteamine bitartrate) [106].

Бариатрическая хирургия все чаще используется для лечения морбидного ожирения у взрослых пациентов и в настоящее время для лечения морбидного ожирения у подростков. Гепатологический комитет Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов утвердили рекомендацию о бариатрической хирургии у подростков с тяжелым ожирением [107]. Хотя нет достаточных данных, чтобы широко рекомендовать бариатрическую хирургию, эту операцию следует рассматривать как терапевтический вариант у некоторых больных с ИМТ >40 кг/м² и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, например, как НАСГ с выраженным фиброзом, или с ИМТ >50 кг/м² и умеренными сопутствующими заболеваниями.

Сегодня в практику внедряется ещё один метод – временное немедикаментозное и нехирургическое лечение патологического ожирения, которое основано на малоинвазивных внутрижелудочных баллонах. Эти воздушные шары в желудке надувают до необходимого объема и оставляют на 3–6 месяцев. Уменьшение объема желудка ведёт

к эффективному уменьшению ИМТ с очень низкой частотой осложнений. Первое испытание у подростков с патологическим ожирением показало положительное действие такого внутрижелудочного баллона на ИМТ, а также на снижение уровней печеночных аминотрансфераз [60].

У большинства детей причиной неалкогольного стеатоза является НАЖБП. Заболевание в виде ожирения печени (стеатоза), по-видимому, доброкачественное состояние. Но все ещё недостаточно сведений об отдаленных исходах этого заболевания и связанных с НАЖБП внепеченочных заболеваниях. Отдельные наблюдения показали, что НАЖБП у детей может быть тяжелой и в целом у детей эта болезнь более тяжелая по сравнению с НАЖБП, выявленной в зрелом возрасте [108]. Некоторые, пока ограниченные данные свидетельствуют о том, что у детей с НАЖБП во взрослом возрасте тяжесть заболевания увеличивается и повышается летальность [109], поэтому экстраполировать данные о естественном развитии НАЖБ у взрослых не следует на детей с аналогичной патологией. Сегодня дети часто имеют раннее начало ожирения, более выраженное ожирение и они чаще подвергались внутриутробно воздействию материнского ожирения и ИР по сравнению с детьми предыдущих десятилетий [110]. По-прежнему, прогноз остаётся неясным, но возможен исход в цирроз печени уже в детском возрасте, как остаётся неопределённым прогноз коморбидных заболеваний при НАЖБП в рамках метаболического синдрома, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. У взрослых НАЖБП может прогрессировать до развития печёночной недостаточности и возникнуть гепатокарцинома. В таких случаях появляется необходимость в пересадке печени, но после трансплантации НАЖБ может рецидивировать.

Так как отдаленные последствия при НАЖБП у детей возможно очень серьезные, а современное лечение малоэффективное, первичная профилактика метаболического синдрома и НАЖБП должна стать приоритетом у детей.

Литература | References

1. Das K., Mukherjee P. S., Ghosh A., et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010, vol. 51, pp. 1595–1602.
2. Бутурова Л. И. «Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения.» // Пособие для врачей. Москва, 2012, 52 с.
Buturova L. I. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, principles of diagnosis, modern treatment options.. A guide for doctors. Moscow, 2012, 52 p.
3. Nobili V., Alkhoury N., Alisi A., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *J. Am. Med. Assoc. Pediatr.* 2015, vol. 169, pp. 170–176.
4. Popkin B. M., Adair L. S., Ng S. W. Global nutrition transition and pandemic of obesity in developing countries. *Nutr. Rev.* 2012, vol. 70, pp. 3–21.
5. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015, vol. 148, pp. 547–555.
6. Stefan N et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013. vol. 1, no. 2, pp. 152–162.
7. Semple R. K., Savage D. B., Cochran E. K. et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr. Rev.* 2011, vol. 32, pp. 498–514.
8. Roberts E. A. Nonalcoholic Steatosis. In book: edited by Deirdre Kelly: Diseases of the liver and biliary system in children – 3rd ed. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, © 2008. Blackwell Publishing, pp. 253–269.

9. Balagopal P., George D., Yarandi H., et al. Reversal of obesity-related hypoadiponectinemia by lifestyle intervention: a controlled, randomized study in obese adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. vol. 90, pp. 6192–6197.
10. Barlow S. E. Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessments, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007, vol. 120(Suppl. 1), pp. S164–S192.
11. Nobili V., Svegliati-Baroni G., Alisi A., et al. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J. Hepatol.* 2013, vol. 58, pp. 1218–1229.
12. Torley D., Munro C. S. Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br. J. Dermatol.* 2002. vol. 147, pp. 1096–1101.
13. de Almeida I. T., Cortez-Pinto H., Figaldo G., et al. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Nutr.* 2002. vol. 21, pp. 219–223.
14. Day C. P.: Pathogenesis of steatohepatitis. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. vol. 16, pp. 663–678.
15. Feldstein A. E., Wernburg N. W., Canbay A., et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004. vol. 40, pp. 185–194.
16. Boden G., She P., Mozzoli M., et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor- κ B pathway in rat liver. *Diabetes.* 2005. vol. 54, pp. 3458–3465.
17. Fishbein M. H., Mogren C., Gleason T, et al. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006. vol. 42, pp. 83–88.
18. Franzese A., Vajro P., Argenziano A., et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig. Dis. Sci.* 1997. vol. 42, pp. 1428–1432.
19. Goran M. I., Gower B. A.: Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001. vol. 50, pp. 2444–2450.
20. Ueki K., Kadowaki T., Kahn C. R. Role of suppressors of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2005. vol. 41, pp. 185–192.
21. Foufelle F., Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem. J.* 2002. vol. 366, pp. 377–391.
22. Horton J. D., Goldstein J. L., Brown M. S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.* 2002. vol. 109, pp. 1125–1131.
23. Pacifico L., Di Renzo L., Anania C., et al. Increased T-helper interferon- γ -secreting cells in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2006. vol. 154, pp. 691–697.
24. Nobili V., Marcellini M., Devito R., et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006. vol. 44, pp. 458–465.
25. Mager D. R., Ling S., Roberts E. A. Anthropometric and metabolic characteristics in children with clinically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Paediatr Child Health.* 2007. vol. 13, pp. 111–117.
26. Patton H. M., Sirlin C., Behling C., et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Critical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006, vol. 43, pp. 413–427.
27. Cook J. S., Hoffman R. P., Stene M. A., et al. Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. vol. 77, pp. 725–730.
28. Roemmich J. N., Clark P. A., Lusk M., et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002. vol. 26, pp. 701–709.
29. Gungor N., Saad R., Janosky J., et al. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2004. vol. 144, pp. 47–55.
30. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005. vol. 115, pp. e500–e503.
31. 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, pp. 500–505.
32. Kawasaki T., Hashimoto N., Kikuchi T., et al. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997. vol. 24, pp. 317–321.
33. Schwimmer J. B., Behling C., Newbury R., et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005. vol. 42, pp. 641–649.
34. Chan D. F., Li A. M., Chu W. C., et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004. vol. 28, pp. 1257–1263.
35. Nadeau K. J., Klingensmith G., Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005. vol. 41, pp. 94–98.
36. Asayama K., Hayashibe H., Dobashi K., et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes. Res.* 2003. vol. 11, pp. 1072–1079.
37. Diamond F. B. Jr., Cuthbertson D., Hanna S., et al. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004. vol. 17, pp. 1069–1075.
38. Weiss R., Dziura J., Burgert T. S., et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2004. vol. 350, pp. 2362–2374.
39. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S. A.: Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care.* 2004. vol. 27, pp. 547–552.
40. Uygun A., Kadayifci A., Yesilova Z., et al. Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. vol. 95, pp. 3584–3589.
41. Wang J., Obici S., Morgan K., et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001. vol. 50, pp. 2786–2791.
42. Kennedy A., Gettys T. W., Watson P, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. vol. 82, pp. 1293–1300.
43. McMullen S.: Childhood obesity: the impact on long-term risk of metabolic and CVD is not necessarily inevitable. *Proc. Nutr. Soc.* 2014. vol. 73, pp. 389–396.

44. Lakshman R, Elks CE, Ong KK. Childhood obesity. *Circulation* 2012. vol. 126, pp. 1770–1779.
45. Kiess W, Reich A, Muller G, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence—diagnosis, treatment and prevention. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001. vol. 25(Suppl 1), pp. S75–S79.
46. Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000. vol. 320, pp. 1240–1243.
47. McCarthy H.D., Ashwell M.: A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message – “keep your waist circumference to less than half your height.” *Int. J. Obes. (Lond)* 2006. vol. 30(no 6), pp. 988–992.
48. Kiess W, Penke M, Sergeev E, et al. Childhood obesity at the crossroads. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015. vol. 28, pp. 481–484.
49. Penke M, Kiess W, de Giorgis T.: Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016. vol. 29(no 12), pp. 1329–1330.
50. Strauss R. S., Barlow S. E., Dietz W. H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J. Pediatr.* 2000. vol. 136, pp. 727–733; 23.
51. Tominaga K, Kurata J. H., Chen Y. K. et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig. Dis. Sci.* 1995. vol. 40, pp. 2002–2009.
52. Schwimmer J. B., Deutsch R., Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388–1393.
53. Noguchi H., Tazawa Y., Nishinomiya F, et al. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr. Jpn.* 1995; 37: 621–625.
54. Guzzaloni G., Grugni G., Minocci A., et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: 772–776.
55. Perseghin G., Bonfanti R., Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2009 January 28; 15(4): 473–477.
56. Fishbein M. H., Mogren C., Gleason T, et al. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 83–88.
57. Goran M. I., Gower B. A. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 149S–156S.
58. Manton N. D., Lipsett J., Moore D. J., et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med. J. Aust.* 2000; 173: 476–479.
59. Rashid M., Roberts E. A. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 48–53.
60. Della Corte C. D., Mosca A., Lucidi V, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in childhood. In book edited by Deirdre Kelly: *Diseases of the liver and biliary system in children*—4rd ed. A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, © 2017 Blackwell Publishing, pp. 227–240.
61. Arslan N., Buyukgebiz B., Ozturk Y, et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk. J. Pediatr.* 2005; 47: 23–27.
62. Nobili V., Alkhoury N., Bartuli A., et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Res.* 2010; 67: 665–670.
63. Papandreou D., Rousso I., Makedou A., et al. Is there any association between high-density lipoprotein, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in obese children? *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009 Jun; 60(4): 312–318.
64. Sathya P., Martin S., Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14: 593–600.
65. Dunger D. B. Obesity and the insulin resistance syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90: 1.
66. Scaglioni S., Verduci E., Salvioni M., et al. ppAR-gamma2 Pro12Ala variant, insulin resistance and plasma long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood obesity. *Pediatr. Res.* 2006; 60: 485–489.
67. Berberoglu M., Evliyaoglu O., Adiyaman P., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (–675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006; 19: 741–748.
68. Heude B., Petry C. J., Pembrey M., et al. The insulin gene variable number of tandem repeat: associations and interactions with childhood body fat mass and insulin secretion in normal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 2770–2775.
69. Abdelmalek M. F., Suzuki A., Guy C., et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961–1971.
70. Welsh J. A., Sharma A., Abramson J. L., et al. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA* 2010; 303: 1490–1497.
71. Kohli R., Bove K. E., Xanthakos S. A. Non-alcoholic fatty liver disease in children. In book: Edited by Suchy F. J., Sokol R. J., Balistreri W. F. *Liver disease in children*. Fourth edition © Cambridge University Press 2014: 631–648.
72. Isganaitis E., Lustig R. H. Fast food, central nervous system insulin resistance, and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2451–2462.
73. Pereira M. A., Kartashov A. I., Ebbeling C. B., et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005; 365: 36–42.
74. Lam T. K., Schwartz G. J., Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 579–584.
75. Lustig R. H. Childhood obesity: behavioral aberration or biochemical drive? Reinterpreting the First Law of Thermodynamics. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006; 2: 447–458.
76. Anthony K., Reed L. J., Dunn J. T., et al. Attenuation of insulin evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes* 2006; 55: 2986–2992.
77. Vos M. D., Abrams S. H., Barlow S. E., et al. 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). *JPGN* 2017; 64: 319–334.
78. Lee S., Bacha F., Hannon T., et al. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on

- abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes* 2012; 61: 2787–2795.
79. Ramon-Krauel M., Salsberg S. L., Ebbeling C. B., et al. A low-glycemic load versus low-fat diet in the treatment of fatty liver in obese children. *Child. Obes.* 2013; 9: 252–260.
 80. Jin R., Welsh J. A., Le N. A., et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients* 2014; 6: 3187–3201.
 81. Campos R. M., De Piano A., Da Silva P. L., et al. The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: effects of long-term interdisciplinary therapy. *Endocrine* 2012; 42: 146–156.
 82. Koot B. G., Van der Baan-Slootweg O. H., Tamminga-Smeulders C. L., et al. Lifestyle intervention for non-alcoholic fatty liver disease: prospective cohort study of its efficacy and factors related to improvement. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 669–674.
 83. DeVore S., Kohli R., Lake K., et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57: 119–123.
 84. Sylvetsky A., Welsh J. A., Walsh S. M., Vos M. B. Action-oriented counseling attains weight stabilization and improves liver enzymes among overweight and obese children and adolescents. *Open J. Pediatr.* 2012; 2: 236–243.
 85. Feldstein A. E., Treeprasertsuk S., Sharatcharoenwitthay A. P., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Hepatology* 2008. vol. 48 (suppl): 335A p.
 86. Ludwig D. S., Majzoub J. A., Al-Zahrani A., et al. High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics* 1999. vol. 103: E26 p.
 87. Spieth L. E., Harnish J. D., Lenders C. M., et al. A low-glycemic index diet in the treatment of pediatric obesity. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000. vol. 154, pp. 947–951.
 88. Ebbeling C. B., Leidig M. M., Feldman H. A., et al. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA* 2007. vol. 297, pp. 2092–2102.
 89. De Ruyter J. C., Olthoff M. R., Seidell J. C., et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N. Engl. J. Med.* 2012. vol. 367, pp. 1397–1406.
 90. Ebbeling C. B., Feldman H. A., Chomitz V. R., et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N. Engl. J. Med.* 2012. vol. 367, pp. 1407–1416.
 91. Force USPST, Barton M. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics* 2010. vol. 125, pp. 361–367.
 92. Lavine J. E., Schwimmer J. B., Van Natta M. L., et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011. vol. 305, pp. 1659–1668.
 93. Schwimmer J. B., Middleton M. S., Deutsch R., et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. vol. 21, pp. 871–879.
 94. Nadeau K. J., Ehlers L. B., Zeitler P. S., et al. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with metformin versus lifestyle intervention in insulin-resistant adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2009. vol. 10, pp. 5–13.
 95. Freemark M. Liver dysfunction in paediatric obesity: a randomized, controlled trial of metformin. *Acta Paediatr.* 2007. vol. 96, pp. 1326–1332.
 96. Nobili V., Manco M., Ciampalini P., et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin. Ther.* 2008. vol. 30, pp. 1168–1176.
 97. Lavine J. E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J. Pediatr.* 2000. vol. 136, pp. 734–738.
 98. Vajro P., Mandato C., Franzese A., et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004. vol. 38, pp. 48–55.
 99. Nobili V., Manco M., Devito R., et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008. vol. 48, pp. 119–128.
 100. Akcam M., Boyaci A., Pirgon O., et al. Therapeutic effect of metformin and vitamin E versus prescriptive diet in obese adolescents with fatty liver. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2011. vol. 81, pp. 398–406.
 101. Vajro P., Franzese A., Valerio G., et al. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J. Pediatr.* 2000. vol. 136, pp. 739–743.
 102. Nobili V., Bedogni G., Alisi A., et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch. Dis. Child.* 2011. vol. 96, pp. 350–353.
 103. Dasarathy S., Dasarathy J., Khiyami A., et al. Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015. vol. 49, pp. 137–144.
 104. Alisi A., Bedogni G., Baviera G., et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. vol. 39, pp. 1276–1285.
 105. Vajro P., Mandato C., Licenziati M. R., et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. vol. 52, pp. 740–743.
 106. Della Corte C., Liccardo D., Ferrari F., et al. Current pharmacotherapy for treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014. vol. 15, pp. 2501–2511.
 107. Nobili V., Vajaro P., Dezsöfi A., et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN* 2015. vol. 60, pp. 550–556.
 108. Holterman A. X., Guzman G., Fantuzzi G., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity* 2013. vol. 21, pp. 591–597.
 109. Feldstein A. E., Charatcharoenwitthaya P., Treeprasertsuk S., et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009. vol. 58: 1538–1544.
 110. Kelly A. S., Barlow S. E., Rao G., et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013. vol. 128, pp. 1689–1712.