



Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени у детей: современный взгляд на патогенез, клинические особенности, методы диагностики и лечения

Комиссарова М.Ю.¹, Мальцев Р.С.², Филин А.М.², Алимов М.М.², Евдокимова Н.В.², Новикова В.П.²

¹ ГБУЗ МО «Детский клинический центр им. Л.М. Рошаля», (г.о. Красногорск, Московская область, Россия)

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет министерства здравоохранения РФ. (Литовская улица, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Для цитирования: Комиссарова М.Ю.,¹ Мальцев Р.С.², Филин А.М.², Алимов М.М.², Евдокимова Н.В.², Новикова В.П. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени у детей: современный взгляд на патогенез, клинические особенности, методы диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 75–85. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-75-85

✉ Для переписки:

Комиссарова

Марина Юрьевна

komissarova_m_u

@mail.ru

Комиссарова Марина Юрьевна, заместитель главного врача по клинко-экспертной работе

Мальцев Роман Сергеевич, студент

Филин Алексей Михайлович, студент

Алимов Мирзонуриддин Мирзоолимович, студент

Евдокимова Нина Викторовна, к.м.н., ассистент кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; заведующая лабораторией Медико- социальных проблем в педиатрии

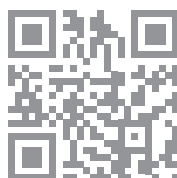
Резюме

Ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. им страдали 890 миллионов людей. Среди них доля детского ожирения составляла 8,24%. За последние 32 года доля детского ожирения выросла на 6% и к 2022 году им страдало 160 млн детей. По динамике распространенности заболевания, ВОЗ предполагает, что на 2035 год количество детей и подростков от 5 до 19 лет, страдающих ожирением или избыточной массой тела, увеличится до 61% у мальчиков и 75% у девочек. По данным ВОЗ на 2022 г. в России частота детского ожирения колеблется от 4,45% до 8,4%. В структуре заболеваемости лица мужского пола преобладают над женским в соотношении 2:1. Одной из наиболее частых коморбидных патологий при ожирении является метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), распространенность которой, на сегодняшний день, оценить не представляется возможным из-за недостаточно точных методов исследования. На данный момент отсутствуют клинические рекомендации, которые бы стандартизировали подход к диагностике и лечению этой коморбидной патологии, а также до сих пор актуален вопрос по поводу терминологии заболевания. Раннее выявление и терапия МАЗБП будут способствовать предупреждению развития необратимых изменений печени.

Ключевые слова. метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, дети, ожирение, воспаление, биопсия печени, средиземноморская диета

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MMMGWD



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-75-85>

Metabolic-associated fatty liver disease in children: a modern view of the pathogenesis, clinical features, methods of diagnosis and treatment

M.Yu. Komissarova¹, R.S. Maltsev², A.M. Filin², M.M. Alimov², N.V. Evdokimova², V.P. Novikova²

¹ Children's Clinical Center named after L.M. Roshal, (Moscow Region, Krasnogorsk Urban District, Russia)

² St. Petersburg State Pediatric University. (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)

For citation: Komissarova M.Yu., Maltsev R.S., Filin A.M., Alimov M.M., Evdokimova N.V., Novikova V.P. Metabolic-associated fatty liver disease in children: a modern view of the pathogenesis, clinical features, methods of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 75–85. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-75-85

✉ *Corresponding author:*

Marina Yu.

Komissarova

komissarova_m_u

@mail.ru

Marina Yu. Komissarova, Deputy Chief Physician for clinical and expert work; ORCID: 0000-0002-1533-4498

Roman S. Maltsev, student; ORCID: 0009-0005-5292-5237

Alexey M. Filin, student; ORCID: 0009-0005-5463-7482

Mirzonuriddin M. Alimov, student; ORCID: 0009-0000-6186-4353

Nina V. Evdokimova, Ph.D. in Medicine, the Assistant at the department of propaedeutics of childhood diseases with a course of general child care; ORCID: 0000-0001-9812-6899

Valeria P. Novikova, Doctor of Medicine, the Professor, the Head of the department of propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general child care, the head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Summary

Background: Obesity is one of the most common diseases in the world. According to the World Health Organization (WHO), 890 million people were suffering from it in 2022. Among them, the proportion of childhood obesity is 8,24%. Over the past 32 years, the proportion of childhood obesity has increased by 6% and 160 million children were suffering from it by 2022. According to the dynamics of the prevalence of the disease, WHO assumes that by 2035 the number of children and adolescents from 5 to 19 years old who are obese or overweight will increase to 61% in boys and 75% in girls. According to WHO data, the incidence of childhood obesity in Russia ranged from 4,45% to 8,4% by 2022. In the structure of morbidity, males predominate over females in the ratio 2:1. One of the most common comorbid pathologies in obesity is metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), the prevalence of which, to date, cannot be estimated due to insufficiently accurate research methods. At the moment, there are no clinical recommendations that would standardize the approach to the diagnosis and treatment of this comorbid pathology, and the question of the terminology of the disease is still relevant. Early detection and therapy of MAFLD will help prevent the development of irreversible liver changes.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, children, obesity, inflammation, liver biopsy, mediterranean diet

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [3]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г. им страдали 890 миллионов людей. Среди них доля детского ожирения составляла 8,24%. За последние 32 года доля детского ожирения выросла на 6% и к 2022 году им страдало 160 млн детей. По динамике распространенности заболевания, ВОЗ предполагает, что на 2035 год количество детей и подростков от 5 до 19 лет, страдающих ожирением или избыточной массой тела, увеличится до 61% у мальчиков и 75% у девочек. По данным ВОЗ на 2022 г. в России

частота детского ожирения колеблется от 4,45% до 8,4% [1, 2]. В структуре заболеваемости лица мужского пола преобладают над женским в соотношении 2:1 [3–6]. Развитию ожирения способствует гиподинамия, неправильное питание, эндокринные расстройства, а также генетические, средовые и психосоциальные факторы [1, 2, 4]. В свою очередь, ожирение является фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) и других заболеваний. Одним из важных осложнений является МАЖБП, ранее называемая неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [10].

НАЖБП и МАЖБП

НАЖБП – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (напр., экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в гепатоцитах. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [8, 9, 11].

В 2020 году международная группа экспертов предложила ввести понятие МАЖБП вместо ранее применяемого НАЖБП у взрослых. В дальнейшем рассматривался вопрос про введения данного термина для детей. Основной целью введения новой терминологии стало отражение связи жировой трансформации печени с системными метаболическими дисфункциями. При постановке диагноза МАЖБП обязательным компонентом является наличие метаболических нарушений в сочетании с характерными морфологическими изменениями печени [8, 9].

Изменение терминологии НАЖБП в МАЖБП вызвано несколькими причинами. Увеличение количества пациентов с МАЖБП напрямую связано с ростом заболеваемости ожирением во всем мире [8, 9, 12, 13]. Изучение данной патологии у детей представляет особый интерес в связи с их большей

продолжительностью жизни и связанного с этим большего риска развития осложнений, что приводит к значительному повышению нагрузки на систему здравоохранения [8, 9, 10, 12].

МАЖБП является полиэтиологичным заболеванием, которое может развиваться вследствие генетической предрасположенности, липотоксичности, измененного микробиома кишечника, диеты с высоким содержанием жиров и фруктозы, недостатка сна и малоподвижного образа жизни. Также к данной патологии приводят некоторые компоненты метаболического синдрома (МС) – нарушение метаболизма глюкозы с инсулинорезистентностью, дислипидемия, артериальная гипертензия, в связи с чем МАЖБП рассматривается как печеночное проявление при МС [13]. Пренатальными факторами, предрасполагающими к заболеванию, являются повышенный индекс массы тела (ИМТ) матери, МС, гестационный сахарный диабет (ГСД) и низкая масса тела ребенка при рождении [14].

В данном литературном обзоре будут представлены патофизиологические механизмы развития МАЖБП у детей, современные диагностические критерии выявления заболевания, а также некоторые терапевтические мишени, снижающие риск развития многочисленных осложнений.

Патофизиологические аспекты развития МАЖБП

В патогенезе МАЖБП играет роль множество факторов, включая ожирение, инсулинорезистентность, воспаление, ось кишечник-печень, окислительный стресс и некоторые другие.

Ожирение

Ожирение – самый сильный фактор риска развития МАЖБП, является хроническим системным воспалительным заболеванием, поражающим несколько органов – поджелудочную железу, мышцы, печень и жировую ткань. Воспаление в жировой ткани приводит к лептинемии, воспалительных цитокинов и снижению адипонектина в крови. Повышение лептина происходит для того, чтобы подавить аппетит и усилить окисление жирных кислот, но у людей с ожирением развивается резистентность к этому гормону из-за чего увеличивается его секреция и, соответственно, провоспалительный эффект [15]. Адипонектин – ключевой фактор для повышения окисления свободных

жирных кислот (СЖК) и уменьшения их притока в печень. Кроме того, он выполняет противовоспалительную и антифиброзную роль в печени, снижая количество провоспалительных цитокинов и активируя пролиферацию звездчатых клеток печени (клеток Купфера). Известно, что звездчатые макрофаги являются ключевыми клетками, участвующими в ликвидации воспаления, поддержании упорядоченности клеточных и неклеточных структур и в метаболическом гомеостазе печени. Следовательно, при недостатке адипонектина происходит угнетение указанных функций, что является одним из ключевых факторов развития МАЖБП [10, 16].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность (ИР) и последующая гиперинсулинемия являются основными последствиями ожирения, которые в значительной степени способствуют развитию МАЖБП. Эти патологические состояния повышают уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). ИР и IGF-1 связываются с рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R), запускают их нисходящие клеточные пути – фосфатидилинозитол-3 киназу (PI3K), протеинкиназу В (АКТ) и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), которые способствуют пролиферации поврежденных клеток печени и ингибированию апоптоза, что в конечном итоге усугубляет течение МАЖБП [17].

Одним из последствий ИР является избыточное накопление липидов в печени, приводящее к несбалансированному энергетическому обмену, усиливающему липотоксичность печени и повышенное высвобождение СЖК с отложением больших количеств триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах, что ускоряет их дегенерацию.

Однако при диагностике МАЖБП у детей следует проявлять особую осторожность при интерпретации наличия ИР, так как она может быть больше связана с половым созреванием, чем с нарушениями в печени (половое созревание часто сопровождается физиологическим нарушением инсулиновых путей, приводящим к накоплению жира для приобретения фенотипа взрослого человека) [10].

Ось кишечник-печень

Кишечный барьер защищает организм от потенциально токсичных метаболитов бактерий и их антигенов. Однако повышенное употребление жиров является одним из мощнейших триггеров, приводящих к нарушению данного барьера и проникновению бактериальных метаболитов (липополисахаридов (ЛПС) и других патоген-ассоциированных молекулярных структур) с кровотоком в печень. Одним из метаболитов

являются липополисахариды, которые активируют толл-подобные рецепторы (TLR) в эндотелиальных и дендритных клетках, что запускает каскад воспалительных реакций и приводит к высвобождению большого количества провоспалительных цитокинов (таких как TNF- α , IL-1 β и IL-6) и хемокинов (CCL2, CXCL2, CXCL10 и CXCL16), опосредующих воспаление и патологическое повреждение печени [18].

Воспаление

Помимо высвобождения медиаторов воспаления вследствие ожирения, ИР и действия бактериальных метаболитов, при МАЖБП активируются клетки Купфера. Они становятся провоспалительными и секретируют цитокины – интерлейкины IL-1 β , -6 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α).

IL-6 в норме выполняет антиапоптотическую функцию и участвует в регенерации печени, однако его гиперсекреция при МАЖБП повышает восприимчивость печени к повреждениям и апоптозу. Также в последнее время появились сообщения

о том, что этот тип интерлейкинов является медиатором фиброгенеза при гепатоцеллюлярной карциноме [19].

TNF- α способствует выработке ферментов липидного обмена, провоспалительных цитокинов и белков, связанных с фиброзом. Он активирует два основных воспалительных пути – JNK-AP-1 (N-концевая киназа-активатор белка-1 Jun) и транскрипционного ядерного фактора – NF- κ B с развитием хронического воспаления [20].

Окислительный стресс

В данном патофизиологическом звене важную роль играют митохондрии. В норме они отвечают за выработку энергии за счет β -окисления жирных кислот и цикла трикарбоновых кислот. Митохондрии пациентов с МАЖБП фрагментированы, в них находится повышенный запас кальция и избыток активных форм кислорода (АФК). Такая дисфункция митохон-

дрий приводит к накоплению свободных жирных кислот в гепатоцитах со снижением передачи сигналов инсулина. Избыток АФК способствует повреждению ДНК и генетическим мутациям, разрушению белков и липидов клеток, изменению или потере функций некоторых ферментов, что в конечном итоге приводит к структурным нарушениям печени [18].

Диагностика МАЖБП

МАЖБП – это термин, который используется для обозначения хронического заболевания печени, связанного с избыточным весом или ожирением, требующий своевременной диагностики и терапии [10]. На ранних этапах специфические признаки, указывающие на наличие у пациента данной патологии, отсутствуют, и, как правило, заболевание выявляется случайно при проведении у пациента ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости или при исследовании биохимических показателей крови, где определяется повышение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП).

При прогрессировании жировой инфильтрации печени начинают проявляться первые клинические

симптомы заболевания – слабость, утомляемость, снижение двигательной активности, пациенты могут испытывать чувство дискомфорта в области правого подреберья. На стадии цирроза печени на первый план выступают его осложнения, которые могут манифестировать в виде различных синдромов, связанных с печеночной недостаточностью и портальной гипертензией [21]. Клинические признаки, указывающие на наличие у детей МАЖБП, появляются поздно уже при значительных изменениях и снижении функции печени, поэтому для ранней диагностики заболевания необходимо определять группу риска по его развитию и проводить скрининговые мероприятия, которые на начальных этапах позволяют обнаружить патологические изменения [3, 21].

Дифференциальная диагностика

Для постановки диагноза МАЖБП необходим один из признаков системных метаболических нарушений (ожирение, СД и предиабет, дислипидемия), а также лабораторно и/или инструментально подтвержденные изменения печени [8, 9]. При необходимости может потребоваться исключение

других причин имитирующих данную патологию, которые протекают под видом хронических заболеваний печени – парентеральные и аутоиммунные гепатиты, наследственные болезни обмена веществ, заболевании желчевыводящих путей и некоторые других [10].

Определение группы риска

Для направления ребенка на дальнейшие диагностические этапы необходимо определить группу риска по развитию данного заболевания. При

первичном осмотре пациента следует обращать внимание на возраст ребенка, половую и этническую принадлежность, антропометрические

характеристики, семейный анамнез, наличие или отсутствие метаболического синдрома и других коморбидных патологий [3, 12, 14, 22, 23]. Согласно многочисленным исследованиям, имеется корреляция между этими характеристиками и наличием МАЖБП, а также его тяжестью, что позволяет прогнозировать появление этого осложнения у детей и взрослых и на ранних этапах проводить его профилактику и лечение [24]. При рассмотрении позиции Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (ESPGHAN) и Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (NASPGHAN) можно выделить следующие факторы риска: мужской пол, этнические факторы, СД и предиабет, обструктивное апноэ во сне, пангипопитуитаризм, ожирение [25, 26].

Несмотря на огромное количество диагностических критериев, ожирение является основным фактором развития МАЖБП у детей [27]. Так, в исследовании Н.С. Chao сообщается, что индекс массы тела положительно коррелирует с тяжестью МАЖБП, однако одного этого антропометрического параметра недостаточно. В выводах автор подчеркивает, что наиболее надежным фактором развития данной патологии будет являться ИМТ, окружность талии, наличие у ребенка висцерального ожирения [24].

При рассмотрении половой принадлежности большинство авторов отмечают преобладание мальчиков над девочками. Однако соотношение в каждом статистическом исследовании различно [12, 28]. Изучение распространенности МАЖБП является трудной задачей в связи с тем, что отсутствуют диагностические исследования, которые

с высокой чувствительностью определяют данное заболевание у детей. Единственный метод, позволяющий поставить точный диагноз, а также определить степень патоморфологических изменений печени – это биопсия, являющаяся «золотым стандартом» в диагностике данного заболевания. Так, по результатам Jeffrey B. Schwimmer et al., которые основываются на проведении гистологического исследования печени у детей, соотношение мальчиков и девочек получилось 2:1 [27, 28]. Это может быть связано с отсутствием у андрогенов гепатопротекторных свойств, а по некоторым данным с их возможным влиянием на прогрессирование заболевания [29].

При анализе возрастной корреляции было замечено, что наибольшая распространенность МАЖБП отмечается с 15 до 19 лет и составляет 17,8%. В дальнейшем уровень распространенности снижался по возрастным группам: от 10 до 14 лет он составил 11,3%, у детей от 5 до 9 лет – 3,3% и 0,7% – от 2 до 4 лет. Также в исследовании отмечается роль этнической принадлежности в развитии данного заболевания – МАЖБП преобладает у латиноамериканских и азиатских рас по сравнению с афроамериканцами. Согласно статистическим исследованиям, прослеживается влияние наследственности в развитии заболевания, поэтому сбор семейного анамнеза является обязательной частью диагностического поиска [27, 28].

Если рассматривать МАЖБП в контексте коморбидной патологии было доказано, что дети, имеющие СД 2 типа, ИР и дислипидемию, имеют высокий риск развития данного заболевания, поэтому этой группе пациентов следует проводить скрининг на наличие данного заболевания [12, 30].

Лабораторная диагностика

После выделения группы риска по развитию МАЖБП пациенты направляются на следующий этап диагностики – лабораторно-инструментальное исследование, которое используется для косвенной оценки стеатоза печени, но его надежность недостаточна для постановки диагноза. Чувствительность и специфичность этих методов до сих пор не определены [27, 31].

Существует множество маркеров, которые отражают морфофункциональное состояние печени. Для скрининга МАЖБП наиболее распространенными являются АЛТ, ГГТП, аспартатаминотрансфераза (АСТ). Часто у детей из группы риска имеются повышенные уровни аминотрансфераз, однако их количество в пределах референсных значений не исключает у ребенка наличие данного заболевания и не отражает степень фиброза печени [10, 12, 27, 31]. Согласно результатам Демяненко А.Н. и др. наиболее значимым ранним маркером жировой инфильтрации печени является подсчет коэффициента де Ритиса: при соотношении $АЛТ/АСТ > 1$ риск возникновения у ребенка МАЖБП увеличивается в 9 раз [32]. Несмотря на низкую диагностическую ценность, определение аминотрансфераз сыворотки крови является удобным исследованием, вследствие чего метод широко применяют при скрининге жировой инфильтрации печени [33].

Поскольку на сегодняшний день МАЖБП рассматривается как компонент метаболического синдрома, пациентам также необходима оценка липидного профиля и уровня глюкозы крови [34].

В настоящее время активно ведется поиск новых неинвазивных биомаркеров фиброза печени. Так, в исследовании Dulshan Jayasekera and Phillipp Hartmann проведен обзор некоторых из них с указанием чувствительности и специфичности. Для оценки воспалительной реакции печени изучается роль таких цитокинов, как интерлейкины IL-1 β , -6, -17, резистин, ретинол-связывающего белка 4 (RBP4) и др., концентрация которых повышается у детей со стеатогепатитом. Из серологических маркеров фиброза рассматриваются гиалуроновая кислота (НА), N-концевой пропептид коллагена III (PIIINP), СК18 и др.

На сегодняшний день активно в клиническую практику внедряются методы «неморфологической биопсии печени», суть которых заключается в комплексной оценке биомаркеров фиброза печени в крови [34]. Одним из них является Enhanced Liver Fibrosis тест (ELF тест), который определяет количественное соотношение НА, PIIINP, тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP-1). У детей наиболее распространен Parsimony-Adjusted Measures Index тест (PNFI-тест). В современных исследованиях посвященных данной проблеме

подтверждается, что сочетанное использование у детей теста ELF и PNF1 наиболее точно отражает морфофункциональное состояние печени. Таким образом, наиболее достоверно можно определять кандидатов для последующей биопсии печени. Была доказана высокая диагностическая ценность

тестов, поэтому они являются перспективными неинвазивными методами исследования, однако требуют дальнейшего изучения на разных стадиях фиброза печени в более крупных когортах пациентов для последующего их широкого применения [33, 35, 36].

Инструментальная диагностика

При проведении инструментальной диагностики на начальных этапах наиболее доступным является УЗИ, что было продемонстрировано при оценке степени фиброза от умеренного до тяжелого с чувствительностью 85% и специфичностью 94%, однако имеются существенные ограничения в постановке диагноза на начальных этапах заболевания. Также данный метод не дает высокой точности в количественной оценке изменений печени и определении стадии заболевания. Тем не менее УЗИ является доступным, экономически выгодным и распространенным [10].

Для более точной количественной оценки жировой инфильтрации и фиброза печени применяется эластометрия. Данное исследование позволяет оценить степень и определить стадию развития патологического процесса по шкале METAVIR. Основным оцениваемым критерием является эластичность печени, которая представляет собой разницу распространения вибрационной и ультразвуковых волн в ее паренхиме. В норме показатели находятся в диапазоне 2,5–7,0 кПа, при патологических изменениях наблюдается их повышение. Эластометрия имеет свои ограничения и недостатки в исследовании, что делает его пригодным для диагностики МАЖБП только в комплексе с клиническими данными [37, 38].

Биопсия печени

Несмотря на то, что в настоящее время идут активные поиски неинвазивных методов исследования, биопсия печени продолжает оставаться золотым стандартом в диагностике МАЖБП. Она позволяет в наиболее ранние сроки определить у ребенка наличие заболевания, а также оценить степень морфологических изменений, которая основана на гистологических изменениях в архитектонике гепатоцитов и включает несколько стадий:

1. стеатоз – накопление жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов;
2. стеатогепатит – воспалительная инфильтрация на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза;
3. цирроз печени (ЦП) – морфологические признаки ЦП с жировой инфильтрацией печени.

Генетическое исследование

На современном этапе рассматривается вероятность диагностики МАЖБП еще до начала манифестации заболевания. Отмечено, что наследственность и генетические факторы играют важную роль в развитии данной патологии. Определение полиморфных вариантов генов, ассоциированных с повышенным риском возникновения МАЖБП, может стать перспективным методом ранней диагностики, позволит проводить первичную профилактику заболевания

Следующие методы исследования, которые используются для диагностики заболевания – это компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При сравнении каждого из них более высокую точность показала МРТ, применение которого ограничивается вследствие длительности исследования, большого количества двигательных артефактов, которые затрудняют интерпретацию результатов (что особенно актуально в педиатрической практике), а также высокой стоимости. В работе Jeffrey B. Schwimmer et al. приводится сравнительный анализ результатов МРТ и гистологического исследования у детей с МАЖБП, в котором определяется корреляция между гистологическими изменениями и картиной, полученной при выполнении магнитно-резонансного исследования, что может быть использовано для контроля развития МАЖБП, а также оценки динамики его лечения. Увеличение патологических изменений печени повышает точность МРТ. Соответственно, наиболее низкое значение было отмечено на начальных стадиях заболевания, что также не позволяет говорить об этом методе исследования как об абсолютном индикаторе наличия у ребенка МАЖБП [12, 33].

Как и любое инвазивное вмешательство, выполнение биопсии сопряжено с рисками развития осложнений – выраженным болевым синдромом, внутренним кровотечением, перфорацией полых органов (в т.ч. желчного пузыря), повреждение диафрагмы и т.д. Исследование образца печени может быть затруднено из-за небольшого количества взятого диагностического материала или неверного выбора места пункции, что может потребовать дополнительного вмешательства. Биопсия является последним этапом в диагностике МАЖБП и позволяет наиболее точно судить о тяжести и течении заболевания [12]. На данный момент ведутся активные разработки в технологии выполнения биопсии печени и оценке материала исследования, что позволит уменьшить риск развития осложнений и снизить количество выполняемого ребенку вмешательства [39].

и найти новые мишени для фармакологического воздействия. В исследовании Евдокимовой Н.В. и соавт. с помощью молекулярно-генетических методов изучалось распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *LEPR*, *BDNF*, *FTO*, *AGT-1*, *2*, *FABP2*, *PPARG2* и их взаимосвязь у детей с МАЖБП. Авторы отмечают связь данного заболевания с мутациями генов *AGT-1* и *AGT-2*, а также утверждают, что протективным генетическим маркером МАЖБП явля-

ется наличие модификации A23525T гена *FTO* [40]. Молекулярно-генетический метод является малоизученным, однако достаточно перспектив-

ным, так как благодаря нему можно на ранних этапах определить предрасположенность у детей к развитию МАЖБП.

Лечение МАЖБП

В связи с малым количеством знаний о молекулярном патогенезе МАЖБП современные методы лечения состоят из методов, направленных на снижение частоты встречаемости известных факторов риска. С учетом того, что данная патология сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Оптимизация образа жизни с помощью рационального питания и физических упражнений является основным и важным звеном лечения у детей.

Изменения в рационе питания, резко ограничивающие общее количество калорий, вызывающие кетоз или снижающие потребление углеводов, могут усилить защиту печени, что делает диетические вмешательства многообещающей стратегией лечения МАЖБП. Ограничение калорийности рациона является наиболее распространенным подходом. Рекомендации по клинической практике трех европейских ассоциаций, имеющих опыт в области ожирения, диабета и заболеваний печени (EASO, EASD и EASL) предлагают средиземноморскую диету (СЗД), поскольку она может улучшить обмен веществ за счет снижения ИР и количества липидов и индуцировать регресс стеатоза, а также значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений [41]. СЗД определяется как растительная диета, характеризующаяся высоким содержанием мононенасыщенных и насыщенных жирных кислот, при которой общее количество жиров составляет 30–40% от ежедневного потребления энергии. Этот рацион основан на фруктах и овощах, рыбе, цельном зерне, бобовых и оливковом масле. Согласно исследованиям, данный курс питания снижает риск развития МАЖБП на 23%, в то время как западные модели питания повышают его на 58% [42]. В исследовании Kawaguchi T. et al. подтверждают, что данная методика может улучшить состояние печени при стеатозе и ИР у пациентов с МАЖБП. К тому же недавние клинические испытания показали возможность применения СЗД у подростков и детей с МАЖБП – при ее соблюдении улучшилась ИР и уменьшались ИМТ, жировая масса, стеатоз печени, уровни трансаминаз, маркеров воспаления и окислительного стресса [43, 44]. Остальные виды диет – кетогенная, с ограничением сахара, низкокалорийная, высокобелковая – также демонстрируют положительные эффекты, однако из-за малого количества клинических испытаний ещё не показали свою эффективность.

В дополнение к изменению питания, физические упражнения могут улучшить нарушения обмена глюкозы и липидов, снизить уровень содержания жира в печени. Метаанализ González-Ruiz K., et al., основанный на 14 клинических исследованиях, оценивающих влияние контролируемых физических нагрузок на ожирение и функции печени

в группе из 1231 молодого человека в возрасте от 7 до 18 лет, продемонстрировал значительное снижение содержания висцерального, подкожного и внутрипеченочного жира, а также активности гамма-глутамилтрансферазы (но без изменений АСТ и АЛТ). Согласно результатам этого исследования, физические упражнения, особенно аэробные, эффективны у молодых людей с ожирением и МАЖБП [10]. Однако количество клинических исследований, посвященных эффективности физических нагрузок, было относительно невелико, большинство исследователей сосредоточились только на наблюдении за влиянием физических нагрузок на определенные показатели организма, такие как ИМТ, уровень сахара в крови, содержания жира в печени и т.д. [41]. Стоит подчеркнуть, что сочетание физических упражнений с ограничением потребления калорий увеличивают расход энергии, снижая липидную перегрузку и улучшая метаболический гомеостаз.

В настоящий момент нет единой одобренной фармакотерапии МАЖБП. Лишь в немногих исследованиях сообщалось о фармакологических подходах к лечению данной патологии у детей. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по оценке витамина Е или метформина для лечения МАЖБП у детей (TONIC) продемонстрированы преимущества в плане улучшения гистологических показателей, включая увеличение в размерах, активность МАЖБП и уменьшение доли пациентов со стеатогепатитом через 96 недель. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует рассмотреть возможность применения витамина Е у детей с учетом рисков и преимуществ [8]. В недавнем мета-анализе Dionysopoulos G. et al., посвященном применению омега-3 жирных кислот при жировой болезни печени, показано улучшение показателей трансаминаз, стеатоза печени и ИМТ [45]. Однако эти результаты могли быть получены благодаря изменению образа жизни, то есть роль фармакотерапии не была доказана.

Ожирение связано с более низким разнообразием кишечной микрофлоры, соответственно, пробиотики являются альтернативным способом восстановления здорового разнообразия флоры. Многообещающие результаты были получены у взрослых и детей с МАЖБП при лечении пробиотиками [46]. VSL#3 – это смесь пробиотических бактерий, включая лактобактерии, которая использовалась во многих экспериментальных исследованиях по лечению МАЖБП на людях: показана его эффективность в снижении веса и уменьшении фиброза печени у детей с ожирением [41]. В работе Vajro P. et al. с 20 детьми с ожирением, страдающих МАЖБП продемонстрировано, что *Lactobacillus GG* значительно снижает уровень АЛТ в сыворотке крови (нормализация

в 80% случаев) [8]. Аналогичные результаты были получены и в обзоре Famouri F. et al. у 64 детей, страдающих ожирением, улучшились уровни холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и уменьшилась окружность талии.

В практических руководствах, включая фармакологическое руководство по лечению МАЖБП, опубликованное AASLD в 2018 году, и EASO, EASD и EASL [47, 48], назначение препаратов детям или подросткам с МАЖБП пока не рекомендуется. Кроме того, молодым людям рекомендуется биопсия печени перед приемом любого лекарственного препарата, чтобы снизить риск ятрогенной гепатотоксичности. Изменение образа жизни – это первая линия терапии. Витамин E, омега-3 жирные кислоты и пробиотики показали неоднозначный положительный эффект в плане улучшения показателей АЛТ, стеатоза, визуализации и гистологии, но эти рекомендации не предлагают их повсеместное применение из-за отсутствия конечных результатов биопсии и долгосрочных доказательств [47, 48].

Применение бариатрической хирургии остается крайней мерой и показания к ней строго регламентированы. Педиатрический комитет Американского общества метаболической и бариатрической хирургии (ASMBS) рекомендует метаболическую и бариатрическую хирургию в качестве эффективного метода лечения тяжелого ожирения у подростков [49]. Аналогичным образом, AASLD рекомендует рассмотреть возможность бариатрической хирургии передней кишки у пациентов с ожирением, МАЖБП и метаболически-ассоциированного стеатогепатита (МАСГ) [48]. Бариатрическая хирургия улучшает гистологические показатели печени, включая фиброз. Также бариатрическая хирургия имеет

другие преимущества – улучшение или ремиссия СД2, дислипидемии и артериальной гипертензии, а также снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [50]. Простое наличие МАЖБП не является показанием к бариатрической хирургии. В исследовании Fasn M.M. сообщается об эффективности лапароскопической рукавной резекции желудка у 20 подростков с тяжелым ожирением и МАЖБП, подтвержденной биопсией. До вмешательства у всех подростков был фиброз 2 стадии, а у 30% – МАСГ. При повторной биопсии печени, проведенной через 1 год после операции, МАСГ исчезал, а фиброз уменьшался у 100% и 90% пациентов соответственно [51]. В недавнем исследовании Lassailly G., et al. 64 взрослых человека с ожирением перенесли бариатрическую операцию и находились под наблюдением в течение 5 лет. Через пять лет после операции МАСГ был устранен у 84% пациентов, а фиброз значительно уменьшился по сравнению с исходным уровнем [52]. Эти положительные эффекты были отмечены уже в течение первого года наблюдения. В то же время по применению бариатрической хирургии у подростков относительно мало данных, но следует помнить, что данная мера применяется у детей в последнюю очередь. В целом, клиническая эффективность и безопасность бариатрической хирургии требуют дальнейших исследований, чтобы сделать ее подходящей для пациентов с МАЖБП.

Таким образом, изменение образа жизни остается единственным одобренным стандартом и является первой линией терапии МАЖБП. В связи с неоднозначными положительными эффектами фармакотерапия и бариатрическая хирургия не рекомендуются в связи отсутствия долгосрочных наблюдений.

Заключение

Введение понятия МАЖБП у детей позволяет связать морфологические изменения печени с системными метаболическими нарушениями. Таким образом, появляется возможность по-новому рассмотреть некоторые патофизиологические механизмы развития заболевания, более рационально подходить к вопросам ранней диагностики, а также подбирать наиболее подходящий метод терапии. Однако несмотря на прогресс молекулярных методов исследования некоторые патологические звенья развития и прогрессирования МАЖБП до сих пор

остаются невыясненными. Позднее выявление заболевания будет приводить к необратимым изменениям печени в виде цирроза, а также развитию системных осложнений вследствие печеночной недостаточности. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования, направленные на углубленное изучение патогенеза, поиск новых маркеров заболевания и диагностически значимых высокоинформативных неинвазивных методов исследования, а также определение различных фармакологических мишеней для раннего выявления и лечения МАЖБП.

Литература | References

1. Milner E.B., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Cardiovascular risks in obese adolescents. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 83–89. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2022-5-83-89.
Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П. и соавт. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022. Т. 17, № 5. С. 83–89. doi: 10.20953/1817-7646-2022-5-83-89.
2. Gritsinskaya V.L., Novikova V.P., Khavkin A.I. Epidemiology of obesity in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of publications over a 15-year period). *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(2): 126–135. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и под-

- ростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций за 15-летний период). *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(2): 126–135. doi: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
3. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V. et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) doi: 10.14341/probl12802.
Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и соавт. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. doi: 10.14341/probl12802.
4. Multidisciplinary problems of obesity in children / edited by V.P. Novikova, M.M. Gurova. – St. Petersburg: SpetsLit, 2019. – 582 p. (in Russ.)
Мультидисциплинарные проблемы ожирения у детей / под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. – 582 с.
5. Namazova-Baranova L.S., Yeletskaia K.A., Kaytukova E.V. et al. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):333–342. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v15i4.1948.
Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В. и соавт. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 333–342. doi: 10.15690/pf.v15i4.1948.
6. Anderson EL, Howe LD, Jones HE et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 29;10(10): e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908.
7. Gastrointestinal tract and obesity in children / ed. V.P. Novikova, M.M. Gurova. – St. Petersburg: SpetsLit, 2016. 302 p. (in Russ.)
Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 302 с.
8. Hegarty R, Kyra E, Fitzpatrick E et al. Fatty liver disease in children (MAFLD/PeFLD Type 2): unique classification considerations and challenges. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023 Mar 22;14:20420188231160388. doi: 10.1177/20420188231160388.
9. Xing Y., Fan J., Wang H.J. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD Characteristics in Children. *Children (Basel)*. 2023 Mar 16;10(3):560. doi: 10.3390/children10030560.
10. Le Garf S., Nègre V., Anty R. et al. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines*. 2021;9:1915. doi: 10.3390/biomedicines9121915.
11. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
12. Mărginean C.O., Meliț L.E., Săsăran M.O. Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Children-From Atomistic to Holistic. *Biomedicines*. 2021 Dec 9;9(12):1866. doi: 10.3390/biomedicines9121866.
13. Flisiak-Jackiewicz M., Bobrus-Chociej A., Wasilewska N. et al. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? *J Clin Med*. 2021 Mar 1;10(5):924. doi: 10.3390/jcm10050924.
14. Breclj J., Orel R. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 16;57(7):719. doi: 10.3390/medicina57070719.
15. Lee K.C., Wu P.S., Lin H.C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jan;29(1):77–98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237.
16. Castillo-Leon E., Cioffi C.E., Vos M.B. Perspectives on youth-onset nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Sep 17;3(4): e00184. doi: 10.1002/edm2.184.
17. Chen Y., Wang W., Morgan M.P. et al. Obesity, non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 8;14:1148934. doi: 10.3389/fendo.2023.1148934.
18. Marques P., Francisco V., Martínez-Arenas L. et al. Overview of Cellular and Soluble Mediators in Systemic Inflammation Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 24;24(3):2313. doi: 10.3390/ijms24032313.
19. Dwi Astarini F., Ratnasari N., Wasityastuti W. Update on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Associated Single Nucleotide Polymorphisms and Their Involvement in Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis: A Narrative Review. *Iran Biomed J*. 2022 Jul 1;26(4):252–68. doi: 10.52547/ibj.3647.
20. Potoupni V., Georgiadou M., Chatzigriva E. et al. Circulating tumor necrosis factor-α levels in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;36(11):3002–3014. doi: 10.1111/jgh.15631.
21. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
22. Bokova T.A. Non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity and metabolic syndrome. *The attending physician*. 2019;1:28–31. (In Russ.)
Бокова Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением и метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2019;1:28–31.

23. Novikova V.P. Fatty hepatosis in the structure of metabolic syndrome in children. *Preventive and clinical medicine St. Petersburg*. 2010;(3–4):33–41. (in Russ.)
Новикова В.П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей // Профилактическая и клиническая медицина. СПб, 2010. – № 3–4. – С 33–41.
24. Chao H.C. Associations among body mass index, abdominal adiposity, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Pediatr Neonatol*. 2023 Nov;64(6):629–630. doi: 10.1016/j.pedneo.2023.10.001.
25. Vos M.B., 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). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Feb;64(2):319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
26. Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May;54(5):700–13. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
27. Giorgio V., Prono F., Graziano F. et al. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr*. 2013 Mar 25;13:40. doi: 10.1186/1471–2431–13–40.
28. Yu E.L., Schwimmer J.B. Epidemiology of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Apr 13;17(3):196–199. doi: 10.1002/cld.1027.
29. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Clinical picture, diagnosis and treatment (Guidelines for therapists, 2nd version). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017; 138 (2): 22–37. (In Russ.)
Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (Рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 138 (2): 22–37.
30. Ciardullo S., Vergani M., Ronchetti C. et al. Shaping the future of pediatric liver health: unraveling the impact of the new metabolic-associated fatty liver disease definition. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2023;12(4):611–615. doi: 10.21037/hbsn-23–308.
31. Molleston J.P., Schwimmer J.B., Yates K.P. et al. NASH Clinical Research Network. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):707–713.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.071.
32. Demyanenko A.N., Alimova I.L., Povorova O.V. Early markers of the formation of non-alcoholic fatty liver disease in children with exogenous constitutional obesity. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):192. (In Russ.)
Демяненко А.Н., Алимова И.Л., Поворова О.В. Ранние маркеры формирования неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенно-конституциональным ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 192.
33. Jayasekera D., Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2023 May 27;15(5):609–640. doi: 10.4254/wjh.v15.i5.609.
34. Kalashnikova V.A., Novikova V.P., Smirnova N.N. Noninvasive diagnostic method of nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;168(8): 90–94. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–90–94.
Калашникова В.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. 2019;168(8): 90–94. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-168–8–90–94.
35. Alkhouri N., Carter-Kent C., Lopez R. et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):150–5. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.015.
36. Draijer L.G., van Oosterhout J.P.M., Vali Y. et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int*. 2021 Sep;41(9):2087–2100. doi: 10.1111/liv.14908.
37. Shirokova E.N., Pavlov C.S., Karaseva A.D. et al. Elastography in the Diagnosis of NonAlcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):5–13. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1071.
Широкова Е.Н., Павлов Ч.С., Карасёва А.Д. и соавт. Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник РАМН*. 2019;74(1):5–13. doi: 10.15690/vramn1071.
38. Yang L., Zhu Y., Zhou L. et al. Transient Elastography in the Diagnosis of Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Subtypes. *Front Pediatr*. 2022 Mar 30;10:808997. doi: 10.3389/fped.2022.808997.
39. Dezsöfi A., Baumann U., Dhawan A. et al.; ESPGHAN Hepatology Committee. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar;60(3):408–20. doi: 10.1097/MPG.0000000000000632.
40. Evdokimova N.V., Shogiradze L.D., Pokhlebkina A.A. et al. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(2):65–71. (In Russ.) doi: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–65–71.
Евдокимова Н.В., Шогирадзе Л.Д., Похлебкина А.А. и соавт. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(2):65–71. doi: 10.21508/1027–4065–2024–69–2–65–71.
41. Rong L., Zou J., Ran W. et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 16;13:1087260. doi: 10.3389/fendo.2022.1087260.
42. Hassani Zadeh S., Mansoori A., Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1470–1478. doi: 10.1111/jgh.15363.
43. Akbulut U.E., Isik I.A., Atalay A. et al. The effect of a Mediterranean diet vs. a low-fat diet on non-alcoholic fatty liver disease in children: a randomized trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2022 May;73(3):357–366. doi: 10.1080/09637486.2021.1979478.
44. Yurtdaş G., Akbulut G., Baran M. et al. The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Pediatr Obes*. 2022 Apr;17(4): e12872. doi: 10.1111/ijpo.12872.

45. Dionysopoulos G., Kalopitas G., Vadarlis A. et al. Can omega-3 fatty acids be beneficial in pediatric NAFLD? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(27):8545–8553. doi: 10.1080/10408398.2022.2062589.
46. Wang J.S., Liu J.C. Intestinal microbiota in the treatment of metabolically associated fatty liver disease. *World J Clin Cases.* 2022 Nov 6;10(31):11240–11251. doi: 10.12998/wjcc.v10.i31.11240.
47. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
48. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
49. Pratt J.S.A., Browne A., Browne N.T. et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Jul;14(7):882–901. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.019.
50. Chauhan M., Singh K., Thuluvath P.J. Bariatric Surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2022 Feb;67(2):408–422. doi: 10.1007/s10620-021-07317-3.
51. Manco M., Mosca A., De Peppo F. et al. The Benefit of Sleeve Gastrectomy in Obese Adolescents on Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatic Fibrosis. *J Pediatr.* 2017 Jan;180:31–37.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.101.
52. Lassailly G., Caiazzo R., Ntandja-Wandji L.C. et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* 2020 Oct;159(4):1290–1301.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.006.