

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Фурман Е. Г.¹, Корякина И. П.¹, Зарницына Н. Ю.¹, Пономарёва М. С.¹, Чистоусова Г. В.², Ахмедова Р. М.²

¹ ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России (614990, Пермь, Россия)

² Краевая детская клиническая больница (Пермь, Россия)

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Furman E. G.¹, Koryukina I. P.¹, Zarnitsyna N. Yu.¹, Ponomareva M. S.¹, Chistousova G. V.², Akhmedov R. M.²

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

² Regional Children's Clinical Hospital (Perm, Russia)

Для цитирования: Фурман Е. Г., Корякина И. П., Зарницына Н. Ю., Пономарёва М. С., Чистоусова Г. В., Ахмедова Р. М. Неалкогольная жировая болезнь печени при эндокринных заболеваниях у детей и подростков. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 35–40. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-35-40

For citation: Furman E. G., Koryukina I. P., Zarnitsyna N. Yu., Ponomareva M. S., Chistousova G. V., Akhmedov R. M. Non-alcoholic fatty liver disease with endocrine diseases in children and adolescents. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 35–40.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-35-40

Фурман Е. Г. — заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии

Корякина И. П. — ректор Университета

Зарницына Н. Ю. — доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии

Пonomарёва М. С. — доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии

Чистоусова Г. В. — врач эндокринолог

Ахмедова Р. М. — врач эндокринолог

Furman E. G. — Head of Department of Faculty and Hospital of Pediatrics

Koryukina I. P. — Rector of the University

Zarnitsyna N. Yu. — Associate Professor of Department of Faculty and Hospital of Pediatrics

Ponomareva M. S. — Associate Professor of Department of Faculty and Hospital of Pediatrics

Chistousova G. V. — endocrinologist

Akhmedov R. M. — endocrinologist

Фурман

Евгений Григорьевич

Furman Eugeny G.

furman1@yandex.ru

Резюме

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь является одним из частых заболеваний печени не только у взрослых, но и у подростков и даже детей. Рост данной патологии связывают с увеличением числа пациентов страдающих ожирением, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью. Работ по изучению жирового перерождения печени при инсулинзависимом сахарном диабете (1-го типа) не достаточно.

Целью исследования являлось оценить и сопоставить лабораторные и инструментальные данные у детей с неалкогольной жировой болезнью печени при эндокринологической патологии.

В статье приводятся результаты обследования 67 детей и подростков, имеющих признаки жирового гепатоза (41 ребенка с сахарным диабетом I типа и 27 — с ожирением). Показано, что у детей с ожирением достоверно чаще имело место увеличение аланиновой трансаминазы по сравнению с группой детей с сахарным диабетом ($p=0,047$). Отмечена тенденция к более частому повышению триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности и детей с сахарным диабетом, но достоверных отличий по группам не выявлено.

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости у всех пациентов выявлены признаки, характерные для жирового гепатоза, без достоверных отличий по группам.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, сахарный диабет, дети, подростки

Summary

Currently, non-alcoholic fatty disease is one of the frequent liver diseases not only in adults, but also in adolescents and even children. The growth of this pathology is associated with an increase in the number of patients suffering from obesity, diabetes, insulin resistance. Studies on fatty liver degeneration with insulin-dependent diabetes mellitus (type 1) are not enough.

The aim of the study was to evaluate and compare laboratory and instrumental data in children with non-alcoholic fatty liver disease in endocrinological pathology.

The article presents the results of a survey of 67 children and adolescents with fatty hepatosis (41 children with type 1 diabetes and 27 with obesity). It was shown that in children with obesity, an increase in alanine transaminase was significantly more frequent in comparison with the group of children with diabetes ($p=0,047$). There was a trend towards a more frequent increase in triglycerides, cholesterol and low-density lipoproteins and children with diabetes, but no significant differences were found in the groups.

According to the results of ultrasound examination of the abdominal cavity organs, all patients showed signs characteristic of fatty hepatosis, without significant differences in groups.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, diabetes, children, adolescents

Введение

Под термином «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) понимают хроническое заболевание, которое характеризуется накоплением жира в гепатоцитах у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Определение НАЖБП дается в клинических рекомендациях EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению этого заболевания, где сказано, что НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции $> 5,6\%$ по данным протонной магниторезонансной спектроскопии или количественной оценки соотношения жира и воды методом магнитно-резонансной томографии [1]. Понятие НАЖБП включает две морфологические формы: неалкогольный жировой гепатоз (стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит и развивается в несколько этапов, которые соответствуют формам болезни:

- I. поступление липидов в гепатоциты, формирование стеатоза печени;
- II. развитие воспаления, стеатогепатита;
- III. прогрессирование стеатогепатита, формирование фиброза печени;
- IV. конечный этап, цирроз печени.

В настоящее время НАЖБП является одним из частых заболеваний печени не только у взрослых, но и у подростков и даже детей [2]. Начальный этап НАЖБП (жировой гепатоз) встречается во взрослой популяции наиболее часто и по данным разных авторов составляет от 17 до 46% [1]. Статистические данные о распространенности данной патологии у детей противоречивы [2, 3, 4, 5]. По данным Всемирной организации здравоохранения у детей и подростков с ожирением, проживающих на территории Европейского Союза, жировая дегенерация печени определялась в 27,9% случаев [5]. В США, где много детей с ожирением, распространенность НАЖБП составляет около 10% [5]. По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2015 году, распространенность НАЖБП в детской популяции составляет 7,6%, а среди детей с ожирением – 34,2% [6].

Рост данной патологии связывают с увеличением пациентов страдающих ожирением, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью. Ключевую роль в развитии НАЖБП играет инсулинорезистентность, приводящая к избыточному накоплению

свободных жирных кислот и триглицеридов в гепатоцитах [7]. По итогам Первого Всемирного конгресса по инсулинорезистентности (Лос-Анджелес, США) в 2003 году НАЖБП была отнесена к числу основных компонентов метаболического синдрома.

Работ по изучению жирового гепатоза при сахарном диабете (СД) 1-го типа (инсулинзависимого) не достаточно. Данная проблема заслуживает пристального внимания, поскольку инсулинзависимый СД занимает третье место среди тяжелых хронических заболеваний у детей, и число больных этой патологией неуклонно увеличивается. В результате абсолютного дефицита инсулина происходит активация липолиза, увеличение концентрации в крови ненасыщенных жирных кислот, активируется перекисное окисление липидов, что усугубляет метаболические нарушения. Избыточное образование свободных жирных кислот на фоне дефицита инсулина, приводит к отложению жира в нехарактерных для него органах и тканях. В результате формируется стеатоз печени. Генез диабетической гепатопатии при СД 1-го типа связывают также с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы [8, 9, 10].

В большинстве случаев НАЖБП у детей не имеет специфических симптомов и нередко протекает бессимптомно. Иногда дети могут жаловаться на неопределенные боли в правом подреберье (42–59%) и у половины пациентов определяется увеличение печени [11, 12]. У части детей с НАЖБП, подтвержденной биопсией (от 1/3 до 1/2), выявляют асanthosis nigricans, являющийся клиническим маркером гиперинсулинемии [11]. При проведении обследования по поводу ожирения или других заболеваний отмечается умеренное увеличение сывороточных аминотрансфераз, чаще аланинаминотрансферазы (АЛТ). В тоже время подчеркивается, что нормальные показатели АЛТ не исключают стеатоза печени и его прогрессирования до выраженного фиброза и цирроза [11]. Умеренное повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы отмечается менее чем в 50% случаев, но высокий уровень ГГТП рассматривается как фактор риска фиброза печени [2, 11, 12]. Повышение уровня триглицеридов рассматривается как еще один биохимический маркер НАЖБП у детей с ожирением. Показана положительная корреляция между значениями АЛТ и триглицеридов среди педиатрических пациентов [13]. Гиперинсулинемия – чувствительный, но неспецифический предиктор НАЖБП и, поэтому,

в качестве единственного показателя непригоден, однако он может быть предиктором прогрессирующего фиброза печени [14].

Методом скрининга НАЖБП является ультразвуковое исследование, хотя картина изменений неспецифична и может встречаться у детей и при других нозологических формах, таких как болезнь Вильсона, гликогенозы и др. При диффузной форме наблюдается увеличение размеров печени, повышение эхогенности паренхимы, структура чаще остается неоднородной [15, 16].

Транзиторная эластография позволяет более достоверно диагностировать цирроз, нежели фиброз. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет рассматривать его в качестве альтернативы чрескожной пункционной биопсии печени, особенно у детей. Однако при высоком индексе массы тела недостоверные результаты отмечаются в 20% случаев, что снижает диагностическую ценность данного метода [1].

Компьютерная томография – более информативный метод у взрослых, но не подходит детям из-за ионизирующего излучения. Метод магнито-резонансной томографии не позволяет отличить стеатоз от стеатогепатита [2, 4, 17].

Методом точной оценки степени стеатоза, выраженности фиброза и разграничения стеатогепатита и стеатоза печени является гистологическое исследование биоптата. У взрослых пациентов при стеатогепатите отмечают крупнокапельное отложение жира, лобулярное воспаление и баллонную дегенерацию, скудное образование телец

Маллори, перисинусоидальное отложение коллагена [17]. У части детей и подростков, наряду с типичной картиной, как у взрослых, находят другие морфологические изменения: в меньшей степени лобулярные, в большей – портальные, в частности портальный фиброз и портальные инфильтраты. Признаки баллонной дегенерации практически не встречаются [18]. Это позволило ряду авторов выделить два типа неалкогольного стеатогепатита – один как у взрослых, второй детский [4]. На основании характерной гистологической картины была разработана специальная гистологическая шкала НАЖБП у детей – Paediatric NAFLD Histological Score, PHNS – для уточнения классификации детей с/без стеатогепатита [1].

Таким образом, НАЖБП, связанная с ожирением и сахарным диабетом, является самым частым вариантом повреждения печени у детей, которое в настоящее время диагностируется во все более раннем возрасте. Существенное значение имеет своевременная диагностика стеатоза печени, который в принципе является обратимой стадией, если устраняется причина, обуславливающая ее развитие, и проводятся соответствующие лечебные мероприятия. Необходима настороженность педиатров в плане этого заболевания и ассоциированного с ним метаболического синдрома, широкое использование таких скрининговых методов, как биохимические маркеры НАЖБП и УЗИ печени [19]. Ранняя диагностика стеатоза может также мотивировать пациентов изменить образ жизни и тщательнее контролировать течение сахарного диабета.

Материал и методы исследования

В условиях эндокринологического отделения Краевой детской клинической больницы города Перми методом сплошной выборки были проанализированы некоторые лабораторные и инструментальные данные у 67 детей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии жирового гепатоза в возрасте от 2 до 18 лет. Пациенты до 3 лет составили 2 ребенка, 3–7 лет – 5, 8–11 лет – 17, 12 лет и старше – 43.

Дети были разделены на две группы: I группа – больные с диагнозом ожирение, II группа – сахарный диабет I типа (СД-1 тип). I группа составила 25 детей, из них 17 мальчиков и 8 девочек. Степень ожирения диагностировали на основании стандартного отклонения индекса массы тела: I степень – у 1 ребенка, II степень – у 1, III степень – у 21, IV – у 2 детей. II группа составила 42 ребенка (мальчиков – 20, а девочек – 22). Все дети были госпитализированы по поводу декомпенсации сахарного диабета, из них 9 в состоянии кетоацидоза.

Результаты исследования

При изучении биохимического анализа крови у детей с ожирением (I группа) аминотрансферазы, больше АЛТ, были повышены у 10 из 25 детей (40%). Обычно их уровень превышал верхнюю

В рамках стандартов обследования обязательного медицинского страхования детям проводились лабораторные и инструментальные методы диагностики. Лабораторное исследование проведено всем пациентам и включало биохимический анализ крови с определением общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), глюкозы венозной крови натощак, гликированного гемоглобина. Определялись индексы инсулинорезистентности (Homa, Caro), рассчитывался индекс атерогенности.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой состояния печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки проведено 20 детям I группы и 27 детям II группы.

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

границу нормы в 1,6 раза, но не более 2,8 норм, повышение уровня АСТ выявлено у 3 из 25 детей (12%). Ни у одного ребенка не отмечалось повышения ГГТП. Изучение липидного профиля,

выявило, гиперхолестеринемию у 4 из 25 детей (16%), гипертриглицеридемию у 2 из 25 (8%), гипербилирубинемию у 2 из 25 (8%), повышение уровня ЛПНП у 2 из 25 (8%). При оценке углеводного обмена повышение уровня глюкозы отмечалось у 4 из 25 детей (16%), повышение индекса Нома у 8 из 25 (32%), снижение индекса Caro у 5 из 25 (20%), повышение индекса атерогенности от 3,17 до 4,36 (2,78±0,69) у 4 детей.

У детей с СД-1 типа (II группа) выявлено повышение уровня холестерина у 21 из 42 (50%), ЛПНП у 12 из 42 (29%), триглицеридов у 11 из 42 (26%), АЛТ у 5 из 42 (12%), ГГТП у 2 из 42 (5%) АСТ у 1 ребенка. У всех пациентов отмечалось нарушение углеводного обмена в виде повышения уровня глюкозы крови натощак (20,8±5,2ммоль/л), гликированного гемоглобина (11,1±2,7%) (табл. 1).

Картина изменений при УЗИ органов брюшной полости у детей I группы имела признаки, характерные для хронического заболевания печени.

Выявлены изменения в виде диффузных изменений паренхимы печени у 13 из 20 детей (65%), увеличения размеров у 8 из 20 (40%), перипортальных изменений у 6 из 20 (30%). Изменения со стороны желчного пузыря включали: аномалии развития у 6 из 20 детей (10%), конкременты – у 1 из 20 (5%), со стороны поджелудочной железы: диффузные изменения паренхимы у 16 из 20 детей (80%).

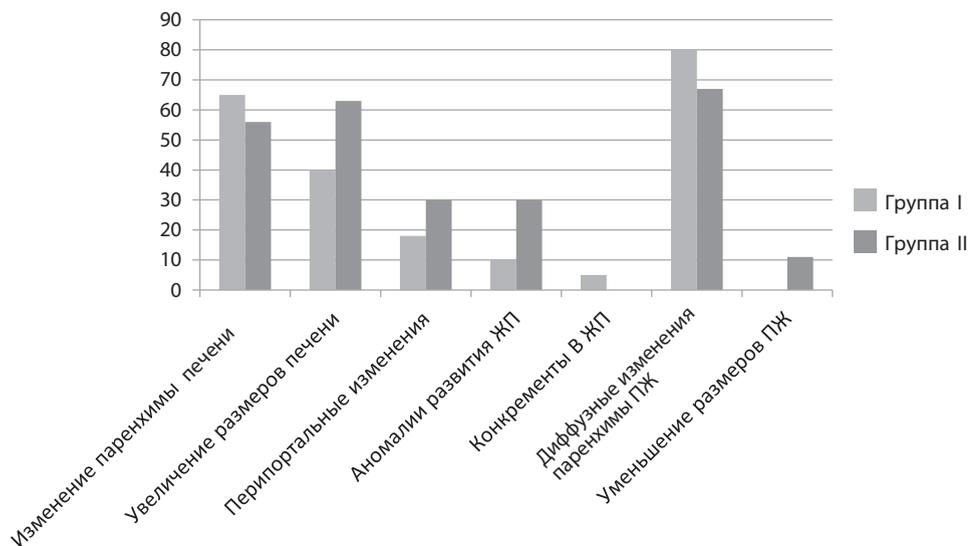
У детей II группы изменения со стороны печени включали: увеличение ее размеров у 17 из 27 (63%), диффузные изменения паренхимы у 15 из 27 (56%), перипортальные изменения у 5 из 27 (18%), подчеркнутый рисунок воротной вены у 3 из 27 (11%), обеднение сосудистого рисунка печени у 1 из 27 детей (4%). Выявлены изменения со стороны желчного пузыря: аномалии развития у 8 из 27 (30%), конкременты у 1 из 27 (5%), со стороны поджелудочной железы: диффузные изменения паренхимы у 18 из 27 (67%), уменьшение размеров органа – у 3 из 27 детей (11%).

Таблица 1
Основные характеристики пациентов с ожирением (I группа) и сахарным диабетом (II группа)

| Признак | I группа (n=25) Me: 25 и 75 перцентиль | II группа (n=41) Me: 25 и 75 перцентиль | Референтные значения |
|------------------------------|---|--|----------------------|
| Возраст (годы) | 11,83±3,81 | 12,71±3,4 | |
| Девочки (%) | 32 | 54 | |
| Мальчики (%) | 68 | 46 | |
| АЛТ (МЕ/л) | 28:23 и 46* | 21: 14 и 25* | 0–50 |
| АСТ(МЕ/л) | 31:25,5 и 39,8 | 23: 19 и 27 | 0–51 |
| ГГТП (ммоль/л) | 31:25,5 и 36,5 | 18: 17,5 и 21 | 2–42 |
| Холестерин (ммоль/л) | 4,7:4,3 и 5,1 | 5,6: 4,6 и 6,75 | 3,1–5,2 |
| Триглицериды (ммоль/л) | 1,41:0,99 и 1,8 | 1,61: 1,04 и 2,21 | 0,14–1,82 |
| ЛПНП (ммоль/л) | 2,8:2,4 и 3,0 | 3,25: 2,64 и 4,0 | 1,5–3,3 |
| ЛПВП (ммоль/л) | 1,25: 1,2 и 1,3 | 1,56: 1,39 и 1,9 | 0,9–1,9 |
| Индекс атерогенности | 2,98: 2,19 и 3,25 | 2,26: 1,72 и 2,9 | 2–3 |
| Глюкоза натощак (ммоль/л) | 5,05: 4,67 и 5,47 | 20: 16 и 24 | 3,9–6,1 |
| Гликированный гемоглобин (%) | 5,9: 5,3 и 6,05 | 10,85: 9,3 и 13,45 | |
| Индекс НОМА | 4,95: 2,72 и 7,6 | | <3,2 |
| Индекс CARO | 0,33: 0,16 и 0,37 | | >0,33 |

Примечание:
*p=0,047 по критерию Фишера

Рисунок 1.
Основные ультразвуковые данные детей I и II группы



Обсуждение полученных результатов

Большинство исследователей сообщают о преобладании мальчиков среди больных с жировым гепатозом, по нашим данным, в группе I преобладали мальчики, которых было 68% против 32% девочек, а в группе II – девочки, которых было 54% против 46% мальчиков. У пациентов с диагностированной НАЖБП нами отмечено два возрастных пика с 8–11 лет и с 12–18 лет.

Жировой гепатоз наиболее часто по данным литературы встречается у подростков, вследствие действия половых гормонов и инсулинорезистентности. В нашем исследовании средний возраст появления жирового гепатоза отмечен с 11 до 12 лет, хотя заболевание было диагностировано и у одного ребенка двухлетнего возраста.

Из лабораторных тестов для диагностики жирового гепатоза у детей чаще используют определение уровня АЛТ. При сравнении биохимических показателей крови группы I и II достоверная разница показателей получена только по параметру АЛТ ($p=0,047$ по критерию Фишера).

В качестве скринингового метода мы использовали ультразвуковое исследование печени. Полученные результаты соответствуют ультразвуковым признакам жирового гепатоза, но при сравнении данных между группами достоверных отличий не получено.

Из литературных источников известно, что ультразвуковым признаком жирового гепатоза у детей и подростков с СД-1 типа является сочетание диффузного повышения эхогенности паренхимы печени и обеднения сосудистого рисунка воротной вены, увеличения размеров печени, что сопоставимо с нашими данными (рис. 1).

Таким образом, дети и подростки с ожирением и сахарным диабетом I типа составляют группу высокого риска по развитию НАЖБП. Необходимо настороженность педиатров в плане диагностики этого заболевания, которое в настоящее время развивается даже у детей раннего возраста. Использование простых и доступных методов исследования, таких как биохимический анализ крови и УЗИ органов брюшной полости позволяют своевременно определиться с диагнозом. Достоверными критериями жирового гепатоза у детей и подростков можно считать повышение уровня АЛТ наряду с характерными ультразвуковыми изменениями печени.

Пациентам с НАЖБП показано соблюдение диеты и увеличение физической активности, которые уменьшают выраженность стеатоза. Из медикаментозных препаратов рекомендовано назначение витамина E, метформина, пробиотиков, докозагексаеновой кислоты.

Литература | Reference

1. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Journal of Hepatology*, 2016, т. 64, с. 1388–1402.
Klinicheskie rekomendacii EASL-EASD-EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoy bolezni pečeni [Clinical practice guidelines EASL-EASD-EASO for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease]. *Journal of Hepatology*. – 2016. – vol. 64. – pp. 1388–1402.
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. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni kak proyavleniye metabolicheskogo sindroma: epidemiologiya, patogenez, osobennosti klinicheskogo proyavleniya, printsipy diagnostiki, sovremennyye vozmozhnosti lecheniya: posobiye dlya vrachey [Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, principles of diagnosis, modern treatment options: a manual for doctors]. Moscow, 2012.
3. Lavine J. E., Schwimmer J. E. Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clinical Liver Disease*, 2004, vol. 8, pp. 549–558.
4. Корниенко Е. А., Власов Н. Н., Чистякова А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. *Педиатр*, 2013, т. IV, № 4, с. 33–43.
Kornienko E. A., Vlasov N. N., Chistyakova A. V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni v detskom vozraste [Non-alcoholic fatty liver disease in childhood]. *Pediatr.* – 2013. vol IV, no. 4. – pp. 33–43.
5. Захарова И. Н., Звенигородская Л. А., Яблочкова С. В. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2011, № 11, с. 44–48.
Zaharova I. N., Zvenigorodskaya L. A., Yablochkova S. V. Metabolicheskij sindrom i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pečeni u detej [Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children]. *Experimental and clinical gastroenterology*. – 2011. – No. 11. – p. 44–48.
6. Anderson E. L., Howe L. D., Jones H. E., Higgins J. P. T., Lawlor D. A. (2015). The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10: e0140908. doi:10.1371/journal.pone.0140908
7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009, 184 с.
Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A. Metabolicheskij sindrom i organy pishchevareniya [Metabolic syndrome and digestive organs]. Moscow: Anacharsis, 2012.
8. Семенова Е. В. Возможности фармакологической коррекции гепатопатии и нарушений жирового обмена при сахарном диабете 1-го типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2009, № 6, с. 138–142.
Semenova E. V. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korekcii gepatopatii i narushenij zhirovogo obmena pri saharnom diabete 1-go tipa [The possibilities of pharmacological correction of hepatopathy and disorders of lipid metabolism diabetes mellitus of the 1st type]. *Experimental and clinical gastroenterology*. – 2009. – no 6. – pp. 138–142.

9. Kummer S., Klee D., Kircheis G., Friedt M. et al. Screening for non alcoholic fatty liver disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional analysis. *Eur. J. Pediatr.*, 2017, 176:529–536.
10. Урсова Н.И., Турина Т.К., Иванова И.Е. и др. Клинические аспекты диагностики и лечения жировой дистрофии печени у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом. *Трудный пациент*, 2010, № 9. – с. 27–32.
Ursova N.I., Tyurina T.K., Ivanova I.E. i dr. Klinicheskie aspekty diagnostiki i lecheniya zhirovoj distrofi pečeni u detej s insulinozavisimym saharnym diabetom [Clinical aspects of diagnosis and treatment of fatty liver dystrophy in children with insulin-dependent diabetes mellitus]. Difficult patient. – 2010. – no 9. – pp. 27–32.
11. 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. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, vol. 54, no. 5, pp. 700–713.
12. Sundaram S.S., Zeitler P., Nadeau K. et al. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2009, vol. 21, no. 4, pp. 529–535.
13. Oliveira A.M., Oliveira N., Reis J. C. et al. Triglycerides and alanine aminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents. *Horm Res*, 2009, vol. 71, pp. 83–88.
14. Patton H.M., Lavine J.E., Van Natta M.L. et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 1961–1971.
15. Almeida A.M., Cotrim H. P., Barbosa D. B. et al. Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound. *World Journal Gastroenterology*, 2008, vol. 14, no. 9, pp. 1415–1418.
16. Дворяковская Г.М., Кутырева Е.Н., Дворяковский И.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени по данным ультразвуковой диагностики. Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2012, № 4, с. 53–61.
Dvoryakovskaya G. M., Kutyreva E. N., Dvoryakovskij I. V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezny' pečeni po dannym ul'trazvukovoj diagnostiki [Nonalcoholic fatty liver disease according to ultrasound diagnostics]. Ultrasound and functional diagnostics. – 2012. – no.4. – pp. 53–61.
17. Kleiner D.E., Brunt E. M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005, vol. 41, pp. 1313–1321.
18. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R. et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2005, vol. 42, pp. 641–649.
19. Новикова В.П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей. Профилактическая и клиническая медицина, 2010, № 3–4 (36–37), с. 33–41.
Novikova V.P. Zhirovoj gepatoz v strukture metabolicheskogo sindroma u detej [Fatty hepatosis in the structure of metabolic syndrome in children]. Preventive and clinical medicine. – 2010. – no.3–4. – pp. 33–41.