

© Е.А. Корниенко, Н.Н. Власов,
А.В. Чистякова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. За последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одним из самых распространенных заболеваний печени у детей и подростков. Этот феномен объясняют резким ростом ожирения среди населения во всем мире, в том числе детского, и увеличением сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением. Имеется достаточно данных, что возраст и пол являются важными факторами, определяющими риск для развития жировой болезни печени у детей. Есть основание считать, что важную роль в патогенезе НАЖБП у детей могут играть гормональный профиль у подростков, наследственность, состояние чувствительности к инсулину и уровень адипоцитокинов. Однако эти исследования пока ограничены небольшим числом наблюдений. Биопсия печени остается стандартом для диагностики и определения стадии НАЖБП. В тоже время у детей в части случаев наблюдается морфологическая картина, которая не характерна для взрослых. Нуждаются в развитии альтернативные неинвазивные способы диагностики НАЖБП и методы визуализации стеатоза печени, особенно у детей. Клинически заболевание у детей протекает разнообразно и может быть злокачественным, но естественное течение и прогноз все еще не определены. Также достоверно не определены необходимые изменения в образе жизни при НАЖБП у детей, и не завершены многоцентровые рандомизированные клинические испытания по лекарственной терапии.

Ключевые слова: стеатоз печени; дети; ожирение; метаболический синдром; заболевание печени; гистология; обзор.

УДК: 616.36-003.826-053.2

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее частой причиной заболевания печени среди как взрослых, так и детей [1]. Высокая распространенность НАЖБП очевидно связана с широким распространением ожирения среди населения, прежде всего в развитых странах мира. 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.

У детей и подростков НАЖБП характеризуется хроническим течением и ее распространение носит глобальный характер. О случаях НАЖБП среди детей сообщают из Северной Америки, Европы, Австралии и Азии [1–12, 54]. В то же время естественное течение НАЖБП у детей остается в значительной мере неизвестным. При этом отдельные авторы обращают внимание, что из-за существенных различий в течении НАЖБП между взрослыми и детьми, не следует экстраполировать данные у взрослых на детей, так как это ведет к ошибочным заключениям [1].

Термин неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) был предложен Ludwig с соавт. в 1980 г. для определения повреждений печени у взрослых пациентов, которые были похожи на алкогольные, но которые встречались у больных, несущественно употреблявших алкоголь [13]. НАСГ у детей впервые описали Moran J. R. с соавт. спустя 3 года [14]. Сегодня чаще применяется более широкое выражение — неалкогольная жировая болезнь печени, тогда как термином НАСГ обозначают только агрессивные формы с признаками жировой дистрофии печеночных клеток, с развитием воспалительной инфильтрации и фиброза [4, 15]. НАЖБП включает в себя более широкий спектр вариантов течения этого заболевания — от предположительно доброкачественного и вяло текущего стеатогепатита до прогрессирующего заболевания печени, которое уже в детстве или отрочестве может привести к циррозу печени [1, 4, 10]. Таким образом, дифференцировать различные формы течения НАЖБП чрезвычайно важно для прогноза, но надежно установить характер поражения печени пока возможно только при гистологическом исследовании ткани печени. Для подтверждения диагноза НАЖБП необходимо, чтобы по крайней мере 5–10 % веса печени составлял жир. На практике морфологи чаще основываются на данных световой микроскопии. Легкой формой считается, когда жировые отложения имеются меньше чем в 1/3 гепатоцитов, умеренной — при жировых отложениях больше, чем в 1/3 гепатоцитов, но меньше чем в 2/3 печеночных клеток, а тяжелую форму диагностируют, когда жировые отложения видны больше чем в 2/3 гепатоцитов [4, 15, 16].

Ожирение определяется как индекс массы тела, превышающий, по данным разных авторов, 95–97 перцентилей соответственно полу и возрасту ребенка [1, 4]. Сегодня повсеместный рост детей и подростков с избыточным весом или ожирением напоминает пандемию. Например, результаты программ экспертного опроса по питанию и национальному здравоохранению (NHANES) в США говорят об утроении частоты ожирения среди подростков с 5% в 1960 г. до 15% в 2000 г. [1, 17, 39]. Данные отчета NHANES 2003/2004 гг. показали, что эта тенденция сохраняется и к тому времени уже 17,1% детей и подростков в США имели ожирение [18]. В Германии от 4 до 8% немецких детей и подростков имеют индекс массы тела (ИМТ) более 97 перцентилей. Это от 0,5 до 1 миллиона детей и подростков в Германии, но только малая их часть наблюдается и лечится у врачей [4, 19, 20]. В России ожирение имеют 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей — в городской [21].

Рост распространенности и тяжести ожирения сопровождается повышением связанных с ожирением сопутствующих заболеваний. Неалкогольная жировая болезнь печени является примером такого связанного с ожирением заболевания, результатом которого может стать значительное повышение уже связанных с печенью заболеваемости и смертности. Данные о распространенности НАЖБП базируются на ряде исследований о частоте избыточного веса из США, Италии и Японии. Однако представленные данные колеблются в зависимости от метода исследования и обследуемых групп. К этому следует добавить, что окончательный диагноз НАЖБП требует биопсии печени, которая не представляется возможной в популяционных исследованиях. В большинстве исследований использовалось определение уровня аминотрансфераз в крови, повышение которых рассматривают как суррогатный маркер жировой болезни печени при условии отрицательных данных относительно других заболеваний печени. Однако чувствительность и специфичность аминотрансфераз в диагностике детской НАЖБП не установлена и не существует других суррогатных маркеров для НАЖБП [1]. Другой метод — магнитно-резонансная томография (МРТ) — также имеет недостатки, например, с его помощью невозможно отличить простой стеатоз от стеатогепатита. Точнее, чем при МРТ, количество воды и жира в печени можно измерить с помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Тем не менее и этот метод имеет некоторые ограничения за счет того, что при МРС оцениваются только отобранные участки печени [1].

Компьютерная томография — более информативный метод диагностики у взрослых [25, 26] — не подходит детям из-за ионизирующего облучения.

По данным отчета III (NHANES III) американской программы обследования питания и национального здравоохранения, который включает результаты обследования 2450 детей в возрасте от 12 до 18 лет, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) было выявлено у 75 (3%) подростков [1, 22]. Об аналогичной доле детей с повышенной АЛТ (3,2%) сообщили в 1998 г. корейские эксперты национального здоровья и питания, которые оценили 1543 человека в возрасте от 10 до 19 лет [27]. В исследовании среди 810 детей на Севере Японии (возрастные колебания от 4 до 12 лет) авторы для оценки НАЖБП использовали УЗИ. Частота повышения эхогенности печени в этом наблюдении составила 2,6% [5]. Таким образом, по представленным данным, экспертами частота распространенности НАЖБП в общей популяции среди детей и подростков в США и Азии оценивается минимум в 3% [1].

В немецкой популяции в целом по приблизительным расчетам также поражено около 3% детей и подростков. На основании этих данных авторы считают, что в Германии имеется около 400 000 детей и подростков с НАЖБП и для сравнения только около 6 000 анти-HCV позитивных ребенка [4]. Однако НАЖБП в первую очередь связывают с наличием ожирения. В этой целевой группе (среди детей и подростков с ожирением) частота заболевания находилась в проведенных исследованиях в пределах от 10 до 77% [22–24].

НАЖБП часто ассоциируется с ожирением, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Но имеется также ряд других заболеваний, сопровождающихся крупнокапельным ожирением печени. Предположительно речь идет о различных фенотипах поражения печени, которые проявляются в результате комбинации предрасполагающих генетических факторов и индивидуального состояния обмена веществ, например, ожирения и диабета. Наиболее частые заболевания и состояния, при которых развивается ожирение печени, представлены в таблице 1 [4].

В уже цитируемом исследовании из США (NHANES III), в котором оценивались избыточный вес и ожирение, результаты показали, что 6% подростков с избыточным весом и 10% с ожирением имели повышенную АЛТ [22]. В другом популяционном исследовании 2575 американских детей и подростков (CATCH) в отношении состояния у них сердечно-сосудистой системы в 3-м, а затем

Таблица 1

Дифференциальный диагноз причин стеатогепатита у детей [4]

Питание	Системные заболевания	Синдромы	Медикаменты
<ul style="list-style-type: none"> • (Острое) истощение • Парентеральное питание • НАЖБП 	<ul style="list-style-type: none"> • Вирусный гепатит С • Заболевания поджелудочной железы • ВЗК • Сахарный диабет • Нефротический синдром • Муковисцидоз • Болезнь Вильсона • α-антитрипсиновая недостаточность • Гликогенозы • Семейная гиперлипопротеинемия • Абetalипопротеинемия • После операций на гипоталамусе 	<ul style="list-style-type: none"> • Turner (Шерешевского–Тернера) • Барде-Бидля • Прадера-Вилли • Липодистрофия 	<ul style="list-style-type: none"> • Амиодарон, метотрексат, стероиды, L-аспарагиназа, витамин А, алкоголь, зидовудин и другие противоантиретровирусные препараты, вальпроат и др.

в 12-м классе частота НАЖБП, как предварительного диагноза в связи с необъяснимым повышением уровня АЛТ, составила 23 % у детей с ожирением [28].

В двух исследованиях из Японии также оценивали уровень аминотрансфераз. В первом, от 1984 г., повышенный уровень аминотрансфераз был выявлен в 12 % (3); во втором, проведенном в 1997 г., сообщается о распространенности повышенного уровня АЛТ до 24 % [7].

При обследовании 84 детей с ожирением в Китае стеатоз печени был заподозрен по данным УЗИ у 77 % и в 24 % признаки стеатоза при УЗИ сочетались с повышенными значениями АЛТ [24]. Также имеется 2 исследования среди детей с ожирением из Италии, где использовали УЗИ для оценки распространенности ожирения печени. В первом обнаружено повышение эхогенности печени в 53 % среди 72 детей, 25 % из которых также имели повышенные аминотрансферазы [6]. Второе исследование среди 375 пациентов выявило частоту повышенной эхогенности печени в 42 % среди детей препубертатного и пубертатного возраста [8].

Также была сделана попытка изучить данные о продолжительности ожирения. В группе из 11 японских детей с ожирением, продолжительностью заболевания от 2 до 7 лет (в среднем в течение 5 лет), были найдены простой стеатоз у 5 детей, стеатоз с воспалением — у 3 и фиброзом — у 3 детей. Цирроз печени не был обнаружен ни в одном случае [33]. Авторы не нашли связь между такими параметрами как возраст, когда началось заболевание и/или продолжительность ожирения как факторами, способствующими 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 [1, 5, 8, 29, 34, 35].

Распределение жировой ткани у 190 детей с избыточным весом изучалось с помощью МРТ. Однако печеночная доля жира на МРТ имела слабую корреляцию с висцеральной жировой тканью, и совсем не имелось достоверной связи с ИМТ или выраженностью подкожной жировой клетчатки [34]. 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 бедер, окружность талии и абдоминальная жировая ткань, которую измеряли с помощью МРТ, была слабой [36, 37].

Другим методом НАЖБП у детей была изучена еще в одном американском исследовании. Проанализированы данные гистологии печени у 742 детей, которые умерли не естественной смертью с 1993 по 2003 гг. Наряду с оценкой распространенности ожирения печени, авторы изучили связь ИМТ с клиническими проявлениями. Результаты этих исследований показали, что ожирение печени (5 % и более от сухого веса органа) было наиболее частой патологией у этих детей в возрасте от 2 до 19 лет. С ожирением печени достоверно были связаны повышенный ИМТ, более старший возраст, мужской пол, этнические испанцы и азиатская раса [31].

Таким образом, избыточный вес и ожирение последовательно определены как значимые факторы риска в отношении НАЖБП/НАСГ в исследованиях из Северной Америки, Европы и Азии [2, 5, 8–12, 29, 32, 54].

Несмотря на многочисленные модификации патогенеза НАЖБП принципиально основой является концепция «двух ударов». Значимыми в современном представлении являются увеличение продукции свободных жирных кислот из-за инсулинорезистентности и гиперинсули-

ма («1-й удар»). Наряду с прямым токсическим воздействием этих жирных кислот обсуждаются другие факторы, которые при уже существующем стеатогепатите индуцируют воспаление и фиброз в печени. За это предположительно ответственны митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, перегрузка железом, возросшая экспрессия фактора некроза опухоли — альфа (ФНО) («2-й удар») [14–16]. Тяжелое течение находят в особенности тогда, когда наступает дополнительное повреждение печени, например, как при инфекции гепатитом С или у детей и подростков после химиотерапии.

В патогенезе НАЖБП/НАСГ у детей инсулинорезистентность также рассматривается как важнейшее звено. Японские исследования у детей, страдающих ожирением, определили инсулинорезистентность и гиперинсулинемию как параметры наиболее тесно связанные с повышенным уровнем АЛТ [7]. По ретроспективной оценке детей с подтвержденной НАЖБП биопсией из США, гиперинсулинемия нattoчак присутствовала у 75 % субъектов. По данным этих авторов, также инсулинорезистентность была прогностической в отношении стеатоза, стеатогепатита, включая гепатит с фиброзом. При изучении толерантности глюкозы ее оценивали по модели гомеостаза резистентности к инсулину или при количественной проверке чувствительности к инсулину [11].

Исследования китайских детей с ожирением подтвердили связь с резистентностью к инсулину, а также эффективность для этого использования гомеостатической модели резистентности к инсулину и количественной проверки чувствительности к инсулину. В этом исследовании диагноз предполагаемого стеатоза печени базировался на основании УЗИ [29].

У взрослых неалкогольный стеатогепатит считается печеночным проявлением метаболического синдрома. Критерии метаболического синдрома у детей и подростков официально не определены [1]. В понятие метаболического синдрома у взрослых включают ожирение, гипертонию, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемию и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови. Поэтому уровень триглицеридов у детей в связи со стеатозом печени был изучен в нескольких исследованиях [9, 12, 26, 29, 37]. Все авторы выявили у большинства таких детей повышенный уровень триглицеридов, как еще в одном исследовании было показано, что у тучных подростков с подозрением на стеатоз печени (внутрипеченочное содержание жира 95 % по данным МРС) по сравнению с контрольной груп-

пой имеется значительно более низкий уровень ЛПВП [35].

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 ее уровень превышал 3 верхние границы нормы [30].

В последние годы возрастает поток научной литературы по исследованиям у человека и животных роли нарушения метаболизма глюкозы в патогенезе обструктивного апноэ во время сна [38]. Однако оценка роли синдрома обструктивного апноэ во время сна и НАЖБП была минимальной, и нет никаких исследований о потенциальной роли этого синдрома у детей при НАЖБП [1], хотя долгосрочное воздействие попеременно гипоксии и реоксигенации, моделирование на животных тяжелого синдрома обструктивного апноэ показало, что гипоксия может вызывать жировую инфильтрацию печени. Предполагают, что это происходит из-за повышенной экспрессии генов липогенеза [39] и генерации активных форм кислорода, активации транскрипционного фактора NF-κB и высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и ФНО-α [40, 41].

Большинство авторов сообщают, что у мальчиков НАЖБП диагностируется чаще, чем у девочек [2, 3, 5, 8–11, 29, 32, 33]. Одним из ключевых положений, которые отличают НАЖБП у части детей от взрослых, является предположение, что половые гормоны могут играть существенную роль в предрасположенности и/или экспрессии НАЖБП в качестве «второго удара» [41].

У взрослых гистологическая картина НАСГ детально описана [25]. Она включает крупнокапельное ожирение, лобулярное воспаление и баллонную дегенерацию часто со скудным образованием телец Маллори и присутствием перисинусоидальных отложений коллагена в третьей зоне с распределением его вокруг венул. В нескольких сериях в детской популяции наблюдались отличные гистологические данные при НАСГ [2, 9–11, 28, 41, 50]. Наряду с типичной картиной для взрослых у части детей и подростков находили другой морфологический вариант, который характеризовался меньшими лобулярными, а больше портальными изменениями в сравнении с взрослыми больными. Также типично в этой группе детей имелся скорее портальный, чем перисинусоидальный фиброз и чаще наблюдались портальные инфильтраты. В тоже время признаки баллонной дегенерации почти не находят. Это позволило некоторым авторам выделить два типа (варианта) НАСГ — один как у взрослых, вто-

Таблица 2

Морфологические признаки различных типов НАЖБП у детей [28]

Морфологический признак	1-й тип	2-й тип
Баллонная дегенерация	2+	—
Перисинусоидальный фиброз	2+	—
Стеатоз	+	+
Портальная инфильтрация	—	2+
Портальный фиброз	—	2+

рой — детский. Морфологические различия 2 типов НАЖБП у детей отражены в таблице 2. НАСГ 2-го типа по данным одного исследования присутствовал в 51 % всех обследованных, в то время как НАСГ, типичный для взрослых (1 тип), — в 17 % случаев. Авторы сравнили клинические и демографические различия у детей с гистологическим 1-м и 2-м типом. Дети со 2-м типом НАСГ оказались моложе и имели более выраженное ожирение. Мальчики существенно чаще имели НАСГ 2-го типа, чем девочки. 2-й тип НАСГ доминировал среди детей из Азии, коренных американцев и этнических испанцев [41]. При сравнении девочки со 2-м типом НАСГ были на несколько лет моложе (10,5 лет), чем девушки с 1-м типом (13,3 лет). Хотя дети не были оценены относительно этапов полового созревания, возраст девочек со 2 типом более соответствовал препубертатному периоду развития и таким образом они скорее имели гормональный профиль, схожий с мальчиками, у которых также доминировал 2 тип НАСГ. Напротив, возраст девушек с 1 типом более соответствовал пубертатному периоду, т. е. они имели более высокий уровень эстрогенов [1, 41]. Половые гормоны обсуждаются в литературе в качестве медиаторов развития или защиты при НАСГ, в частности об экспрессирующей роли тестостерона и защитной — эстрогенов. Например, НАЖБП встречается у женщин в 2 раза чаще после менопаузы по сравнению с женщинами до менопаузы, а заместительная терапия эстрогенами снижает риск развития НАЖБП у женщин после менопаузы [43]. При некоторых других заболеваниях у женщин, сопровождающихся снижением уровня эстрогенов, также была установлена тесная связь с НАЖБП независимо от наличия у них инсулинорезистентности и ИМТ [44, 53].

О потенциальной важной роли половых гормонов в отношении НАЖБП указывает феномен недостаточности ароматазы, фермента, превращающего циркулирующие в крови андрогены в эстрогены. Например, стеатоз печени наблюдается только у самцов мышей с дефицитом ароматазы. В тоже время прием эстрогенов приводил у них к снижению уровня триглицеридов и уменьшению стеатоза печени [45].

Уровнем половых гормонов и выраженностью резистентности к инсулину в период полового созревания можно объяснять их значение для начала развития ожирения печени. Так, в Италии изучили распространенность стеатоза печени, подозреваемого в результате УЗИ в зависимости от периода полового созревания. Самой высокой она была на IV стадии по шкале Таннера (47 %), ниже на II и III стадиях (36 %) и самой низкой на I стадии (33 %) [8].

Период полового созревания связан с развитием физиологической умеренной 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 [1, 46, 47]. Было предпринято продолжительное сравнительное исследование подростков, у которых половое созревание происходило от I стадии до III/IV по шкале Таннера с теми, кто оставался на I стадии в течение периода наблюдения [48]. Как было установлено, чувствительность к инсулину снизилась в среднем на 32 % у детей, которые прогрессировали в своем половом созревании по сравнению с 15 % у тех, кто оставался на начальной стадии. Влияние полового развития на чувствительность к инсулину стало еще более значимо после учета массы тела, свободной от жира и содержания жира в организме.

Но имеются сообщения, которые пока не имеют объяснений. В частности НАЖБП была обнаружена у детей в возрасте от 2 лет [11, 49] и даже опубликованы данные о стеатозе печени у японских детей, не имевших ожирения, в возрасте 3–11 месяцев, у которых при УЗИ диагностировано ожирение печени [50]. Неясным остается, что столь раннее развитие НАЖБП у маленьких детей связано с теми же факторами риска или имеется что-то отличающее эту подгруппу [1].

Относительно низкий вес при рождении с последующим быстрым его увеличением в раннем послеродовом периоде относят у детей к повышенному риску ожирения в будущем и развитию резистентности к инсулину [51]. 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 [1].

В итальянском исследовании оценивали детей с ожирением в возрасте от 7 до 14 лет, 20 из которых имели повышенный уровень АЛТ и стеатоз печени, по данным УЗИ, в сравнении с 30 детьми с нормальным уровнем АЛТ и нормальными результатами при УЗИ. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок и ферритин, были существенно выше в группе с признаками жировой дистрофии печени, но статистически значимой разницы в уровне воспалительных цитокинов, таких как ФНО и IL-6, а также маркера окислительного стресса — глутатионпероксидазы — в этом исследовании обнаружено не было [52]. Также было показано снижение окисления жира у тучных подростков с НАЖБП во всем теле по сравнению с подростками с ожирением, но без НАЖБП [42].

У детей пробовали исследовать роль адипонектина. Адипонектин оказывает влияние на метаболизм глюкозы и липидов, обладает противовоспалительным действием и, как полагают, играют определенную роль в патогенезе НАСГ у взрослых [53]. Было показано, что уровень адипонектина ниже у детей с ожирением в сравнении с подобранными по возрасту подростками без ожирения и находится в обратной зависимости от факторов воспаления, массы жира, инсулинемии и резистентности к инсулину [54]. Уровень адипонектина был ниже также и у детей с ожирением с признаками жировой дистрофии печени, по сравнению с детьми с ожирением, но без доказательств НАЖБП [55, 56].

Таким образом, при нормальном ходе полового созревания у подростков снижается уровень адипонектина и чувствительность к инсулину, а уровень половых гормонов повышается. Эта комбинация может predispose к развитию стеатоза печени у подростка. У детей, которые входят в период полового созревания с избытком жира и/или имеется генетическая предрасположенность к инсулинорезистентности, гормональные изменения могут стать «вторым ударом» в патогенезе НАЖБП [1].

В клинической практике диагноз НАЖБП обычно подозревают после обнаружения повышенного уровня аминотрансфераз и/или на основании данных о стеатозе печени, по результатам УЗИ, КТГ или МРТ, в первую очередь, если перед врачом предстает ребенок с избыточным весом. В большинстве исследований сообщается о довольно узких возрастных границах от 11 до 14 лет таких больных [1, 2, 9–11], хотя стеатоз печени может быть и у ребенка младше 2 лет.

Больные не редко жалуются на боли в животе, преимущественно в правом подреберье. Частота этого симптома составляет от 42 до 59%. Но в целом характерно бессимптомное течение болезни [9, 11]. При физикальном обследовании нередко находят *acanthosis nigricans*, пигментацию кожи от бархатисто-коричневой до черного цвета или «грязные» участки кожи. Типичной локализацией являются кожные складки и затылок, плечи, подмышечные ямки, у части в сочетании с папилломатозом. *Acanthosis nigricans* может наблюдаться у большей половины детей с НАЖБП [10, 11, 56]. При тщательном обследовании этот симптом в различной степени выраженности выявляют у абсолютного большинства детей с НАСГ [1]. Напротив, у больных НАЖБП отсутствуют кожные знаки типичные для других хронических заболеваний печени, как пальмарная эритема или «сосудистые звездочки» [57]. Также часто, находят гепатомегалию, но увеличение органа небольшое. Образование желчных камней у детей и подростков с ожирением встречается чаще, чем у их сверстников с нормальным ИМТ, но в целом относительно редко [4].

Семейный анамнез при НАЖБП может также помочь в диагностике, потому что часто обнаруживаются родственные цепочки [58].

Диагностика НАЖБП требует исключения других хронических заболеваний печени, включая гепатиты В и С, болезнь Вильсона, альфа-1 антитрипсиную недостаточность, аутоиммунные гепатиты, лекарственное поражение печени и полное парентеральное питание.

Хотя повышенный уровень АЛТ и/или повышение эхогенности печени по данным УЗИ, при условии избыточного веса или ожирения больного, выявленная резистентность к инсулину являются убедительными доказательствами в пользу НАЖБП, гистологическая оценка сегодня остается единственным средством точной оценки степени стеатоза, некрозо-воспалительных изменений и выраженности фиброза, а также для разграничения НАСГ и стеатоза печени [1].

В клинических исследованиях частота фиброза составляла при биопсии печени у детей с НАЖБП от 53% до 100%, в том числе имеется описание единичных случаев значительного прогрессирования фиброза в течение нескольких лет и несколько сообщений о детях с циррозом печени [1, 2, 9–11], даже в возрасте 10 лет [10].

Тем не менее прогноз при НАЖБП у детей остается неясным, так как нет достаточного числа наблюдений за отдаленными исходами этого заболевания. По некоторым данным для взрослых через 5 лет после развития прогрессирующего НАСГ риск

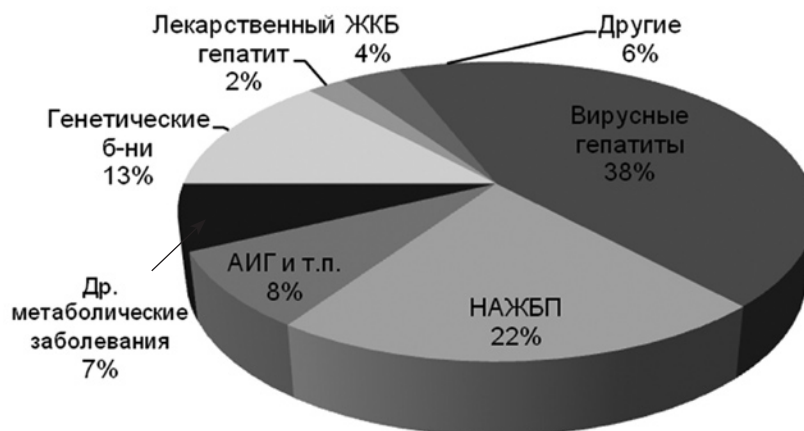


Рис. 1. Структура болезней печени среди детей, обследованных в ДКБ № 5 за 2012 г.

формирования цирроза печени составляет 15 % [59]. Исследования в Японии показали, что, как и ожидалось, риск для взрослых больных с диабетом 2-го типа смерти от цирроза печени оказался выше, чем риск смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний [60]. Число больных, которым из-за НАЖБП-ассоциированного цирроза печени проводится трансплантация органа, до сих пор составляет около 1–2 % всех пересадок печени [61]. Повышенный риск в отношении цирроза находят для различных этнических групп, в особенности для испанского и азиатского населения, для больных с более выраженной инсулинорезистентностью, возраста от 40 до 50 лет, в прямой зависимости — от повышенного ИМТ, женщины болеют тяжелее [4]. У детей и подростков имеются существенные различия от взрослых пациентов. В первую очередь, при гистологическом исследовании печени у детей и подростков находят меньше лобулярных и больше портальных изменений в сравнении с взрослыми, также типичен скорее портальный, чем перисинусоидальный фиброз и чаще встречаются портальные инфильтраты [9, 10, 59]. В тоже время некоторые исследования у взрослых показали, что именно выраженность портального фиброза позволяет с большой вероятностью подозревать неблагоприятный прогноз такой формы заболевания. При исследовании 43 детей и подростков ($12,4 \pm 3,3$ года) в США также прогрессирующее заболевание печени с преимущественно с портальным фиброзом значимо достоверно чаще сочеталось у детей, которые отмечали боли в правом подреберье, и с повышенными значениями при определении «гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности» [28].

Наш опыт свидетельствует, что представленные тенденции и результаты исследований за НАЖБП у детей находят отражение у нами наблюдаемых больных. С 2011 года на базе поликлиниче-

ского отделения детской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДКБ № 5) осуществляется городской прием детей с заболеваниями печени. Для примера, на рисунке 1 представлена структура болезней печени у детей за 2012 год.

Всего было обследовано в амбулаторной форме или в условиях стационара 403 ребенка. У 4 пациентов патологии печени не выявлено. Как следует из представленных на рисунке 1 данных, НАЖБП стала второй по частоте причиной для обращения к гепатологу, уступая только сборной группе из вирусных гепатитов и вирусных заболеваний, сопровождающихся синдромом гепатита. Нами были проанализированы некоторые клинические и лабораторные данные у 32 детей в возрасте от 8 до 18 лет, которые имелись в распоряжении в рамках обследования соответственно возможностям обязательного медицинского страхования. Больные были отобраны при сплошной выборке.

У больных отмечено два возрастных пика: от 9 до 11 лет и от 15 до 17 лет. Первый пик соотносится с данными литературы, второй не следует рассматривать как начало развития заболевания. По данным анамнеза, признаки ожирения у этих детей имелись давно, но только ко времени первичного обращения их целенаправленно обследовали в отношении состояния печени. Это отмечают и другие исследователи, что в Европе и США лишь небольшая часть детей с избыточным весом находится в постоянном контакте с педиатром, детским гастроэнтерологом или диетологом [1, 4].

В наших наблюдениях, также как сообщают и другие авторы, преобладали мальчики, которых было 23 против 9 девочек. Все больные были направлены из-за повышенного уровня сывороточных аминотрансминаз или из-за патологических изменений при УЗИ печени. 28 больных (87,5 %) были с ожирением, 3 — с ИМТ, который немного

не достиг 97 перцентилей и 1 — с сахарным диабетом. У 18 больных пальпировалась увеличенная печень и у одного из них увеличенная селезенка. 11 из 32 больных имели *acanthosis nigricans*. Аминотрансферазы, больше аланинаминотрансфераза, были повышены у 13 больных. Обычно их уровень превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза, но не более чем 3 норм. Дополнительно у 5 больных из тех, у кого были повышены трансаминазы, отмечалось умеренное повышение гамма-глутамилтранспептидазы и/или щелочной фосфатазы. Липидный профиль смогли определить у 12 больных: у 5 имела гиперхолестеринемия и у 7 — гипертриглицеридемия. У 17 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.

Терапия для лечения НАЖБП ни у детей, ни у взрослых не разработана. Стратегия в лечении НАСГ до настоящего времени основана на современном понимании патогенеза этого заболевания — теории «двух ударов». Изучают влияние на течение НАЖБП снижения веса/уменьшения висцерального жира, повышения чувствительности к инсулину и антиоксидантной терапии.

Несколько клинических неконтролируемых исследований показали эффективность от снижения веса при низкокалорийной диете и физических упражнениях. Это проявлялось снижением или нормализацией уровня трансаминаз и улучшением по данным УЗИ [6, 9, 26, 62], но нет опубликованных исследований о диете и физических упражнениях, которые продемонстрировали улучшение гистологии печени при снижении веса у детей. Несмотря на ограниченность данных об оптимизации здоровой диеты в сочетании с физическими упражнениями, их следует назначить у всех детей с диагнозом НАЖБП. Конкретную диету, которая будет полезной в лечении НАЖБП, предстоит разработать.

Были сделаны попытки лекарственной терапии НАСГ средствами, повышающими чувствительность к инсулину. В одном открытом пилотном исследовании у 10 детей с подтвержденным биопсией НАСГ и повышенным уровнем АЛТ был оценен метформин [55]. После 6 месяцев терапии наблюдалось значимое снижение уровня АЛТ в крови и уменьшение проявлений жировой дистрофии печени по данным МРС. Однако в России препарат разрешен после 15 лет. Другого препарата — thiazoladinedione, который представляется более перспективным, на российском рынке пока нет. Антиоксидантная терапия также изучалась у детей

с НАСГ. Открытое испытание у детей перорального приема витамина Е от 2 до 4 месяцев привело к нормализации уровня аланинаминотрансферазы у всех 11 детей с ожирением [27].

Изучалось также действие урсodeоксихолевой кислоты (УДХК), имеющей доказанный цитопротективный эффект, в качестве потенциальной терапии НАЖБП у взрослых и детей. В исследовании из Италии оценивали эффективность УДХК у 31 ребенка, страдающих ожирением в возрасте от 4 до 14 лет с повышенным уровнем аминотрансфераз. При терапии в дозе 10–12,5 мг/кг в день в течение 6 месяцев значимых положительных результатов получено не было. Однако среди детей, направленных на это лечение, были и те, кто не соблюдал диету и не выполнял программу физических упражнений, что, несомненно, повлияло на статистические результаты [60].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты // В книге под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — С. 312–329.
3. 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. — Vol. 47. — P. 23–27.
4. 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. — P. 6192–6197.
5. Baldrige A.D., Perez-Atayde A.R., Graeme-Cook F. et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study // J. Pediatr. — 1995. — Vol. 127. — P. 700–704.
6. Baumann U. Die kindliche Fettlebererkrankung: Kritische Einschätzung und Ergebnisse einer Umfrage unter pädiatrischen Gastroenterologen // Dtsch Arztebl. — 2005. — Vol. 102 (39). — A-2634/B-2225/C-2101, MEDIZIN.
7. Bottner A., Kratzsch J., Muller G. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4053–4061.

8. 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. – P. 1257–1263.
9. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1649–1657.
10. 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. – P. 725–730.
11. Duman D.G., Celikel C., Tuney D. et al. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 346–351.
12. Dunger D.B. Obesity and the insulin resistance syndrome // *Arch. Dis. Child.* – 2005. – 90. – P. 1.
13. Fishbein M., Cox S. Non-alcoholic fatty liver disease in a toddler // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 2004. – Vol. 43. – P. 483–485.
14. 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. – P. 83–88.
15. 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. – P. 1428–1432.
16. Goran M.I., Gower B.A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2444–2450.
17. Goran M.I., Gower B.A. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Vol. 70. – P. 149S–156S.
18. 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. – Vol. 24. – P. 772–776.
19. Hewitt K.N., Pratis K., Jones M.E. et al. Estrogen replacement reverses the hepatic steatosis phenotype in the male aromatase knockout mouse // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145. – P. 1842–1848.
20. Hubscher S.G. Role of liver biopsy in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 1107–1115.
21. Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C. et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 46–54.
22. 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. – P. 317–321.
23. Kimata H. Increased incidence of fatty liver in non-obese Japanese children under 1 year of age with or without atopic dermatitis // *Public Health.* – 2006. – Vol. 120. – P. 176–178.
24. Kinugasa A., Tsunamoto K., Furukawa N. et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children // *J. Pediatr. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 3. – P. 408–414.
25. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1313–1321.
26. Kocak N., Yuce A., Gurakan F. et al. Obesity: a cause of steatohepatitis in children // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 1099–1100.
27. Lavine J.E. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – P. 734–738.
28. Li J., Grigoryev D.N., Ye S.Q. et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 1643–1648.
29. Louthan M.V., Barve S., McClain C.J. et al. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric non-alcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147. – P. 835–838.
30. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
31. Mandato C., Lucariello S., Licenziati M.R. et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity – related liver disease // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 147. – P. 62–66.
32. Manton N.D., Lipsett J., Moore D.J. et al. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents // *Med. J. Aust.* – 2000. – Vol. 173. – P. 476–479.
33. Moran J.R., Ghishan F.K., Halter S.A. et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction // *Am. J. Gastroenterol.* – 1983. – Vol. 78. – P. 374–377.
34. 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. – P. 94–98.
35. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Cornerstone.* – 2001. – Vol. 3. – P. 47–57.
36. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1202–1219.
37. 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. — Vol. 37. — P. 621–625.
38. Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1549–1555.
 39. Ogden C.L., Flegal K.M., Carroll M.D. et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000 // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 1728–1732.
 40. Park H.S., Han J.H., Choi K.M. et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 82. — P. 1046–1051.
 41. Patton H.M., Sirlin C., Behling C. et al. Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Critical Appraisal of Current Data and Implications for Future Research // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 43. — P. 413–427.
 42. 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. — Vol. 15 (4). — P. 473–477.
 43. Punjabi N.M., Polotsky V.Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea // *J. Appl. Physiol.* — 2005. — Vol. 99. — P. 1998–2007.
 44. Rashid M., Roberts E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — Vol. 30. — P. 48–53.
 45. Reinehr T., Wabitsch M. Treatment of obese children and adolescents in Germany // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 37. — P. 208.
 46. Roberts E.A. Steatohepatitis in children // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 749–765.
 47. 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. — P. 701–709.
 48. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 745–750.
 49. Sasaki A., Horiuchi N., Hasegawa K., Uehara M. Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka district, Japan // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1989. — Vol. 7. — P. 33–40.
 50. Schwimmer J.B., Behling C., Newbury R. et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 641–649.
 51. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics.* — 2006. — Vol. 118 (4). — P. 1388–1393.
 52. Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B. et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 500–505.
 53. Schwimmer J.B., Khorram O., Chiu V. et al. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83. — P. 494–497.
 54. Schwimmer J.B., McGreal N., Deutsch R. et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 115. — P. 561–565.
 55. Schwimmer J.B., Middleton M.S., Deutsch R. et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 871–879.
 56. 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. — P. 727–733.
 57. Suzuki Y.J., Jain V., Park A.M. et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases // *Free Radic. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 40. — P. 1683–1692.
 58. 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. — P. 2002–2009.
 59. Vajro P., Fontanella A., Perna C. et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 239–241.
 60. 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. — P. 739–743.
 61. Wabitsch M. Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland // *Monatschrift. Kinderheilkd.* — 2004. — Vol. 152. — P. 832–833.
 62. Willner I.R., Waters B., Patil S.R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2957–2961.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDHOOD

Kornienko E.A., Vlasov N.N., Chistyakova A.V.

◆ **Resume.** In recent years the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become one of the most common liver disease in children and adolescents. This phenomenon is explained by the

sharp rise in obesity among the population worldwide, including children, and increased co-morbidities associated with obesity. There is sufficient evidence that age and gender are important determinants of the risk for the development of fatty liver disease in children. There is reason to believe that an important role in the pathogenesis of NAFLD in children may play a hormonal profile in adolescents, family history, the state of insulin sensitivity and the level of adipocytokines. However, these studies are still limited to a small number of observations. Liver biopsy remains the standard for the diagnosis and staging of NAFLD. At the same time, children in some cases observed morphological

pattern, which is not typical for adults. There is a need for the development of alternative non-invasive methods of diagnosis of NAFLD and imaging of hepatic steatosis. Clinically, the disease occurs in children is diverse and can be malignant, but the natural history and prognosis are still to be determined. Also the necessary lifestyle changes in NAFLD in children are not determined reliably, and a multi-center randomized clinical trials on the drug therapy are not completed.

◆ **Key words:** fatty liver; children; obesity; metabolic syndrome; liver diseases; histology; treatment; review.

◆ Информация об авторах

Корниенко Елена Александровна — д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Власов Николай Николаевич — канд. мед. наук, доцент. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vlassovnik12@yahoo.com.

Чистякова Александра Владимировна — кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Kornienko Elena Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Vlasov Nikolai Nikolayevich — MD, PhD, Assoc. Professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vlassovnik12@yahoo.com.

Chistyakova Alexandra Vladimirovna — Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia.