

А.А. Звягин, д-р мед. наук, профессор, Н.Ю. Фатеева, Л.В. Мошурова, канд. мед. наук, Т.В. Чубаров, канд. мед. наук, доцент, О.А. Жданова, д-р мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

ОТ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ К МЕТАБОЛИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатоз, стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота, дети

Keywords: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, children

Резюме. В 2020 г. международной группой экспертов предложено заменить у взрослых термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) на «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП). В 2021 г. той же международной группой предложено это сделать и у детей. В статье представлены данные о причинах такого изменения, обсуждаются вопросы диагностики и терапии МАЗБП у детей. Причинами введения нового термина МАЗБП являются неоднородность этиологии НАЖБП, доказательства связи НАЖБП у больных ожирением с показателями метаболического синдрома, некорректность термина «неалкогольный» у детей, не употребляющих алкоголь. Приводятся сведения о диагностике, включающей выявление стеатоза и фиброза печени, сывороточных маркеров поражения печени. Охарактеризована роль инструментальных методов: ультразвукового исследования, эластографии, томографии, биопсии. Обсуждается лечение МАЗБП (включающее диету, физическую активность), а также возможность применения лекарственных препаратов – лираглутида, урсодезоксихолевой кислоты и др.

Summary. In 2020, an international group of experts proposed to replace the term "non-alcoholic fatty liver disease" (NAFLD) in adults with "metabolic-associated fatty liver disease" (MAFLD). In 2021, an international group also proposed to do this in children. The article presents data on the causes of this change, discusses the issues of diagnosis and therapy MAFLD in children. The reasons for the transition to the term MAFLD are: heterogeneity in the etiology of NAFLD, evidence of the association of MAFLD in obese patients with indicators of metabolic syndrome, the incorrectness of the term "non-alcoholic" in children who do not drink alcohol. Information is provided on diagnostics, including the detection of liver steatosis and fibrosis, serum markers of liver damage. The characteristic of instrumental methods is given: ultrasound, elastography, tomography, biopsy. The treatment of MAFLD, including diet, physical activity. The possibility of using drugs – liraglutide and others, as well as ursodeoxycholic acid is discussed.

Для цитирования: От неалкогольной к метаболически-ассоциированной жировой болезни печени: современная терминология и тактика ведения детей / А.А. Звягин [и др.] // Практика педиатра. 2023. № 2. С. 14–21.

For citation: Zvyagin A.A. et al. From non-alcoholic to metabolic-associated fatty liver disease: modern terminology and management tactics for children. *Pediatrician's Practice*. 2023;(2):14–21. (In Russ.)

Поражение печени, согласно современным данным, имеют 77% детей с ожирением и избыточной массой тела [1]. Систематическое изучение этой проблемы насчитывает уже более 40 лет, а начало его связывают с публикацией J.R. Moran и соавт. [2], которые впервые описали стеатогепатит у 2 мальчиков и девочки 10–13 лет с индексом массы тела (ИМТ) 28,5–33,2 кг/м² [3]. С 80-х гг. прошлого века и до настоящего времени изменения, выявляемые у больных с ожирением и избыточной массой тела, обозначались термином «неалкогольная

жировая болезнь печени», который был придуман J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [4]. Согласно рекомендациям Европейского (ESPGHAN) [5] и Северо-Американского (NASPGHAN) [6] обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – общий термин, относящийся ко всему спектру заболеваний, при которых имеется жировая инфильтрация печени при отсутствии генетических заболеваний, значительного употребления алкоголя или приема лекарств, вызывающих стеатоз; жировая ин-

Дифференциальный диагноз стеатоза печени у детей [5]

Генетические/метаболические нарушения	Медикаменты
<ul style="list-style-type: none"> • Неалкогольная жировая болезнь печени • Нарушения окисления жирных кислот и митохондриальные нарушения • Дефицит цитрина • Болезнь Вильсона • Неконтролируемый диабет • Липодистрофия • Дефицит лизосомной кислой липазы • Семейная комбинированная гиперлипидемия • А-β-/гипо-β-липопротеинемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Амiodарон • Кортикостероиды • Некоторые нейролептики • Некоторые антидепрессанты • Высокоактивная антиретровирусная терапия • Вальпроевая кислота
Диетические причины	Инфекции
<ul style="list-style-type: none"> • Белково-энергетическая недостаточность • Злоупотребление алкоголем • Быстрая хирургическая потеря веса • Парентеральное питание 	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатит С (генотип 3)

фильтрация определяется как накопление жира более 5% от массы печени, что выявляется с помощью визуализирующих методов, количественного определения или гистологической оценки.

НАЖБП – хроническое заболевание печени, возникающее в результате чрезмерного накопления жира в печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и проявляющееся у детей и подростков чаще всего неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом (НАСГ). Они представляют собой формы/стадии заболевания, которые при прогрессировании могут приводить к развитию фиброза. Неалкогольный стеатогепатоз характеризуется накоплением капель жира, жировых включений в гепатоцитах (стеатоз), а НАСГ – наличием участков воспаления, жировой инфильтрации печени, а также некротическими изменениями в гепатоцитах и в некоторых случаях баллонной дегенерацией гепатоцитов и фиброзом [5].

Современные данные свидетельствуют о том, что накопление жира в печеночной паренхиме происходит при многих заболеваниях. В рекомендациях NASPGHAN [5] выделяется 4 группы таких причин – генетические/метаболические нарушения, медикаменты, диетические причины, инфекции (см. таблицу). Дифференциальная диагностика у больных с ожирением предполагает их исключение. Европейские рекомендации включают значительно больший перечень заболеваний, которые также распределены на 4 группы [6].

В 2020 г. международная группа экспертов [7] предложила заменить термин НАЖБП у взрослых пациентов на другой – «жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией», или «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), а в 2021 г. той же международной группой предложено это сделать и у детей [8, 9]. Основные причины, по которым эксперты выдвинули это предложение [10]:

1. Неоднородность НАЖБП по своей этиологии (см. таблицу). Очевидно, что столь разные фенотипические проявления накопления жировой ткани в печени нельзя рассматривать или лечить как единое заболевание с применением универсального подхода к терапии.
2. Доказательства связи развития НАЖБП у больных ожирением с показателями метаболического синдрома (МС), в результате чего НАЖБП рассматривается сейчас многими специалистами как печеночное проявление МС. Среди установленных клинических состояний, тесно связанных с НАЖБП, особое внимание уделяется абдоминальному ожирению и другим особенностям МС [11–13], включая инсулинорезистентность [14–16], дислипидемию [17–19], артериальную гипертензию [20] и другие нарушения, повышающие сердечно-сосудистый риск [21].
3. Термин «неалкогольный» в названии патологии у детей, которые его не употребляют или употребляют редко и незначительно (например, подростки), не имеет смысла и вызывает настороженность, тревогу и разочарование у родителей и пациентов.

Взаимосвязь между НАЖБП и МС является одной из наиболее часто обсуждаемых проблем, и многочисленные исследования продемонстрировали связь между ними. Высказывается мнение о том, что накопление жира в печени – чувствительный и ранний показатель метаболической дисфункции. Распространенность МС среди лиц, не страдающих ожирением, составила приблизительно 18%, а среди лиц с НАЖБП, страдающих ожирением, достигла 67% [22]. Наличие метаболических нарушений сопряжено с высоким риском прогрессирования заболевания и развития НАСГ и фиброза у пациентов с НАЖБП, и наоборот, при НАЖБП отмечались более часто и были более выраженными гиперхолесте-

ринемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, более высокий индекс НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), частота сахарного диабета (СД) 2-го типа, нарушения метаболизма глюкозы [23–30]. Установлено также, что НАЖБП у детей с ожирением связана с многочисленными факторами сердечно-сосудистого риска. В обзорных статьях [8, 31, 32] имеется достаточно много и других данных о НАЖБП и метаболических нарушениях при ожирении у детей, что убедительно доказывает наличие тесной взаимосвязи между этими нарушениями. Это и стало основанием для замены термина НАЖБП на МАЖБП и определения этого понятия.

Диагностические критерии МАЖБП [8, 9], которая может быть установлена у детей 10–16 лет, основаны на выявлении стеатоза печени с помощью биопсии печени/методов визуализации/биомаркеров крови в дополнение к одному из следующих состояний:

- абдоминальное ожирение: окружность талии \geq 90-го перцентиля с поправкой на возраст и пол;
- высокий уровень глюкозы в плазме крови натощак (≥ 100 мг/дл, или 5,6 ммоль/л), или известный СД 2-го типа, или преддиабет;
- наличие по крайней мере двух метаболических нарушений у худощавых пациентов – повышенного уровня триглицеридов (≥ 110 мг/дл, или $\geq 1,24$ ммоль/л), низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (≤ 40 мг/дл, или $\leq 1,03$ ммоль/л), высокого артериального давления (систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт. ст.), НОМА-IR $\geq 2,5$, повышенного уровня высокочувствительного С-реактивного белка (> 2 мг/л).

Фактически это сочетание выявленного стеатоза печени с компонентами МС; указанные критерии применяются для детей 10–16 лет, у детей до 10 лет МАЖБП не диагностируется, так как МС встречается крайне редко и не имеет диагностических критериев. У пациентов старше 16 лет применяются критерии диагностики МС как у взрослых: избыточный вес/ожирение, СД или признаки нарушения метаболизма, обычно определяемые как две и более из следующих характеристик: 1) окружность талии ≥ 102 см у европейских мужчин и 88 см у женщин (или ≥ 90 и 80 см соответственно у азиатов); 2) артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или специфическое медикаментозное лечение; 3) уровень триглицеридов $\geq 1,70$ ммоль/л или специфическое медикаментозное лечение; 4) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин; 5) преддиабет (т. е. уровень глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л, или уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки 7,8–11,0 ммоль/л, или уровень гликированного гемоглобина 5,7–6,4%); 6) оценка модели гомеостаза –

индекс НОМА-IR $\geq 2,5$; 7) уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) > 2 мг/л.

При сравнении клинических особенностей МАЖБП и НАЖБП у детей отмечено их сходство у подавляющего большинства больных, но 19% детей с НАЖБП не могут быть отнесены к категории пациентов с МАЖБП [33].

Диагностика МАЖБП у детей прежде всего основывается на исключении других причин хронического заболевания печени, таких как болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, вирусные гепатиты В, С, другие, наследственный гемохроматоз. Кроме того, важно исключить иные причины стеатоза печени, особенно в возрасте до 10 лет – генетические заболевания, связанные с врожденными нарушениями обмена веществ (нарушение активности α -1-антитрипсина, тирозинемия I типа, галактоземия, дефицит лизосомной кислой липазы, дефект митохондриального и пероксисомального окисления жирных кислот, муковисцидоз).

Наиболее надежным методом, «золотым стандартом» оценки МАЖБП является биопсия печени [5, 6], однако в повседневной клинической практике она используется крайне редко [34]. При анализе распространенности МАЖБП у детей и подростков с ожирением было показано, что оценка состояния печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ) схожа с таковой при МРТ, но сильно занижена по сравнению с таковой при биопсии печени. Это отражает сложность точной диагностики МАЖБП неинвазивными методами [35]. NASPGHAN рекомендует проведение биопсии печени у детей с риском развития стеатогепатита и/или прогрессирующего фиброза, учитывая такие факторы риска, как наличие СД 2-го типа, спленомегалии, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 80 ед./л, отношение аспартатаминотрансфераза (АСТ)/АЛТ > 1 и наличие связанного с заболеванием пангипопитуитаризма. Биопсия печени, выполненная по таким показаниям, выявляет примерно у 1 из 4 детей НАСГ, а у 15% наблюдается фиброз печени III стадии [5].

Биохимический анализ крови на содержание сывороточных биомаркеров поражения печени является рутинным в диагностике и оценке МАЖБП. Определяют уровень АЛТ, АСТ и γ -глутамилтрансферазы. Многие исследователи используют АЛТ как маркер МАЖБП в оценке ее распространенности у детей с повышенной массой тела, хотя повышение уровня АЛТ не считается специфичным маркером, но в сочетании с избыточной массой тела или ожирением будет достаточно чувствительным маркером. Доказана положительная корреляционная связь между уровнем АЛТ и SDS ИМТ [36]. Согласно рекомендациям NASPGHAN [5], необходимо дальнейшее обследование, если уровень АЛТ при первом анализе со-

ставляет ≥ 80 ед./л или если уровень АЛТ постоянно (>3 мес) в 2 раза выше верхней границы нормы (у девочек ≥ 44 ед./л, у мальчиков ≥ 52 ед./л). Важным с практической точки зрения является тот факт, что верхние значения референсных интервалов АЛТ установлены слишком высокими для выявления жировой дистрофии печени. Уровень АЛТ в 95-м процентиле у детей с нормальной массой тела, с нормальным обменом веществ, без заболеваний печени должен составлять 25,8 ед./л для мальчиков и 22,1 ед./л для девочек. При таком ограничении чувствительность диагностики возросла с 32 до 80% у мальчиков и с 36 до 92% у девочек [32, 37]. Необходимо оценивать показатели липидного и углеводного обмена, что вытекает из определения МАЖБП – уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы, инсулина [5, 9].

Важный элемент обследования пациентов с МАЖБП и ожирением – визуализация для диагностики и количественной оценки стеатоза, с этой целью применяются УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Использование УЗИ для скрининга было рекомендовано ESPGHAN [6] в 2012 г., а в России обществом детских эндокринологов. УЗИ является наиболее широко используемым методом визуализации для диагностики и оценки распространенности МАЖБП в общей популяции. Обычное УЗИ используется для качественной оценки стеатоза, при этом оно информативно при умеренной и тяжелой степени стеатоза (более 30% жира в печени), чувствительность составляет 85%, специфичность 94% при подтвержденной биопсией МАЖБП [32]. При стеатозе УЗИ выявляет гепатомегалию, гиперэхогенность ткани печени, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками [34]. К недостаткам метода относят неколичественную оценку стеатоза, снижение чувствительности при стеатозе с количеством жира $<30\%$. В настоящее время разработаны и начинают применяться новые методы – обычное УЗИ дополнено количественной оценкой стеатоза по контролируемым параметрам сдвиговой волны. Этот метод называется эластографией [38]. Основным его преимуществом является количественная оценка стеатоза печени, хотя имеются некоторые ограничения. Ряд экспертов полагает, что количественная оценка стеатоза не имеет большого значения в клинической практике, поскольку тяжесть МАЖБП преимущественно связана с тяжестью фиброза. Более того, нет единого мнения о пороговых значениях для определения тяжести стеатоза у взрослых или детей [32].

Магнитно-резонансная томография является точным и надежным методом выявления стеатоза и его количественной оценки, позволяет определять со-

держание жира в печени $>5\%$, но ее использование в обычной клинической практике остается ограниченным из-за высокой стоимости. Кроме стеатоза, МРТ печени позволяет оценить наличие и степень выраженности фиброза печени. Компьютерная томография, хотя и имеет чувствительность 82%, специфичность 100%, не может широко применяться из-за лучевой нагрузки и высокой стоимости [5, 34].

Для выявления фиброза печени при МАЖБП и определения его стадии могут использоваться неинвазивные тесты на основании сывороточных маркеров, которые входят в специальные шкалы. У детей для прогнозирования фиброза были предложены педиатрический индекс фиброза при НАЖБП (Pediatric NAFLD Fibrosis Index) [32] и шкала оценки фиброза при НАЖБП у детей (Pediatric NAFLD Fibrosis Score, PNFS) [39]. PNFS лучше предсказывала прогрессирующий фиброз у детей и фиброз, связанный с прогрессирующим заболеванием печени, для расчета используется возраст, ИМТ, АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина [39].

Другим вариантом для оценки наличия и гистологической активности стеатоза, воспаления, фиброза может быть использование расчетных индексов [34, 40] на основании ряда биохимических показателей и некоторых анамнестических данных (ФиброМакс). Он включает следующие тесты: ФиброТест для оценки тяжести фиброза с определением стадии (F0–F4) в соответствии с международной системой METAVIR; АктиТест для оценки активности некротического и воспалительного процессов с определением степени (A0–A3); СтеатоТест для оценки наличия и выраженности стеатоза печени; НэшТест для оценки наличия НАСГ у больных с избыточной массой тела, гиперлипидемией и инсулинорезистентностью, а также у больных СД; ЭшТест для оценки наличия алкогольного стеатогепатита у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Сокращенный вариант теста ФиброМакс включает только 2 шкалы (степень фиброза и активности воспалительного процесса в печени) и известен под названием ФиброТест.

Еще одним методом неинвазивной оценки фиброза является эластография с использованием Fibroscan®, которая позволяет определить стадию (F0–F4) в соответствии с международной системой METAVIR. Современные данные подтверждают использование Fibroscan® для оценки МАЖБП в детской популяции [32]. Для оценки фиброза, наряду со стеатозом, может применяться эластография сдвиговой волны [38]. Выделяют эластографию точечной сдвиговой волны (point shear wave elastography) и двумерную эластографию сдвиговой волны (two-dimensional shear wave elastography). Недостаток метода – искажение результатов при выраженном некровоспалительном процессе.

Терапевтическая стратегия ведения детей с МАЖБП и ожирением включает немедикаментозное и медикаментозное лечение и направлена прежде всего на снижение ИМТ. Необходимо изменение образа жизни, включающее диету, физическую активность и уменьшение времени использования компьютера, гаджетов. На это указывают международные рекомендации NASPGHAN [5] и российские рекомендации общества детских эндокринологов [41].

Рекомендуется нормокалорийная диета, а гипокалорийная является альтернативной и может использоваться по показаниям. Ограничивается потребление сладких напитков (запрет/потребление не чаще чем 1 раз в неделю не более 1 порции сладких газированных напитков, соков, компотов, морсов, сладких молочных продуктов) и сладких фруктов (до 1 порции весом 100 г в день), следует обеспечить достаточный прием питьевой воды в соответствии с желанием больного, а также соблюдение режима питания (обязательный завтрак, 4-разовое питание, медленный прием пищи без просмотра компьютера, мобильного устройства, телевизора), контроль размера и количества порций (вторая порция обеда/ужина через 20 мин после первой), обогащение рациона овощами (300 г в день для детей младшего возраста, 400 г для подростков), уменьшение потребления картофеля как единственного овоща, увеличение потребления продуктов, богатых пищевыми волокнами [41].

Важный аспект лечения – физическая активность. Умеренная физическая активность должна быть ежедневной и длиться не менее 60 мин, а высокоинтенсивная – не менее 3 раз в неделю. Могут использоваться различные виды аэробных тренировок: бег, аэробные танцы и гимнастика, дозированная ходьба, плавание, упражнения на велоэргометре, бег на беговой дорожке и др. Необходимо сократить время, которое ребенок проводит за просмотром телевизора, гаджетов, компьютера, до 2 ч в день или меньше. Эффективности физической активности посвящено несколько обзоров, в которых подробно обсуждаются различные аспекты [42, 43].

Наблюдения показывают, что долгосрочное (24 мес) изменение образа жизни сопровождается у детей улучшением гистологических характеристик печени, биохимических показателей (уровня АЛТ, АСТ, γ -глутамилтрансферазы, липопротеидов) и индекса НОМА-IR [32]. Очень важно вовлечение всей семьи в изменение образа жизни ребенка с МАЖБП и ожирением, чтобы организовать диетическое питание и больше двигаться, так как для детей родители часто являются главным образцом для подражания.

Идут поиски и препаратов для лечения МАЖБП, которые воздействуют непосредственно на гепатоциты [44]. Современные данные свидетельствуют о возможности применения для этого урсодезоксихо-

левой кислоты (УДХК), которая играет важную роль в патогенезе МАЖБП. В частности, она может ингибировать апоптоз и индуцировать аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax [45]. Также она регулирует уровень белка, связывающего стероидные регуляторные элементы (SREBP), а сигнальный путь АКТ/mTOR/SREBP-1 регулирует метаболизм липидов в клетках печени [46]. Таким образом, УДХК действует на ведущую причину МАЖБП – отложение жира в гепатоцитах, активируя аутофагию и экзоцитоз, что ведет к выведению жира из клеток печени. Такой эффект достигается и при соблюдении диеты.

В рандомизированном контролируемом исследовании [47] у взрослых со стеатогепатитом было показано, что лечение УДХК в течение 12 мес было безопасным, снижало уровень аминотрансфераз, сывороточного маркера фиброза (ФиброТест), значительно улучшало показатели гликемического контроля и инсулинорезистентности. В другом контролируемом рандомизированном исследовании УДХК применялась с витамином Е в течение 2 лет; было достигнуто снижение активности АСТ и АЛТ, выраженности стеатоза печени у пациентов с НАСГ [48]. В международном несравнительном многоцентровом исследовании УСПЕХ, которое прошло в условиях реальной клинической практики, были получены данные о том, что применение препарата УДХК «Урсосан»® в дозе 15 мг/кг/сут в течение 24 нед ведет к снижению цитолиза, воспаления, холестаза, нормализации липидного обмена (уровня триглицеридов, холестерина), снижению сердечно-сосудистых рисков по шкале ASCVD, отсутствию прогрессирования фиброза. Монотерапия препаратом «Урсосан»® привела к снижению индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index), что отражало уменьшение содержания жира в печени, при этом масса пациентов достоверно не менялась, что подтверждает способность УДХК «выводить жир из печени» даже у пациентов, не снижающих вес [49].

Имеющиеся данные о применении УДХК у детей также подтверждают безопасность и эффективность ее применения у детей с МАЖБП [50]. В российском наблюдательном исследовании отмечено, что после терапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг нормализация активности печеночных ферментов достигнута у 96% детей с НАСГ [51].

Сегодня в аптечной сети предлагается несколько препаратов УДХК различных фирм-производителей. Препаратом, который давно уже присутствует на российском фармацевтическом рынке и хорошо зарекомендовал себя, является «Урсосан»® фирмы PRO.MED.CS.Praha a.s. Этот препарат неоднократно изучен, в том числе в уже упомянутом исследовании УСПЕХ [49], и была показана его эффективность.

Важно отметить возможность его использования у детей и подростков, так как он не имеет ограничений по возрасту и выпускается в удобных формах – в капсулах по 0,25 г и таблетках по 0,5 г, покрытых пленочной оболочкой, что позволяет легко дозировать его у детей разного возраста с повышенной массой тела. Может быть использован при всех формах МАЖБП, в инструкции к препарату в показаниях указана «неалкогольная жировая болезнь печени, в том числе неалкогольный стеатогепатит».

Началось также применение в педиатрической практике лираглутида – агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, который уже разрешен для лечения СД 2-го типа у подростков и дал хорошие результаты у взрослых с МАЖБП (в исследовании II фазы) [52]. У подростков с ожирением проводится III фаза клинического исследования семаглутида. Общим положительным эффектом аналогов глюкагоноподобного пептида 1 является достигнутое значительное снижение массы тела, что способствует уменьшению повреждения печени при МАЖБП у взрослых и защите от сердечно-сосудистых событий и почечных осложнений. Проводится исследование (IIIa фазы) эффективности лечения МАЖБП у подростков антагонистом ре-

цепторов ангиотензина II лозартаном, используемым сейчас для лечения артериальной гипертензии [53], ингибитором натрийглюкозотранспортного белка 2 эмпаглифлозином, который снижает реабсорбцию глюкозы почками. Накапливаются и сведения о влиянии бариатрических операций у подростков с ожирением на течение МАЖБП.

Имеются данные об использовании в лечении больных со стеатозом и стеатогепатитом различных пищевых добавок [40]: эссенциальных фосфолипидов, α -токоферола (витамина E), ω -3- и ω -6-полиненасыщенных жирных кислот, пробиотика *Lactobacillus rhamnosus GG*, синбиотиков, холина, астаксантина. Использование указанных средств в различной степени снижало уровень АЛТ, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы, частоту стеатоза, степень инсулинорезистентности, ИМТ и/или количество гепатоцитов, вовлеченных в жировую инфильтрацию.

В заключение еще раз подчеркнем: как у взрослых, так и у детей при ожирении в настоящее время начинает использоваться новый термин для обозначения жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией, вместо привычного термина НАЖБП. Распространенность МАЖБП

в детской популяции достигает 9% у мальчиков и 6,2% у девочек, а при ожирении – 35,3 и 21,8% соответственно. МАЖБП характеризуется резистентностью к инсулину и стеатозом печени, которые в значительной степени обусловлены малоподвижным образом жизни, гиперкалорийной диетой, генетической предрасположенностью и эпигенетическими факторами. Разрабатываются новые неинвазивные диагностические инструменты для оценки стеатоза и фиброза печени, которые получают все более широкое применение в клинической практике. Особенностью течения МАЖБП в детском возрасте является обратимость морфологических изменений, что требует ранней диагностики и лечения. ■

Литература

1. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М. : Практика, 2015.
2. Steatohepatitis in obese children a cause of chronic dysfunction / J.R. Moran [et. al.] // *American Journal of Gastroenterology*. 1983. Vol. 78. P. 374–377.
3. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Кутырева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте // *Вопросы детской диетологии*. 2011. Т. 9, № 6. С. 30–38.
4. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. 1980. Vol. 55. P. 434–438.
5. 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) / M.B. Vos [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64, No. 2. P. 319–334. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001482.
6. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012. Vol. 54, No. 5. P. 700–713. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
7. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement / M. Eslam [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73. P. 202–209.
8. 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? / M. Flisiak-Jackiewicz, A. Bobrus-Chociej, N. Wasilewska, D.M. Lebensztejn // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, No. 5. P. 924. DOI:10.3390/jcm10050924.
9. Defining paediatric metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam [et al.] // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 6. P. 864–873. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00183-7.
10. Eslam M., Sanya A. J., George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, No. 7. P. 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
11. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives // *Current Obesity Reports*. 2019. Vol. 8. P. 472–479. DOI: 10.1007/s13679-019-00357-x.
12. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics // *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 82–97. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
13. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Non-alcoholic Fatty Liver Disease / D. Kim [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 14. P. 132–138.e4.
14. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance / M.J. Watt, P.M. Miotto, W. De Nardo, M.K. Montgomery // *Endocrine Reviews*. 2019. Vol. 40, No. 5. P. 1367–1393. DOI: 10.1210/er.2019-00034.
15. Gastaldelli A. Insulin resistance and reduced metabolic flexibility: cause or consequence of NAFLD? // *Clinical science (London)*. 2017. Vol. 131, No. 22. P. 2701–2704. DOI: 10.1042/CS20170987.
16. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis / S. Ballestri [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016. Vol. 31, No. 5. P. 936–944. DOI: 10.1111/jgh.13264.
17. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update // *Metabolism*. 2016. Vol. 65. P. 1109–1123.
18. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease / M. Gaggini [et al.] // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, No. 5. P. 1544–1560. DOI: 10.3390/nu5051544.
19. Lipid phenotypes in patients with nonalcoholic fatty liver disease / T. Du [et al.] // *Metabolism*. 2016. Vol. 65. P. 1391–1398.
20. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Y.-C. Zhao [et al.] // *Hypertension* AHA. 2020. Vol. 75. P. 275–284.
21. Cardiovascular Risk in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / A.B. Chociej, N. Wasilewska, M. Flisiak-Jackiewicz, D. Lebensztejn // *Current Pediatric Reviews*. 2020. Vol. 16, No. 4. P. 294–297. DOI: 10.2174/1573396316666201009154913.
22. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z.M. Younossi [et al.] // *Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 73–84.
23. Metabolic Syndrome in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Community Based Cross-sectional study / M.S. Paudel [et al.] // *Cureus*. 2019. Vol. 11, No. 2. P. e4099. DOI: 10.7759/cureus.4099.
24. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence / S. Bussler [et al.] // *Hormone Research in Paediatrics*. 2017. Vol. 88. P. 181–193.
25. Metabolic Syndrome is Associated with Advanced Liver Fibrosis Among Pediatric Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease / Y.W. Ting [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. 2019. Vol. 7. P. 491. DOI: 10.3389/fped.2019.00491.

26. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj [et al.] // *Acta Diabetologica*. 2016. Vol. 53, No. 2. P. 251–260. DOI: 10.1007/s00592-015-0782-4.
27. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease / H.M. Patton [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 105, No. 9. P. 2093–2102. DOI: 10.1038/ajg.2010.152.
28. Non-alcoholic fatty liver disease in pediatric type 2 diabetes: metabolic and histologic characteristics in 38 subjects / R.S. Newfield [et al.] // *Pediatric Diabetes*. 2019. Vol. 20, No. 1. P. 41–47. DOI: 10.1111/pedi.12798.
29. Prevalence of prediabetes and type 2 diabetes in children with obesity and increased transaminases in European German-speaking countries. Analysis of the APV initiative / F. Koutny [et al.] // *Pediatric Obesity*. 2020. Vol. 15, No. 4. P. e12601. DOI: 10.1111/ijpo.12601.
30. Бокова Т.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и основные компоненты метаболического синдрома у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Vol. 173, No. 1. P. 15–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-15-20.
31. Marginean C.O., Melit L.E., Sasaran M.O. Metabolic Associated Fatty Liver Disease in Children – From Atomistic to Holistic // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9. P. 1866. DOI: 10.3390/biomedicines9121866.
32. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem / S. Le Garf, V. Nègre, R. Anty, P. Gual // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9. P. 1915. DOI: 10.3390/biomedicines9121915.
33. Comparison of MAFLD and NAFLD Characteristics in Children / Y. Xing, J. Fan, H.-J. Wang, H. Wang // *Children*. 2023. Vol. 10. P. 560. DOI: 10.3390/children10030560.
34. Новикова В.П., Калашникова В.А. Состояние печени при ожирении у детей // Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. СПб.: СпецЛит, 2016. С. 161–179.
35. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.L. Anderson [et al.] // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0140908.
36. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage / S. Bussler [et al.] // *Hepatology*. 2018. Vol. 68. P. 1319–1330.
37. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions / M.G. Clemente, C. Mandato, M. Poeta, P. Vajro // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22. P. 8078.
38. Chen B.R., Pan C.Q. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022. Vol. 46, No. 1. P. 101755. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101755.
39. The Development of the Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS) to Predict the Presence of Advanced Fibrosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Alkhoury [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. e104558.
40. Стеатогепатит у детей с ожирением / А.А. Звягин, Н.Ю. Фатеева, Т.В. Чубаров, О.А. Жданова // *Вопросы современной педиатрии*. 2021. Т. 20, № 3. С. 238–244. DOI: 10.15690/vsp.v20i3/2275.
41. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В.А. Петеркова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. 2021. Т. 67, № 5. 67–83.
42. Роль физической активности в лечении ожирения у детей и подростков / Е.В. Павловская [и др.] // *Вопросы детской диетологии*. 2019. Т. 17, № 2. С. 27–35. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-2-27-35.
43. Ожирение у детей: роль и возможности двигательной активности в комплексном лечении / В.П. Новикова, В.Л. Грицинская, И.А. Леонова, А.И. Хавкин // *Вопросы диетологии*. 2020. Т. 10, № 4. С. 24–28. DOI: 10.20953/2224-5448-20-4-24-28.
44. Стеатогепатоз и стеатогепатит у детей с ожирением: терапевтические подходы / А.А. Звягин, Н.Ю. Фатеева, Т.В. Чубаров, О.А. Жданова // *Русский медицинский журнал*. 2022. Т. 3. С. 9–12.
45. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK / P. Wu [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 529, No. 3. P. 834–838. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
46. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway / J. Hu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25, No. 12. P. 1492–1501. DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
47. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 54, No. 5. P. 1011–1019. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
48. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis / J.F. Dufour [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006. Vol. 4, No. 12. P. 1537–1543. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025.
49. Ursodeoxycholic acid as a means of pre-venting atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / M. Nadinskaia [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 27, No. 10. P. 959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
50. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pros and cons. More information in children / P. Vajro, G. Paoletta, L. Pierri, R. D'Aniello // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013. Vol. 37, No. 3. P. e93–e94. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.02.012.
51. Рейзис А.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков // *Русский медицинский журнал*. 2019; 7:26–29.
52. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study / M.J. Armstrong [et al.] // *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 679–690.
53. A randomized, controlled, crossover pilot study of losartan for pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M.B. Vos [et al.] // *Pilot and Feasibility Studies*. 2018. Vol. 4. P. 109. DOI: 10.1186/s40814-018-0306-4.