

УДК 616.36-002.1-008.9-053.2+616-056.527+579.86+613.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.62.70.007

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ

© Дмитрий Олегович Иванов¹, Дмитрий Владимирович Захаров¹,
Валерия Павловна Новикова¹, Нина Гивиевна Корбесова¹,
Заурбек Хазбиевич Гулунов¹, Борис Давидович Старостин²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Городская поликлиника № 38. 191015, г. Санкт-Петербург, Кавалергардская ул., д. 26, лит. А, Российская Федерация

Контактная информация:

Дмитрий Владимирович Захаров — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана.
E-mail: dmitryzakharov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2728-6840> SPIN: 5588-7721

Для цитирования:

Иванов Д.О., Захаров Д.В., Новикова В.П., Корбесова Н.Г., Гулунов З.Х., Старостин Б.Д. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени у детей: современное состояние и перспективы на будущее. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(2):84–99. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.62.70.007>

Поступила: 03.02.2025

Одобрена: 08.04.2025

Принята к печати: 18.06.2025

РЕЗЮМЕ. Вопрос корректности применения термина «неалкогольная жировая болезнь печени» в отношении детей с ожирением и избыточной массой тела неоднократно обсуждался специалистами. Недавно предложенная формулировка «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» более точно отражает природу патологического состояния и устраняет ограничения прежнего определения. В последние годы распространенность метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) значительно возросла вместе с глобальным ростом распространенности ожирения, став основной причиной хронических заболеваний печени у детей и взрослых. Обновленная терминология позволяет рассматривать МАЗБП как самостоятельное состояние наряду с другими заболеваниями печени, протекающими с проявлениями жировой дегенерации. Последние включают генетические и наследственные нарушения обмена веществ, манифестирующие в детском возрасте и требующие тщательной диагностики, например, в случаях, когда мероприятия по снижению веса не улучшают состояния пациента или отсутствует ожирение. Развитие МАЗБП представляется результатом сложного взаимодействия пищевых, генетических, гормональных и экологических факторов. Несмотря на прогресс в диагностике, существующие неинвазивные биомаркеры обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью в отношении МАЗБП, что определяет необходимость визуальных и гистологических исследований для постановки диагноза. При сохраняющейся ведущей роли модификации образа жизни, пищевого поведения и диеты в профилактике и лечении МАЗБП, продолжается развитие терапевтических подходов. В статье представлен обзор последних разработок и перспективных методов лечения МАЗБП у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МАЗБП, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, дети, подростки, жировая болезнь печени, ожирение, микробиом кишечника, образ жизни, диета, питание, потеря веса

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.62.70.007

METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE IN CHILDREN: CURRENT STATUS AND FUTURE PROSPECTS

© Dmitry O. Ivanov¹, Dmitriy V. Zakharov¹, Valeria P. Novikova¹,
Nina G. Korbesova¹, Zaurbek Kh. Gulunov¹, Boris D. Starostin²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² City Polyclinic No. 38. 26, lit. A, Kavalergardskaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information:

Dmitriy V. Zakharov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2728-6840> SPIN: 5588-7721

For citation:

Ivanov DO, Zakharov DV, Novikova VP, Korbesova NG, Gulunov ZKh, Starostin BD. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease in children: current status and future prospects. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(2):84–99. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.62.70.007>

Received: 03.02.2025

Revised: 08.04.2025

Accepted: 18.06.2025

ABSTRACT. The issue of the correctness of using the term “non-alcoholic fatty liver disease” in relation to children with obesity and overweight has been repeatedly discussed by specialists. The recently proposed formulation “metabolic-associated fatty liver disease” more accurately reflects the nature of the pathological condition and eliminates the limitations of the previous definition. In recent years, the prevalence of metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) has increased significantly along with the global increase in obesity, becoming the main cause of chronic liver diseases in children and adults. The updated terminology allows us to consider MAFLD as an independent condition along with other liver diseases that occur with manifestations of fatty degeneration. The latter include genetic and hereditary metabolic disorders that manifest in childhood and require careful diagnosis, for example, in cases where weight loss measures do not improve the patient's condition or there is no obesity. The development of MAFLD appears to be the result of a complex interaction of nutritional, genetic, hormonal and environmental factors. Despite progress in diagnostics, existing noninvasive biomarkers have limited sensitivity and specificity for MAFLD, which necessitates imaging and histological studies for diagnosis. With lifestyle modification, nutritional behavior, and diet remaining the leading role in the prevention and treatment of MAFLD, therapeutic approaches continue to evolve. The article provides an overview of recent developments and promising treatments for MAFLD in children.

KEYWORDS: *metabolically associated fatty liver disease, MAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, children, adolescents, resistant liver disease, obesity, gut microbiome, lifestyle, diet, nutrition, weight loss*

ВВЕДЕНИЕ

Термины «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) применяются уже четыре десятилетия [1]. В последнее время обсуждается корректность их использования, особенно в отношении пациентов детского возраста, алкоголизм среди которых встречается крайне редко, а ожирение может скрывать ряд состояний (в том числе генетических и метаболических нарушений, желудочно-кишечных и эндокринных заболеваний, а также нарушений питания), приводящих к серьезным последствиям без надлежащего лечения [2, 3].

В качестве более подходящего для детского возраста предложен термин «жировая болезнь печени, связанная с метаболизмом (дисфункцией)», основанный на наборе положительных диагностических критериев, обеспечивающих всеобъемлющее определение состояния детей [4].

Детское ожирение — это эпидемия XXI века, охватывающая более 340 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5]. Чрезвычайно важной проблемой является связь ожирения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа и онкологических заболеваний. В условиях роста распространенности ожирения жировая болезнь печени становится самым часто встречающимся хроническим заболеванием печени во всех возрастных группах, представляя собой значительную проблему для глобального здравоохранения. Распространенность жировой болезни печени у детей определяется применяемыми методами диагностики (например, скрининг по уровню сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ), ультрасонография или биопсия печени). В США, согласно оценкам, 9,6% детей в возрасте от 2 до 19 лет и 38% детей с ожирением страдают этой болезнью (состояние определяется при сочетании избыточного веса с индексом массы тела (ИМТ) выше 95-го перцентиля с повышенным уровнем АЛТ) [6]. В Великобритании, по данным наблюдений, у одного из пяти подростков диагностированная жировая болезнь печени прогрессирует до фиброза к возрасту 24 лет [7]. Исследования, проведенные в Азии, показывают, что общая распространенность жировой болезни печени у детей составляет 5,5%, а среди детей с ожирением этот показатель возрастает до 50,1% [8]. В глобальном масштабе общая распространенность жировой болезни печени у детей колеблется от 3 до 10% [9].

За последние 5–10 лет значительный прогресс в изучении метаболически ассоциированной жировой болезни печени изменил представление о генетических факторах, естественном течении, методах диагностики и подходах к лечению заболевания. В этом обзоре обобщены текущие знания и достижения в области детской жировой болезни печени.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Изначально понятие НАЖБП использовалось для обозначения спектра заболеваний печени, характеризующихся гистологическим накоплением жира в более чем 5% гепатоцитов, с формированием морфологической картины от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) на фоне хронического воспаления и с развитием фиброза [10].

Согласно рекомендациям Европейского и Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, детская НАЖБП рассматривалась в качестве диагноза исключения: хронический стеатоз печени у детей (≤ 18 лет) в отсутствие других причин стеатоза печени помимо НАЖБП, таких как генетические/метаболические нарушения, инфекции, использование стеатогенных препаратов, употребление этанола или недоедание.

Все больше данных указывают на то, что жировая болезнь печени является печеночным проявлением системного метаболического расстройства, связывая ее с кардиометаболическими нарушениями, даже у детей [11]. С ростом понимания важности роли метаболической дисфункции международная экспертная консенсусная группа предложила термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) в качестве новой номенклатуры для НАЖБП [12]. Новый термин не просто является семантическим пересмотром, а подчеркивает причинно-следственную связь поражения печени с метаболическими аспектами [13, 14]. Он позволяет рассматривать заболевание как автономное состояние, признавая возможность других сопутствующих состояний с жировой болезнью печени, избегая стигматизации, связанной с алкоголем, в термине НАЖБП, вводит упрощенный набор «положительных критериев» для диагностики.

У взрослых диагностические критерии МАЗБП основаны на выявлении стеатоза при наличии одного из трех критериев: избыточный вес или ожи-

рение, сахарный диабет 2-го типа или признаки метаболической дисфункции [12].

У детей жировая болезнь печени неоднородна, и ее можно разделить на:

- тип 1 — жировая болезнь печени с идентифицируемым системным расстройством (например, дефекты одного гена; нарушения, связанные с применением лекарств; целиакия; наследственная непереносимость фруктозы; вирусный гепатит; болезнь Вильсона и т.д.);
- тип 2 — жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией (МАЖБП);
- тип 3 — жировая болезнь печени у детей, которая не соответствует критериям метаболической дисфункции и должна рассматриваться отдельно, учитывая возможность выявления еще не диагностированного наследственного метаболического дефекта [3].

Основное внимание в данном обзоре уделено детской жировой болезни печени 2-го типа, или МАЖБП, наиболее распространенному типу жировой болезни печени. Недавно предложенные международные диагностические критерии для МАЖБП у детей включают: подтверждение при морфологическом исследовании, подтверждение на основании результатов визуализации и/или значений биомаркеров крови, указывающих на накопление внутривнутрипеченочного жира, в сочетании с одним из трех критериев: избыточное ожирение, наличие преддиабета или сахарного диабета 2-го типа либо признаки метаболической дисрегуляции [4]. Таким образом, МАЖБП у детей можно определить как хронический стеатоз печени с избыточной массой тела или другими признаками метаболической дисфункции, такими как сахарный диабет 2-го типа, в отсутствие альтернативных состояний (наследственные нарушения обмена веществ, инфекции, использование стеатогенных препаратов, потребление этанола, недоедание и т.д.).

ЭТИОЛОГИЯ

В последнее десятилетие наблюдается прогресс в изучении метаболического поражения печени: уточнены аспекты генетической предрасположенности, прослежена связь развития заболевания с состоянием здоровья матери до рождения, расширен перечень методов диагностики, определены терапевтические цели. Считается, что сложное взаимодействие пищевых, генетических и эпигенетических факторов определяет развитие МАЖБП у детей.

ДИЕТА И ПИТАНИЕ

Связь между повышенным ИМТ и риском развития МАЖБП у детей и взрослых хорошо изучена. Согласно сведениям National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, Национальное исследование здоровья и питания) 2009–2012 гг., 13–17% калорий в рационе американских детей поступают из сахара, добавляемого в пищу и напитки [16]. Исследовательские группы продолжают изучать роль потребления свободного сахара и фруктозы в развитии инсулинорезистентности, гиперурикемии, ожирения и МАЖБП в детской популяции [17, 18]. Количество и состав жиров в рационе также связаны с развитием МАЖБП [19–21]. Употребление изокалорийной диеты, богатой насыщенными жирными кислотами, может способствовать накоплению жира в печени, в отличие от диет с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, особенно омега-3 жирных кислот [22]. Таким образом, пищевые стереотипы и состав пищи с раннего возраста играют важнейшую роль в развитии МАЖБП у детей.

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

Сохраняется внимание исследователей к проблеме дисбактериоза кишечника. Гипотеза «двух ударов», впервые предложенная С.Р. Day и О.Ф. James [23], предполагает, что первичное повреждение вызывает развитие стеатоза печени, а второй удар, связанный с окислительным стрессом и перекисным окислением липидов, в конечном итоге приводит к стеатогепатиту. Недавно было установлено, что кишечный микробиом участвует в обоих этапах, усугубляя проявления МАЖБП [24, 25].

Убедительные доказательства роли кишечного микробиома в развитии ожирения получены при помощи мышиных моделей. Мыши, лишенные микробов (без кишечного микробиома), оказались устойчивыми к развитию ожирения при отсутствии кишечных бактерий [26]. Трансплантация фекальной микробиоты мышам с ожирением мышам-реципиентам без кишечного микробиома вызвала у последних ожирение, тогда как пересадка микробиоты от худых особей не приводила к такому результату [27]. Трансплантация фекальной микробиоты мышам с ожирением также сопровождалась усилением системного воспаления и проявлений метаболического синдрома. Мышиные модели стеатоза и МАЖБП, а также предварительные клинические и экспериментальные исследования

у взрослых и детей предоставили убедительные доказательства того, что дисфункция оси кишечник–печень (т.е. дисбактериоз кишечника, избыточный бактериальный рост тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) и повышенная проницаемость кишечника для бактериальных продуктов (синдром повышенной проницаемости кишечника) является основным фактором развития и прогрессирования МАЖБП [28–33].

В ряде исследований изучалась взаимосвязь между кишечным микробиомом и МАЖБП у детей [34–38]. Все наблюдения последовательно показывают, что МАЖБП связана с дисбактериозом и снижением альфа-разнообразия кишечного микробиома. Однако исследования имеют различия в дизайне, месте проведения, в этническом составе групп пациентов, что затрудняет сопоставление данных и формирование однозначных выводов о составе микробиома. Сохраняются также вопросы в отношении роли эндогенного микробного производства алкоголя, а также значимости конкретных бактериальных таксонов, в частности *Prevotella* и *Escherichia* [39].

ГЕНЕТИКА, ЭПИГЕНЕТИКА И МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ

Накоплен значительный объем информации, подтверждающей вклад наследственных факторов в развитие МАЖБП. В частности, исследования близнецов показали наследуемый характер значительной части изменчивости уровней АЛТ, predisposition к накоплению жира и развитию фиброза в печени [40, 41], а когортные исследования подтвердили межэтнические различия в рисках формирования жировой болезни печени независимо от ожирения, резистентности к инсулину и социально-экономических факторов.

Определены варианты однонуклеотидных полиморфизмов, повышающих predisposition к жировой дистрофии печени и связанных с высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В частности, показано, что полиморфизм в гене пататиноподобного фосфолипазного домена, содержащего протеин 3 (*PNPLA3* – patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), приводит к варианту белка I148M в *PNPLA3*, увеличивает восприимчивость ко всему спектру повреждений печени и является общим модификатором прогрессирования заболеваний печени. Механизм, посредством которого вариант I148M способствует развитию поражения печени, связан

с накоплением мутировавшего белка на поверхности липидных капель в гепатоцитах и липидным ремоделированием. Сочетание носительства варианта I148M с диетическими факторами, в том числе с употреблением напитков, обогащенных фруктозой, увеличивает риск заболевания печени, особенно у детей [10]. Другим подтвержденным важным фактором риска жировой болезни печени является полиморфизм одного нуклеотида rs58542926, который приводит к варианту E167K в TM6SF2 (Transmembrane-6 superfamily member 2). Этот вариант белка способствует накоплению жира в печени и повышает восприимчивость печени к действию повреждающих факторов в детском и взрослом возрасте [42]. Описаны 10 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с ожирением, а также 9 полиморфизмов, связанных с инсулинорезистентностью, HbA1C (Glycated Hemoglobin) и HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) [43].

Интеграция оценки генетического риска МАЖБП в клиническую практику будет иметь решающее значение по мере появления новых данных в этой области. Раннее выявление лиц из группы риска позволит производить своевременную коррекцию. Дальнейшее изучение влияния аллелей риска на прогрессирование заболевания, степень тяжести и возраст начала заболевания представляется важным и перспективным [44].

Перинатальный период считается важным для развития ожирения [45] и связанных с ним состояний, таких как кардиометаболические заболевания и МАЖБП [46–48]. Исследования показывают, что неправильное питание матери, будь то переедание или недоедание, повышает риск развития МАЖБП в детском возрасте и ускоряет прогрессирование заболевания на протяжении всей жизни, особенно если дети подвергаются воздействию диеты с высоким содержанием жиров в постнатальном периоде [47]. Кроме того, материнское ожирение и инсулинорезистентность приводят к внутриутробному воздействию повышенных уровней фетального инсулина, липидов, воспаления и, возможно, гипоксии, что программирует развитие гепатостеатоза еще до рождения [49]. Точные механизмы, посредством которых реализуется фетальное программирование метаболических заболеваний, активно изучаются наряду с другими эпигенетическими факторами.

Значительный прогресс достигнут в изучении эпигенетических механизмов в развитии метаболических заболеваний, в частности определены:

роль метилирования ДНК в модификации экспрессии генов; значение белков-гистонов в регуляции ядерных процессов; влияние некодируемой или микроРНК на стволовые клетки, клеточный и гуморальный иммунитет, процесс высвобождения медиаторов воспаления [50–52]. Еще предстоит выявить ранние эпигенетические, воспалительные и микробные маркеры у матери и ребенка, указывающие на риск или наличие метаболических заболеваний и МАЖБП.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Реальная опасность МАЖБП в детском возрасте и возможность ее прогрессирования до терминальной стадии заболевания печени у взрослых подтверждены. Важность ранней диагностики МАЖБП, способной быстро прогрессировать до тяжелого фиброза и цирроза, не вызывает сомнений [53].

Ключевым моментом диагностики жировой дистрофии печени является обнаружение стеатоза, обычно выполняемое с помощью методов визуализации. Ультразвуковое исследование (УЗИ) — наиболее доступный метод, применяется для некачественной оценки стеатоза, информативен при умеренной и тяжелой степени заболевания (более 30% жира в печени), чувствительность и специфичность достигают соответственно 85 и 94% при морфологически подтвержденной МАЖБП [54]. Чувствительность метода ограничена при нетяжелом стеатозе (менее 30% жира в печени); точность исследования может снижаться у пациентов с ожирением.

Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройствах, использующих технологию CAP (Controlled Attenuation Parameter), которая позволяет количественно определять снижение амплитуды ультразвукового сигнала в печени. По данным метаанализа, включившего данные 16 исследований, в котором результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными, результат применения технологии оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза, но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности [55].

Магнитно-резонансная (МРТ) визуализация продемонстрировала высокую диагностическую точность в оценке количества жира в печени [56]. Наиболее

точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction — PDFF). M.S. Middleton и соавт. показали, что фракция жира в печени, измеренная с помощью МРТ, хорошо коррелирует с гистологическими степенями стеатоза в крупном педиатрическом исследовании [57].

Таким образом, CAP, являясь многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза, в количественных оценках уступает методу МРТ-PDFF. МРТ, несмотря на высокую точность в количественном определении стеатоза, имеет ограниченную доступность из-за высокой стоимости, необходимости седации или общей анестезии. УЗИ при всех ограничениях остается наиболее широко используемым и приемлемым инструментом первой линии для выявления стеатоза именно в клинической практике [58].

Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом диагностики МАЖБП. Гистологические критерии НАСГ: стеатоз, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярное воспаление [55]. Степень тяжести определяется по доле гепатоцитов, содержащих жировые макроvesикулы при окраске гематоксилином и эозином: степень 0 — менее 5%; степень 1 — 5–33%; степень 2 — 34–66%; степень 3 — более 66%. Рекомендации NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition, Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания) предлагают выполнять биопсию печени пациентам с повышенным риском НАСГ и/или выраженным фиброзом с учетом таких факторов риска, как сахарный диабет 2-го типа, спленомегалия, высокий уровень АЛТ (>80 Ед/л) или соотношение АСТ/АЛТ >1 [60].

БИОМАРКЕРЫ

Биохимический анализ крови для определения уровней АЛТ, АСТ, γ-глутамилтрансферазы, холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы, инсулина является рутинной частью диагностики и оценки течения МАЖБП.

Неинвазивную оценку тяжести МАЖБП усложняет отсутствие специфических биомаркеров, способных заменить биопсию печени. В настоящее время в качестве таких маркеров рассматриваются:

- отдельные циркулирующие молекулы, такие как адипонектин, ряд интерлейкинов (IL-1, IL-6 и IL-17), проколлагеновый пептид III типа (PIIINP — Procollagen III N-Terminal Propeptide), гиалуроновая кислота;

- комбинации показателей для прогнозирования МАЖБП, фиброза и НАСГ; ряд алгоритмов заимствован из взрослой практики (например, индекс APRI (Aspartateaminotransferase-to-Platelet Ratio Index, индекс соотношения АСТ к числу тромбоцитов) – индекс соотношения АСТ и тромбоцитов), другие разработаны специально для детей (педиатрический индекс фиброза при НАЖБП (Pediatric NAFLD Fibrosis Index, PNFI)) [32]; шкала оценки фиброза при НАЖБП у детей (Pediatric NAFLD Fibrosis Score, PNFS) [61]; продолжается исследование специфичности, чувствительности, положительной и отрицательной прогностической ценности указанных тестов в отношении фиброза [62].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

При диагностике МАЖБП/неалкогольного стеатогепатита следует учитывать весь спектр возможных причин жировой дистрофии печени: желудочно-кишечные, алиментарные, эндокринные, генетические и метаболические, инфекционные и аутоиммунные поражения печени, действие токсинов и лекарственных препаратов [2].

В связи с распространенностью ожирения и избыточного веса в популяции для правильной оценки стеатоза следует комплексно учитывать некоторые факторы: возраст, соответствующий/не соответствующий классическому возрасту для МАЖБП; динамику биохимических маркеров и результатов инструментальной диагностики (УЗИ) печени в соотношении со снижением веса, достигнутым с помощью диеты и физической активности; проявления МАЖБП у худых пациентов вследствие врожденных нарушений метаболизма [3, 15]. МАЖБП обычно не встречается у детей очень раннего возраста (младше 3 лет) и редко встречается у детей младше 10 лет. Однако в этих случаях возможно наличие/сочетание центрального ожирения (окружность талии 90-й перцентиль), повышенного индекса массы тела (ИМТ) (85-й перцентиль), клинических или лабораторных признаков инсулинорезистентности, семейной истории жировой болезни печени или сахарного диабета 2-го типа [2].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Обязательным условием успешного лечения является модификация образа жизни детей и

подростков с ожирением или избыточной массой тела и членов их семьи (диетотерапия, расширение физической активности и коррекция пищевого поведения). Результатом мероприятий по изменению образа жизни должны стать развитие самостоятельности и мотивации к самоконтролю пищевого поведения. В случае неэффективности мероприятий используется медикаментозное лечение, при морбидном осложненном ожирении у подростков может применяться бариатрическая хирургия.

МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ДИЕТЫ

Модификация образа жизни и диеты остается основным методом лечения, включает обучение детей здоровым привычкам и формирование навыка внедрения запланированной и контролируемой физической активности в ежедневную рутину. Несколько рандомизированных контролируемых исследований изучали влияние диетических и поведенческих вмешательств на детей с МАЖБП [63]. D.F. Chan и соавт. провели исследование с участием 52 китайских подростков с ожирением, оценивая влияние изменений в образе жизни. Они консультировали участников раз в неделю по вопросам питания и упражнений в течение четырех месяцев, а затем проводили поддерживающие сессии два раза в месяц в течение 52 недель. Исследование показало снижение уровня жира в организме и внутрипеченочных триглицеридов по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии [64]. P. Malecki и соавт. исследовали влияние средиземноморской диеты и аэробной программы физических упражнений на 49 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с диагнозом МАЖБП по результатам УЗИ. Они также ограничили использование электронных устройств до менее 2 часов в день. Результаты показали снижение уровней АСТ и АЛТ у всех пациентов, включая тех, кто не снизил свой ИМТ [65]. Датское исследование изучало влияние гипокалорийной диеты (три приема пищи в день) и физических упражнений в течение 1 часа в день на 117 детей с ожирением (43% из которых имели МАЖБП, а 50% имели повышенные уровни АСТ и АЛТ и сниженную чувствительность к инсулину). Данные показали снижение массы тела, повышение чувствительности к инсулину и улучшение параметров МАЖБП, таких как эхогенность печени и выраженность изменений ее структуры, а также снижение уровней АЛТ [66].

Основу современной диетотерапии составляет нормокалорийный рацион по возрасту с достаточным количеством белков, углеводов, витаминов и микроэлементов и необходимым минимумом жиров, составленный с учетом вкусовых предпочтений ребенка [58, 63]. Необходимые условия эффективного лечения:

- ограничение сладких напитков — потребление газированных сладких напитков, соков, компотов, морсов не более 1 порции не чаще чем 1 раз в неделю;
- прием питьевой воды по желанию ребенка;
- ограничение сладких фруктов до 1 порции (100 г) в день;
- запрет сладких молочных продуктов;
- как минимум четырехразовое питание, обязательный завтрак;
- контроль размера/количества порций — использование «тарелки питания»; если ребенок хочет съесть вторую порцию обеда/ужина, разрешить ее через 20 минут после первой (при условии регулярного, как минимум четырехразового, приема пищи в день);
- обогащение рациона овощами (для детей младшего возраста — 300 г, подростков — 400 г в день, с ограничением применения в таких количествах картофеля как единственного овоща), пищевыми волокнами, цельнозерновыми продуктами;
- прием пищи медленный, без компьютерного/телевизионного/мобильного сопровождения [58].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛАКТИКА ГИПОДИНАМИИ

Детям и подросткам с ожирением и избыточной массой тела в возрасте от 6 до 17 лет рекомендованы ежедневные физические нагрузки умеренной и высокой интенсивности в общей сложности не менее 60 минут. Большая часть ежедневной физической активности должна быть аэробной. Для контроля и самоконтроля интенсивности нагрузки используется учет ее метаболического эквивалента и «разговорный тест» [58].

Поведенческая терапия повышает эффективность мероприятий по модификации образа жизни, должна проводиться для пациентов и их близких, предполагает участие психотерапевтов и клинических психологов. Несмотря на значительное уменьшение метаболических изменений, связанных с НАЖБП, эти вмешательства не всегда приводят к полному обратному развитию заболевания.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

При развитии МАЖБП на фоне ожирения в Российской Федерации у детей старше 12 лет при неэффективности мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни, продолжительностью не менее 1 года разрешено применение аналога глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) лираглутида, а также ингибитора желудочной и панкреатической липаз орлистата [58, 67].

Лираглутид, активируя рецепторы ГПП-1, регулирует аппетит, усиливая чувство наполнения желудка и насыщения и ослабляя чувство голода. Помимо этого, препарат глюкозозависимым путем стимулирует секрецию инсулина и уменьшает секрецию глюкагона. Орлистат ингибирует ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов, которые необходимы для всасывания жиров в тонкой кишке.

Применение метформина в педиатрической практике при сочетании МАЖБП с ожирением разрешено в возрасте старше 10 лет в случае установленного диагноза сахарного диабета 2-го типа. Влияние препарата на течение жировой болезни печени и метаболическую дисфункцию требует дальнейшего изучения.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

Учитывая антиоксидантные свойства витамина Е, J.E. Lavine и соавт. сравнили его с метформин и контрольной группой в рандомизированном двойном слепом исследовании (173 пациента в возрасте от 8 до 17 лет с подтвержденной биопсией МАЖБП). В течение 96 недель участники получали ежедневные дозы 800 МЕ витамина Е, 1000 мг метформина или плацебо. Результаты показали, что ни витамин Е, ни метформин не превосходили плацебо в достижении устойчивого снижения уровня АЛТ [68]. Однако витамин Е продемонстрировал некоторое преимущество в улучшении активности МАЖБП, гистологических характеристик, включая баллонирование гепатоцитов, и доле случаев разрешения стеатогепатита к 96-й неделе наблюдения. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD — American Association for the Study of Liver Diseases) рекомендует рассмотреть использование витамина Е у детей и продолжить изучение эффектов метформина при лечении жировой болезни печени.

Оценка возможности коррекции метаболизма желчных кислот при МАЖБП стала целью нескольких

исследований, сфокусированных на урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), естественном антагонисте фарнезопидных X-рецепторов. Результаты у взрослых с НАСГ показывают, что УДХК эффективно снижает сывороточные уровни печеночных ферментов, но не оказывает значительного влияния на гистологию печени [60]. Имеющиеся данные о применении УДХК у детей с МАЖБП также подтверждают безопасность препарата и способность нормализовать активность печеночных ферментов [70, 71].

КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Возможность лечения дисбиоза кишечника, развивающегося при МАЖБП, пробиотиками изучалась неоднократно. Метаанализ четырех педиатрических исследований, проведенный Gkiourtzis, показал, что пробиотические добавки, особенно *Lactobacillus acidophilus* в сочетании с другими штаммами *Bifidobacterium* или *Lactobacillus*, могут улучшить уровни АСТ и АЛТ, показатели липидного обмена, а также ультразвуковые и антропометрические параметры у детей с МАЖБП. Способность пробиотиков влиять на гистологическую характеристику МАЖБП у детей и оптимальные для решения этой задачи штаммы еще предстоит определить [72, 73].

Омега-3 жирные кислоты (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая) рекомендуются взрослым при гипертриглицеридемии. Метаанализ использования омега-3 жирных кислот при жировой болезни печени показал статистически значимое снижение концентрации трансаминаз, значительное улучшение стеатоза печени, оцененного с помощью ультрасонографии, и снижение ИМТ [74].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Метаболическая бариатрическая хирургия превратилась из спорной темы в жизнеспособный стратегический терапевтический компонент в арсенале различных медицинских обществ, чтобы предотвратить повреждение конечных органов во взрослом возрасте [75, 76]. Хирургические методы лечения ожирения могут быть рекомендованы подросткам с морбидным ожирением в соответствии с установленными показаниями и противопоказаниями [58]. Трансплантация печени рассматривается в связи с ростом доли МАЖБП в структуре причин развития декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

ПЕРСПЕКТИВЫ И БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Новые противодиабетические препараты, например агонисты глюкагоноподобного пептида 1, которые также действуют как средства против ожирения, показали многообещающие результаты у взрослых с МАЖБП, снижая стеатоз печени и активность печеночных ферментов [77]. Однако эффективность этих препаратов у детей с МАЖБП требует дальнейшего изучения.

Коррекция микробиома кишечника с помощью трансплантации аллогенной фекальной микробиоты восстанавливает проницаемость кишечника, снижает выраженность стеатоза и воспаления печени в мышиных моделях. Использование данного метода у пациентов с МАЖБП пока остается в рамках экспериментальных исследований и имеет ограничения в плане безопасности [78, 79].

МАЖБП становится все более серьезной проблемой для мирового общественного здравоохранения. Несмотря на множество общих черт со взрослой формой заболевания, развитие и течение МАЖБП у детей имеет существенные отличия, такие как влияние раннего периода жизни, восприимчивость, особенности диагностики и дифференциальной диагностики, подходы к терапии. С новыми открытиями в области генетического полиморфизма и воздействия микробиома кишечника появляются реальные возможности для внедрения профилактических мер и изменения течения МАЖБП в детском возрасте, что поможет избежать развития терминальной стадии заболевания печени у взрослых.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study,

acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

АНТЕПАТУРА

1. Lonardo A., Leoni S., Alswat K.A., Fouad Y. History of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5888.
2. Alfani R., Vassallo E., De Anseris A.G., Nazzaro L., D'Acunzo I., Porfiro C. et al. Pediatric fatty liver and obesity: not always just a matter of non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel).* 2018;5(12):169.
3. Hegarty R., Deheragoda M., Fitzpatrick E., Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): all is not NAFLD – Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol.* 2018;68(6):1286–1299.
4. Eslam M., Alkhouli N., Vajro P., Baumann U., Weiss R., Socha P. et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):864–873.
5. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. *Университетский терапевтический вестник.* 2020;1(1):84–101.
6. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatr.* 2013;162(3):496–500e1.
7. Abeysekera K.W.M., Fernandes G.S., Hammerton G., Portal A.J., Gordon F.H., Heron J. et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):295–305.
8. Zou Z.Y., Zeng J., Ren T.Y., Huang L.J., Wang M.Y., Shi Y.W. et al. The burden and sexual dimorphism with nonalcoholic fatty liver disease in Asian children: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2022;42(9):1969–1980.
9. Mann J.P., Valenti L., Scorletti E., Byrne C.D., Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis.* 2018;38(1):1–13.
10. Nobili V., Alisi A., Valenti L., Miele L., Feldstein A.E., Alkhouli N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(9):517–530.
11. Morandi A., Di Sessa A., Zusi C., Umano G.R., El Mazloum D., Fornari E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and estimated insulin resistance in obese youth: a metadeliand randomization analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):e4046–e4054.
12. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction- associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209.
13. Eslam M., Ratziu V., George J. Yet more evidence that MAFLD is more than a name change. *J Hepatol.* 2021;74(4):977–979.
14. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus P. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014e1.
15. Rupasinghe K., Hind J., Hegarty R. Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(5):583–591.
16. Alberti G., Gana J.C., Santos J.L. Fructose, omega 3 fatty acids, and Vitamin E: involvement in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2020;12(11):3531.
17. Mandala A., Janssen R.C., Palle S., Short K.R., Friedman J.E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: nutritional origins and potential molecular mechanisms. *Nutrients.* 2020;12(10):3166.
18. Jin R., Welsh J.A., Le N.A., Holzberg J., Sharma P., Martin D.R. et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients.* 2014;6(8):3187–3201.
19. Goss A.M., Dowla S., Pendergrass M., Ashraf A., Bolding M., Morrison S. et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. *Pediatr Obes.* 2020;15(7):e12630.
20. Gibson P.S., Lang S., Gilbert M., Kamat D., Bansal S., Ford-Adams M.E. et al. Assessment of diet and physical activity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease patients: a United Kingdom case control study. *Nutrients.* 2015;7(12):9721–9733.
21. O'Sullivan T.A., Oddy W.H., Bremner A.P., Sherriff J.L., Ayonrinde O.T., Olynyk J.K. et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):624–631.

22. Schwimmer J.B., Ugalde-Nicalo P., Welsh J.A., Angeles J.E., Cordero M., Harlow K.E. et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(3):256–265.
23. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842–845.
24. Tilg H., Adolph T.E., Moschen A.R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology*. 2021;73(2):833–842.
25. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–1846.
26. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germfree mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(3):979–984.
27. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–1031.
28. Tran H.Q., Bretin A., Adeshirlarijane A., Yeoh B.S., Vijay-Kumar M., Zou J. et al. “Western Diet”-induced adipose inflammation requires a complex gut microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020;9(2):313–333.
29. Mandato C., Delli Bovi A.P., Vajro P. The gut-liver axis as a target of liver disease management. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(1):100–102.
30. Guercio Nuzio S., Di Stasi M., Pierri L., Troisi J., Poeta M., Bisogno A. et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr Obes*. 2017;12(6):446–452.
31. Gupta B., Rai R., Oertel M., Raeman R. Intestinal barrier dysfunction in fatty liver disease: roles of microbiota, mucosal immune system, and bile acids. *Semin Liver Dis*. 2022;42(2):122–137.
32. Tokuhara D. Role of the gut microbiota in regulating non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Front Nutr*. 2021;8:700058.
33. Pierri L., Saggese P., Guercio Nuzio S., Troisi J., Di Stasi M., Poeta M. et al. Relations of gut liver axis components and gut microbiota in obese children with fatty liver: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(4):387–390.
34. Schwimmer J.B., Johnson J.S., Angeles J.E., Behling C., Belt P.H., Borecki I. et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1109–1122.
35. Stanislawski M.A., Lozupone C.A., Wagner B.D., Eggesbo M., Sontag M.K., Nusbacher N.M. et al. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: the EPOCH study. *Pediatr Res*. 2018;84(2):219–227.
36. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P., Russo A., De Stefanis C., Gnani D. et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017;65(2):451–464.
37. Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B. et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(2):1–9.
38. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhoury R., Baker R.D. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601–609.
39. Salzman N.H., Schwimmer J.B. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: Mechanisms contributing to pathogenesis and progression. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021;19:22–29.
40. Makkonen J., Pietilainen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50:1035–1042.
41. Loomba R. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015;149:1784–1793.
42. Dongiovanni P. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015;61:506–514.
43. Wattacheril J., Lavine J.E., Chalasani N.P., Guo X., Kwon S., Schwimmer J. et al. Genome-wide associations related to hepatic histology in nonalcoholic fatty liver disease in hispanic boys. *J Pediatr*. 2017;190:100–107e2.
44. Hegarty R., Kyrana E., Fitzpatrick E., Dhawan A. Fatty liver disease in children (MAFLD/PeFLD Type 2): unique classification considerations and challenges. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023;14:20420188231160388.
45. Panera N., Mandato C., Crudele A., Bertrando S., Vajro P., Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1006008.
46. Itoh H., Kanayama N. Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Exp Med Biol*. 2018;1012:29–39.
47. Wesolowski S.R., Kasmi K.C., Jonscher K.R., Friedman J.E. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):81–96.
48. Alisi A., Vajro P. Pre-natal and post-natal environment monitoring to prevent non-alcoholic fatty liver disease development. *J Hepatol*. 2017;67(3):451–453.

49. Patel K.R., White F.V., Deutsch G.H. Hepatic steatosis is prevalent in stillborns delivered to women with diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):152–158.
50. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes and Development.* 2002;16(1):6–21.
51. Verdon L., Agricola E., Caserta M. et al. Histone acetylation in gene regulation. *Briefings In Functional Genomics and Proteomics.* 2006;5:209–221.
52. Hardy T., Tollefsbol T. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics.* 2011;3:503–518.
53. Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B., Christoffersen P., Jensen L.B., Sorensen T.I. et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53(5):750–755.
54. Garf S.L., Negre V., Anty R., Gual P. Metabolic fatty liver disease in children: a growing public health problem. *Biomedicines.* 2021;9:1915. DOI: 10.3390/biomedicines9121915.
55. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дощицин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):216–253. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
56. Hannah W.N. Jr, Harrison S.A. Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2016;64(6):2234–2243.
57. Middleton M.S., Van Natta M.L., Heba E.R., Alazraki A., Trout A.T., Masand P. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2018;67(3):858–882.
58. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.
59. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., Caprio S., Daniels S.R., Kohli R. et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334.
60. Goyal N.P., Schwimmer J.B. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):325–338.
61. Jayasekera D., Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2023;15(5):609–640.
62. Alkhoury N., Mansoor S., Giammaria P., Liccardo D., Lopez R., Nobili V. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014;9(8):e104558.
63. Farias C., Cisternas C., Gana J.C., Alberti G., Echeverria F., Videla L.A. et al. Dietary and nutritional interventions in nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics. *Nutrients.* 2023;15(22):4829.
64. Chan D.F., Nelson E.A., Li A.M., Woo J., Sea M.M., Chan R.S. et al. Lifestyle intervention in obese Chinese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease: a randomised controlled study. *Hong Kong Med J Suppl.* 2018;Suppl 4(4):12–15.
65. Malecki P., Mania A., Mazur-Melewska K., Sluzewski W., Figlerowicz M. A decline in aminotransferase activity due to lifestyle modification in children with NAFLD. *J Pediatr Res.* 2021;8:41–48.
66. Gronbaek H., Lange A., Birkebaek N.H., Holland-Fischer P., Solvig J., Horlyck A. et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):223–228.
67. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
68. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P. et al. Effect of Vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659–1668.
69. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E. et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(6):537–545.
70. Рейзис А.П. Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков. *Русский медицинский журнал.* 2019;7:26–29.
71. Vajro P., Paoletta G., Pierri L., D’Aniello R. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pros and cons. More information in children. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2013;37(3):e93–e94. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.02.012.
72. Gkiourtzis N., Kalopitas G., Vadarlis A., Bakaloudi D.R., Dionysopoulos G., Karanika E. et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a meta-

analysis of randomized control trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):e31–e37.

73. Rong L., Ch'ng D., Jia P., Tsoi K.K.F., Wong S.H., Sung J.J.Y. Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(10):1682–1694.
74. Dionysopoulos G., Kalopitas G., Vadarlis A., Bakaloudi D.R., Gkiourtzis N., Karanika E. et al. Can omega-3 fatty acids be beneficial in pediatric NAFLD? a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(27):8545–8553.
75. Балукова Е.В., Гулунов З.Х. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Университетский терапевтический вестник.* 2022;4(2):64–71.
76. Till H., Mann O., Singer G., Weihrauch-Blüher S. Update on metabolic bariatric surgery for morbidly obese adolescents. *Children (Basel).* 2021;8(5):372.
77. Kongmalai T., Srinonprasert V., Anothaisintawee T., Kongmalai P., McKay G., Attia J. et al. New anti-diabetic agents for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1182037.
78. Witjes J.J., Smits L.P., Pekmez C.T., Prodan A., Meijnikman A.S., Troelstra M.A. et al. Donor fecal microbiota transplantation alters gut microbiota and metabolites in obese individuals with steatohepatitis. *Hepatol Commun.* 2020;4(11):1578–1590.
79. Gu X., Chen Z.H., Zhang S.C. Fecal microbiota transplantation in childhood: past, present, and future. *World J Pediatr.* 2023;19(9):813–822.

REFERENCES

1. Lonardo A., Leoni S., Alswat K.A., Fouad Y. History of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5888.
2. Alfani R., Vassallo E., De Anseris A.G., Nazzaro L., D'Acunzo I., Porfito C. et al. Pediatric fatty liver and obesity: not always just a matter of non-alcoholic fatty liver disease. *Children (Basel).* 2018;5(12):169.
3. Hegarty R., Deheragoda M., Fitzpatrick E., Dhawan A. Paediatric fatty liver disease (PeFLD): all is not NAFLD — Pathophysiological insights and approach to management. *J Hepatol.* 2018;68(6):1286–1299.
4. Eslam M., Alkhouli N., Vajro P., Baumann U., Weiss R., Socha P. et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(10):864–873.
5. Fominykh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.Kh. Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues. *University Therapeutic Journal.* 2020;1(1):84–101. (In Russian).
6. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatr.* 2013;162(3):496–500e1.
7. Abeysekera K.W.M., Fernandes G.S., Hammerton G., Portal A.J., Gordon F.H., Heron J. et al. Prevalence of steatosis and fibrosis in young adults in the UK: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):295–305.
8. Zou Z.Y., Zeng J., Ren T.Y., Huang L.J., Wang M.Y., Shi Y.W. et al. The burden and sexual dimorphism with nonalcoholic fatty liver disease in Asian children: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2022;42(9):1969–1980.
9. Mann J.P., Valenti L., Scorletti E., Byrne C.D., Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Semin Liver Dis.* 2018;38(1):1–13.
10. Nobili V., Alisi A., Valenti L., Miele L., Feldstein A.E., Alkhouli N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(9):517–530.
11. Morandi A., Di Sessa A., Zusi C., Umamo G.R., El Mazloum D., Fornari E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and estimated insulin resistance in obese youth: a mendelian randomization analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):e4046–e4054.
12. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209.
13. Eslam M., Ratziu V., George J. Yet more evidence that MAFLD is more than a name change. *J Hepatol.* 2021;74(4):977–979.
14. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus P. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014e1.
15. Rupasinghe K., Hind J., Hegarty R. Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77(5):583–591.
16. Alberti G., Gana J.C., Santos J.L. Fructose, omega 3 fatty acids, and Vitamin E: involvement in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2020;12(11):3531.
17. Mandala A., Janssen R.C., Palle S., Short K.R., Friedman J.E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: nutritional origins and potential molecular mechanisms. *Nutrients.* 2020;12(10):3166.
18. Jin R., Welsh J.A., Le N.A., Holzberg J., Sharma P., Martin D.R. et al. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD. *Nutrients.* 2014;6(8):3187–3201.

19. Goss A.M., Dowla S., Pendergrass M., Ashraf A., Bolding M., Morrison S. et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. *Pediatr Obes.* 2020;15(7):e12630.
20. Gibson P.S., Lang S., Gilbert M., Kamat D., Bansal S., Ford-Adams M.E. et al. Assessment of diet and physical activity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease patients: a United Kingdom case control study. *Nutrients.* 2015;7(12):9721–9733.
21. O'Sullivan T.A., Oddy W.H., Bremner A.P., Sherriff J.L., Ayonrinde O.T., Olynyk J.K. et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):624–631.
22. Schwimmer J.B., Ugalde-Nicalo P., Welsh J.A., Angeles J.E., Cordero M., Harlow K.E. et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(3):256–265.
23. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842–845.
24. Tilg H., Adolph T.E., Moschen A.R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology.* 2021;73(2):833–842.
25. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5):1836–1846.
26. Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germfree mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(3):979–984.
27. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027–1031.
28. Tran H.Q., Bretin A., Adeshirlarijaney A., Yeoh B.S., Vijay-Kumar M., Zou J. et al. "Western Diet"-induced adipose inflammation requires a complex gut microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020;9(2):313–333.
29. Mandato C., Delli Bovi A.P., Vajro P. The gut-liver axis as a target of liver disease management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(1):100–102.
30. Guercio Nuzio S., Di Stasi M., Pierri L., Troisi J., Poeta M., Bisogno A. et al. Multiple gut-liver axis abnormalities in children with obesity with and without hepatic involvement. *Pediatr Obes.* 2017;12(6):446–452.
31. Gupta B., Rai R., Oertel M., Raeman R. Intestinal barrier dysfunction in fatty liver disease: roles of microbiota, mucosal immune system, and bile acids. *Semin Liver Dis.* 2022;42(2):122–137.
32. Tokuhara D. Role of the gut microbiota in regulating non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Front Nutr.* 2021;8:700058.
33. Pierri L., Saggese P., Guercio Nuzio S., Troisi J., Di Stasi M., Poeta M. et al. Relations of gut liver axis components and gut microbiota in obese children with fatty liver: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(4):387–390.
34. Schwimmer J.B., Johnson J.S., Angeles J.E., Behling C., Belt P.H., Borecki I. et al. Microbiome signatures associated with steatohepatitis and moderate to severe fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1109–1122.
35. Stanislawski M.A., Lozupone C.A., Wagner B.D., Eggesbo M., Sontag M.K., Nusbacher N.M. et al. Gut microbiota in adolescents and the association with fatty liver: the EPOCH study. *Pediatr Res.* 2018;84(2):219–227.
36. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P., Russo A., De Stefanis C., Gnani D. et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology.* 2017;65(2):451–464.
37. Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B. et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2015;91(2):1–9.
38. Zhu L., Baker S.S., Gill C., Liu W., Alkhouri R., Baker R.D. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013;57(2):601–609.
39. Salzman N.H., Schwimmer J.B. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease and the microbiome: Mechanisms contributing to pathogenesis and progression. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021;19:22–29.
40. Makkonen J., Pietilainen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol.* 2009;50:1035–1042.
41. Loomba R. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology.* 2015;149:1784–1793.
42. Dongiovanni P. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology.* 2015;61:506–514.
43. Wattacheril J., Lavine J.E., Chalasani N.P., Guo X., Kwon S., Schwimmer J. et al. Genome-wide associations related to hepatic histology in nonalcoholic fatty liver disease in hispanic boys. *J Pediatr.* 2017;190:100–107e2.
44. Hegarty R., Kyrana E., Fitzpatrick E., Dhawan A. Fatty liver disease in children (MAFLD/PeFLD Type 2): unique clas-

- sification considerations and challenges. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231160388.
45. Panera N., Mandato C., Crudele A., Bertrando S., Vajro P., Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1006008.
46. Itoh H., Kanayama N. Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Adv Exp Med Biol.* 2018;1012:29–39.
47. Wesolowski S.R., Kasmi K.C., Jonscher K.R., Friedman J.E. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(2):81–96.
48. Alisi A., Vajro P. Pre-natal and post-natal environment monitoring to prevent non-alcoholic fatty liver disease development. *J Hepatol.* 2017;67(3):451–453.
49. Patel K.R., White F.V., Deutsch G.H. Hepatic steatosis is prevalent in stillborns delivered to women with diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):152–158.
50. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes and Development.* 2002;16(1):6–21.
51. Verdon L., Agricola E., Caserta M. et al. Histone acetylation in gene regulation. *Briefings In Functional Genomics and Proteomics.* 2006;5:209–221.
52. Hardy T., Tollefsbol T. Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics.* 2011;3:503–518.
53. Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B., Christoffersen P., Jensen L.B., Sorensen T.I. et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53(5):750–755.
54. Garf S.L., Negre V., Anty R., Gual P. Metabolic fatty liver disease in children: a growing public health problem. *Biomedicines.* 2021;9:1915. DOI: 10.3390/biomedicines9121915.
55. Mayevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Breder V.V., Geyvandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogosova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. National Consensus for Physicians on the Management of Adult Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Major Comorbid Conditions. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022;94(2):216–253. (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
56. Hannah W.N. Jr, Harrison S.A. Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2016;64(6):2234–2243.
57. Middleton M.S., Van Natta M.L., Heba E.R., Alazraki A., Trout A.T., Masand P. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaginghepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2018;67(3):858–882.
58. Klinicheskiye rekomendatsii “Ozhireniye u detey”. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2021. (In Russian).
59. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., Caprio S., Daniels S.R., Kohli R. et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334.
60. Goyal N.P., Schwimmer J.B. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):325–338.
61. Jayasekera D., Hartmann P. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2023;15(5):609–640.
62. Alkhouri N., Mansoor S., Giammaria P., Liccardo D., Lopez R., Nobili V. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014;9(8):e104558.
63. Farias C., Cisternas C., Gana J.C., Alberti G., Echeverria F., Videla L.A. et al. Dietary and nutritional interventions in nonalcoholic fatty liver disease in pediatrics. *Nutrients.* 2023;15(22):4829.
64. Chan D.F., Nelson E.A., Li A.M., Woo J., Sea M.M., Chan R.S. et al. Lifestyle intervention in obese Chinese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease: a randomised controlled study. *Hong Kong Med J Suppl.* 2018;Suppl 4(4):12–15.
65. Malecki P., Mania A., Mazur-Melewska K., Sluzewski W., Figlerowicz M. A decline in aminotransferase activity due to lifestyle modification in children with NAFLD. *J Pediatr Res.* 2021;8:41–48.
66. Gronbaek H., Lange A., Birkebaek N.H., Holland-Fischer P., Solvig J., Horlyck A. et al. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):223–228.
67. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591.
68. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P. et al. Effect of Vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(16):1659–1668.
69. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E. et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment

- of nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(6):537–545.
70. Reizis A.R. Non-alcoholic fatty liver disease in light of the problem of hepatitis of unknown etiology in children and adolescents. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;7:26–29. (In Russian).
 71. Vajro P., Paoletta G., Pierri L., D’Aniello R. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pros and cons. More information in children. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37(3):e93–e94. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.02.012.
 72. Gkiourtzis N., Kalopitas G., Vadarlis A., Bakaloudi D.R., Dionysopoulos G., Karanika E. et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized control trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):e31–e37.
 73. Rong L., Ch’ng D., Jia P., Tsoi K.K.F., Wong S.H., Sung J.J.Y. Use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(10):1682–1694.
 74. Dionysopoulos G., Kalopitas G., Vadarlis A., Bakaloudi D.R., Gkiourtzis N., Karanika E. et al. Can omega-3 fatty acids be beneficial in pediatric NAFLD? a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(27):8545–8553.
 75. Balukova E.V., Gulunov Z.Kh. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(2):64–71. (In Russian).
 76. Till H., Mann O., Singer G., Weihrauch-Blüher S. Update on metabolic bariatric surgery for morbidly obese adolescents. *Children (Basel)*. 2021;8(5):372.
 77. Kongmalai T., Srinonprasert V., Anothaisintawee T., Kongmalai P., McKay G., Attia J. et al. New anti-diabetic agents for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1182037.
 78. Witjes J.J., Smits L.P., Pekmez C.T., Prodan A., Meijnikman A.S., Troelstra M.A. et al. Donor fecal microbiota transplantation alters gut microbiota and metabolites in obese individuals with steatohepatitis. *Hepatol Commun*. 2020;4(11):1578–1590.
 79. Gu X., Chen Z.H., Zhang S.C. Fecal microbiota transplantation in childhood: past, present, and future. *World J Pediatr*. 2023;19(9):813–822.