

Лечение жирового гепатоза у детей

В.П. Новикова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Жировой гепатоз (неалкогольная жировая болезнь печени) наиболее характерен для детей и взрослых с ожирением [1, 2, 3, 44, 68] и ассоциирован с метаболическими нарушениями различной степени выраженности, такими как дислипидемия, гипертензия и гипергликемия [2, 3, 6, 10, 42]. В последние годы обнаружено, что в основе жирового гепатоза, как и других проявлений метаболического синдрома (МС), лежит инсулинорезистентность [20, 42, 65, 68].

С 2003 г. Конференция американской Ассоциации для исследования болезней печени определяет жировой гепатоз при накоплении липидов в виде триглицеридов в печени сверх 5–10% ее веса или наличии более чем 5% гепатоцитов, содержащих депозиты липидов (гистологически) [57]. Морфологическая картина варьирует от простого макровезикулярного стеатоза, который может быть идентифицирован при ультразвуковом (УЗИ) или лабораторном исследовании, до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [68].

Считается, что до 75% взрослых больных с ожирением имеют жировой гепатоз, причем выраженность болезни возрастает с увеличением степени ожирения [54]. У детей и подростков частота жирового гепатоза при ожирении составляет от 10 до 50% по данным разных авторов [4, 5]. Редко, но описывают даже цирроз печени как проявление жирового гепатоза у детей с ожирением [56, 63].

Интерес к ранней диагностике и лечению жирового гепатоза у детей и подростков обусловлен ростом частоты ожирения в этой популяции [49, 50], а также тем, что в этой возрастной группе, в отличие от взрослых, развитие жирового гепатоза и метаболического синдрома может быть предотвращено или замедлено, так как процессы репарации в молодом возрасте протекают более активно, чем в зрелом [2].

Основные направления терапии

Дети с жировым гепатозом обычно лечатся и наблюдаются амбулаторно педиатром совместно с гастроэнтерологом и эндокринологом. Опыт лечения жирового гепатоза у детей еще небольшой, терапия детально не разработана, отсутствуют единые рекомендации по лечению и диспансерному наблюдению больных. Вслед за терапевтами предпринимаются попытки использования препаратов с различными механизмами действия. Большинство исследований у детей носят описательный характер, контроль осуществляется по динамике лабораторных тестов или результатам УЗИ. Единичны небольшие рандомизированные контролируемые исследования в отношении отдельных препаратов, ранее апробированных у взрослых, однако результаты фармакотерапии неоднозначны.

Ступенчатое снижение массы тела

Учитывая отчетливую взаимосвязь между жировым гепатозом и ожирением, обычно детям рекомендуется нормализация массы тела, хотя эффективность этого подхода оценить трудно, так как трудно добиться долгосрочной и значительной потери массы тела при ожирении. Работы по изучению значения потери массы тела для лечения жирового гепатоза у

детей единичны, проведены без гистологического подтверждения диагноза [71, 74], однако демонстрируют положительное влияние снижения массы тела на состояние печени. Есть сообщения, что контроль веса предупреждает негативное воздействие алкоголя и других негативных влияний у юных пациентов [18]. Описаны результаты многочисленных диет, в то же время крупные рандомизированные клинические исследования эффективности диеты и снижения массы тела в лечении жирового гепатоза отсутствуют [14].

Основным методом снижения массы тела у детей является диета, которая включает ограничение энергетической ценности пищи, углеводов с высоким гликемическим индексом (особенно в виде сладких напитков), насыщенных жирных кислот и транс-изомеров жирных кислот и акцентирует внимание на потреблении продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыба, орехи, растительное масло), пищевых волокон и природных антиоксидантов (цельное зерно злаков, овощи, фрукты) [8, 23, 39, 55]. Детям с ожирением рекомендуют 900–1300 килокалорий ежедневно. При этом важнейшими правилами терапии являются модификация семейного стола, длительная поведенческая коррекция и психологическая поддержка, пропаганда и организация здорового питания в школе, обязательный контроль врача [28, 29]. Около 80% детей, использующих без контроля диеты из популярных журналов, имеют медицинские проблемы вследствие этих диет [73].

Важнейшая составляющая лечебной программы при ожирении и жировом гепатозе – физическая активность, поскольку мышцы являются главным местом, где утилизируется глюкоза. Физические упражнения способствуют повышению содержания кислорода в миоцитах и утилизации жирных кислот путем окисления, что приводит к снижению их аккумуляции и повышению чувствительности к инсулину [19]. У детей рекомендуют семейный фитнес и занятия и игры на свежем воздухе. Некоторые исследования продемонстрировали, что дозированная физическая нагрузка приводит к большей потере веса у детей, чем только диета [26, 27, 30]. Наиболее эффективна комбинация гипокалорийной диеты и физической активности, модификации стиля жизни [26, 27, 30]. Эпштейн и коллеги продемонстрировали долгосрочный эффект 8-месячного изменения стиля жизни и поведения семей с детьми 6–11 лет. Эффект от лечения в плане коррекции веса сохранился спустя 10 лет после того, как контроль и обучение семьи были закончены [29].

Особенно подчеркивается, что снижение массы тела должно быть постепенным, ступенчатым, ибо быстрое снижение массы тела вследствие больших физических нагрузок или голодания может ассоциироваться с нежелательными морфологическими изменениями в печени [24].

В случаях, когда низкокалорийная диета и физическая активность не приводят к снижению массы тела и улучшению морфологической картины печени, у взрослых рекомендуют лекарственные средства, индуцирующие снижение массы тела: орлистат (ингибитор липазы) и сибутрамин (ингибитор обрат-

ного захвата серотонина и норэпинефрина) [53]. Применение этих препаратов у детей сопровождалось умеренным снижением массы тела (3–8%), быстрым ее восстановлением после отмены лечения и значительными побочными эффектами [64], их эффективность и безопасность у детей и подростков с жировым гепатозом не изучены.

Бариатрическая хирургия у взрослых продемонстрировала более длительную и существенную потерю массы тела, улучшение гистологической картины печени, нормализацию печеночных тестов [16, 24, 33, 41, 48]. Более чем 80% пациентов теряют половину их лишней массы тела в течение первого года [55]. Вес обычно стабилизируется спустя 12–24 месяца после хирургической операции, и если пациент поддерживает стабильный вес в течение 5 лет, есть вероятность, что потеря веса сохранится в течение 14 лет [67]. Несмотря на совершенствование методик оперативного лечения, сохраняются осложнения [42], диктующие осторожность при выборе хирургической тактики лечения детей и подростков. Бариатрическая хирургия применяется у подростков с выраженным ожирением, которые исчерпали другие подходы контроля, при наличии значимых осложнений заболевания [43, 44]. Подход к выбору такой терапии должен быть более консервативен, чем у взрослых, операции должны проводиться в высокоспециализированных центрах, опытными хирургами. Эффективность бариатрической хирургии у детей и подростков с жировым гепатозом не изучена. Кроме того, есть сведения, что слишком быстрая потеря массы тела на фоне бариатрической хирургии опасна: у некоторых пациентов по неясным причинам повышается риск развития стеатогепатита или острой печеночной недостаточности [12, 40]. Учитывая, что соблюсти грань безопасного снижения массы тела сложно, альтернативной активному похуданию при жировом гепатозе может служить фармакотерапия.

Сенситайзеры инсулина

Взаимосвязь инсулинорезистентности и жирового гепатоза является основанием для использования препаратов, усиливающих чувствительность к инсулину в тканях, в том числе печени. Исследования эффективности метформина при жировом гепатозе у взрослых пациентов показали краткосрочные ультразвуковые и биохимические [25, 34, 36, 43, 52, 60], а также морфологические [76] позитивные изменения. У детей исследования единичны, проведены без гистологического контроля [45, 52]. Небольшие исследования указывают на эффективность метформина для снижения индекса массы тела у детей и снижения гипергликемии [32, 57].

В последние годы в лечении метаболического синдрома и жирового гепатоза у взрослых широко используются тиазолидиноны (препараты «Тiogлитазон», «Троглитазон», «Росиглитазон», «Пиоглитазон») – агонисты рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ). Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали эффективность этих препаратов для снижения гипергликемии [15], изменения содержания жира в организме [15], уменьшения воспаления в ткани печени [51, 69], уменьшения стеатоза и фиброза печени [17]. В ряде исследований проведен гистологический контроль [22]. С сентября 2010 US Food and Drug Administration требует ограничить использование росиглитазона в связи с появившимися сообщениями о риске инфарктов и внезапной смерти среди получавших препарат. Подробные мета-анализы можно получить по ссылкам: Safety Alert on Avandia (updated 4/30/2009, адрес ресурса <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134225.htm>) и Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes (адрес ресурса <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/>

NEJMoa072761). Единичные сообщения имеются о эффективности применения препаратов этой группы у подростков с жировым гепатозом [21, 69].

Антиоксидантное действие

Учитывая роль оксидативного стресса в генезе стеатогепатита, патогенетически оправдано лечение препаратами с антиоксидантными свойствами. В систематическом обзоре на основе The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trial Register и The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Chinese Biomedical Database на основе 6 контролируемых исследований (учитывались биохимические параметры и морфология печени до и после лечения) сделан вывод, что антиоксиданты могут использоваться в лечении НАСГ (улучшение АСТ) [47]. Имеются данные о применении целого ряда препаратов с антиоксидантными свойствами [72] из различных фармакологических групп: витамин Е, витамин С, N-ацетилцистеин, бетаин, S-аденозил-L-метионин, пробуккол, сукцинатсодержащие растворы (цитофлавин и ремакол), среди которых при жировом гепатозе у детей наиболее изучен витамин Е, в том числе в большом мультицентровом рандомизированном исследовании [46].

Гепатопротекторы

Для лечения жирового гепатоза в клинической практике широко применяются гепатопротекторы: УДХК, эссенциальные фосфолипиды, силибинин, гептрал, метадоксил, хофитол и др. Наиболее изучена эффективность препаратов урсодеооксиголевой кислоты. Так, по данным С. Guma (1999), S. Padda (1999), М. Holoman (2001), U. Leuschner (2001), применение УДХК при НАЖБП в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 месяцев и более положительно влияет на биохимические показатели (снижает активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, γ -глутамилтрансферазы), уменьшает выраженность стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. При сравнении урсофалька с клофибратом (гиполипидемическое средство) (J. Laurin, 1996), установлено, что только применение УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитолиза и холестаза, а также к уменьшению выраженности стеатоза по данным гистологии печени.

Эти результаты можно объяснить способностью урсофалька стимулировать экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы, снижать уровень провоспалительных цитокинов, редуцировать оксидативный стресс, уменьшать концентрацию токсичных гидрофобных желчных кислот, проявлять цитопротективный, иммуномодулирующий и антиапоптотический эффекты, уменьшать содержание жира в печени [72, 79]. У детей эффективность этих препаратов при жировом гепатозе не доказана.

Коррекция гиперлипидемии

Патогенетическое лечение жирового гепатоза включает коррекцию гипер- и дислипидемии, характерных для пациентов с метаболическим синдромом. Из лекарственных гиполипидемических средств у взрослых используются препараты различных фармакологических групп: статины, дериваты фиброевой кислоты, рыбий жир [36, 66,]. Изучение гиполипидемической терапии выявило ее малоэффективность в отношении жирового гепатоза: назначение статинов и/или фибратов приводит к нормализации трансаминаз у части пациентов, не сопровождающейся достоверными гистологическими изменениями. У детей действие этих препаратов изучено недостаточно, кроме того, и у взрослых пациентов описано значительное количество побочных эффектов. Результаты изучения пентоксифиллина,

обладающего антицитокиновым действием, в клинике и эксперименте неоднозначны [11, 75, 72, 77, 35].

Пребиотическая терапия

В последние годы возрос интерес к микробной экологии пищеварительного тракта и ее взаимосвязи с метаболическим синдромом. При снижении детоксикационной функции микрофлоры кишечника, связанной с микробиологическими нарушениями различного генеза, нарушается энтеропатическая циркуляция желчных кислот. Подавляющее большинство микроорганизмов характеризуются резко выраженной способностью деконъюгировать желчные кислоты, в связи с чем усиленное размножение в подвздошной кишке таких бактерий (прежде всего анаэробных, обладающих повышенной деконъюгирующей активностью в отношении связанных желчных кислот) и образование токсических эндогенных солей желчных кислот являются важными предпосылками для возникновения нарушений всех функций печени, включая деятельность купферовских ее клеток и всей системы мононуклеарных макрофагов [7]. При дисбалансе микробной экологии, вызванном увеличенной пролиферацией потенциально патогенных грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация эндотоксинов в просвете кишечника. Эндотоксины, проникая через слизистую оболочку кишечника, поступают сначала в местную (интестинальную), а затем и через воротную систему в печень, способны инициировать в ней различные повреждения, включая жировое перерождение ее паренхимы. Кроме того, эндотоксины, повреждая РЭС печени, увеличивают различные гепатотоксические эффекты купферовских клеток [7]. В свете представлений о роли эндогенных токсинов в генезе жирового гепатоза рассматривается применение пробиотиков в случаях наличия избыточного роста бактерий в кишечнике. В 50–75% случаев при жировом гепатозе по данным водородного дыхательного теста выявляется избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке (более 14 ppm). Максимальная выраженность бактериального роста отмечается у больных НАСГ с исходом в цирроз печени (до 59 ppm). Назначение больным пребиотиков (лактолозы) приводит к нормализации бактериального роста в тонкой кишке и, уменьшая поток ксенобиотиков из кишечника, снижает уровень TNF- α в печени, что приводит к регрессу цитолиза и уменьшению некровоспалительных изменений в печени [1]. Петуховым В.А. и соавт (2001) изучен микробиоценоз кишечника у больных жировым гепатозом. Показаны выраженные дисбиотические изменения, проявляющиеся снижением общего уровня летучих жирных кислот и повышением анаэробного индекса. Пациенты получали восьмидневный курс лечения синтезированным из лактозы дисахаридом «Дюфалак» в дозе 20–30 мл в виде сиропа один раз в сутки после завтрака. Лечение лактулозой привело к повышению концентрации ЛЖК в толстокишечном содержимом, достоверному уменьшению содержания ХС, ТГ, ХСЛПНП, уменьшению гиперферментемии, увеличению активности РЭС печени. Снижение уровней плазменных липидов может быть объяснено торможением активности рН-зависимой 7- α -гидроксилазы печени на фоне приема лактулозы и антиэндотоксическим действием лактулозы, на фоне приема которой установлено системное снижение концентрации эндотоксина и анаэробных грамотрицательных бактерий. Авторы заключают, что препарат «Дюфалак», восстанавливая микробиоценоз, способствует нормализации функций печени и стабилизации течения жирового гепатоза.

Лактулоза входит в перечень жизненно необходимых лекарственных средств (приказ № 30 МЗ РФ от 26 января 2000 года) в раздел «Средства лечения печеночной недостаточности». При печеночной энцефалопатии или печеночной коме

(или прекоме) эффект препарата достигается за счет следующих механизмов действия:

- подавления протеолитических бактерий;
- увеличения количества ацидофильных бактерий (например, лактобацилл);
- поглощения аммиака толстой кишкой;
- очищения кишечника благодаря низкому показателю рН;
- осмотического эффекта;
- уменьшения уровня азотосодержащих токсических веществ путем стимуляции бактерий, связывающих аммиак в процессе белкового синтеза. [7].

Влияние препарата на морфологическое состояние печени требует изучения как у детей, так и у взрослых.

Другие, в том числе экспериментальные методы лечения

В ходе изучения жирового гепатоза накапливается опыт использования других препаратов с различными механизмами действия, направленными на коррекцию тех или иных установленных либо потенциальных звеньев патогенеза. Известный факт вторичной перегрузки железа при НАСГ стал поводом для рекомендации ограничить потребление железа с пищей. Есть сообщение о применении в эксперименте синтетического адипонектина, стволовых клеток. Имеются единичные клинические работы по изучению эффективности фолиевой кислоты, лецитина, бета-каротина, акарбозы, натеглинида, селена, пантетина, гонсина. Все они проведены у взрослых больных и не основаны на морфологических данных [72].

Диспансерное наблюдение

Единого мнения о диспансерном наблюдении детей с жировым гепатозом нет. Национальный институт здоровья (Канада) рекомендует следующие принципы лечения жирового гепатоза у детей: снижение веса при его избытке или ожирении, затем сбалансированное и здоровое питание, увеличение физической активности, исключение ненужных медикаментов. Согласно The College of Family Physicians of Canada, каждые 6 месяцев подлежат контролю антропометрические параметры (масса тела, ИМТ, окружность талии), сывороточные печеночные тесты (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), сывороточные метаболические тесты (глюкоза, ТГ, холестерин ЛПНП и ЛПВП, инсулин); каждый год рекомендуется выполнение УЗИ печени [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов П.О., Цодиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // *Consilium medicum*. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 56–60.
2. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
3. *Метаболический синдром у детей и подростков* / под ред. Л.В. Козловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.
4. Новикова В.П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2010. – № 3–4. – С. 33–41.
5. Новикова В.П., Усыченко Е.А., Гурьева В.А. Состояние гепатобилиарной системы у детей с ожирением и хроническим гастродуоденитом (ХГД) // *Материалы IV региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения», 24–25 марта 2011 г.* – СПб., 2011. – С. 59–60.
6. Одуд Е.А., Бородин О.В., Тимофеев А.В. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения // *Фарматека*. – 2003. – № 8. – С. 18–21.

7. Петухов В.А., Каралкин А.В., Ибрагимов Т.И. и др. Нарушение функций печени и дисбиоз при жировом гепатозе и липидном дистресс-синдроме и их лечение препаратом «Дюфалак» // Рос. гастроэнтерол. журн. – 2001. – № 2. – С. 93–104.
8. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий / под ред. А. Robertson и др. // Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия. – 2005. – № 96.
9. Силивончик Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности лечения // Медицинские новости. – 2008. – № 8. – С. 8–12.
10. Ситицын П.А., Щербакова М.Ю., Ларионова В.И. и др. Метаболический синдром у детей // Педиатрия. – 2008. – № 5. – С. 124–127.
11. Adams L.A., Zein C.O., Angulo P. et al. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, No. 12. – P. 2365–2368.
12. Anderson A.E., Soper R.T., Scott D.H. Gastric bypass for morbid obesity in children and adolescents // J. Pediatr. Surg. – 1980. – Vol. 15. – P. 876–881.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1221–1231.
14. Arunj Sanyal. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Journ. of Gastroenterology and Hepatology. – 2002. – Vol. 7 (s3) – P. S197–S436, A1025–A1059.
15. Balas B., Belfort R., Harrison S.A. et al. Pioglitazone treatment increases whole body fat but not total body water in patients with non-alcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47, No. 4. – P. 565–570.
16. Barker K.B., Palekar N.A., Bowers S.P. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, No. 2. – P. 368–373.
17. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, No. 22. – P. 2297–2307.
18. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 112–117.
19. Bergasa N.V., Mehlman J., Bir K. Aerobic exercise: a potential therapeutic intervention for patients with liver disease // Medical Hypotheses. – 2004. – Vol. 62, No. 6. – P. 935–941.
20. Bugianesi F., McCullough A.J., Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 987–1004.
21. Caldwell S.H., Hespdenheide E.E., Redick J.A. et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 519–525.
22. Caldwell S.H., Patrie J.T., Brunt E.M. et al. The effects of 48 weeks of rosiglitazone on hepatocyte mitochondria in human nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, No. 4. – P. 1101–1107.
23. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Obesity in children. In: Pediatric Nutrition. Oak Grove, Ill: American Academy of Pediatrics; 1998. – P. 423–458.
24. Dixon John. Surgical Treatment for Obesity and Its impact on NASH. Clinics in Liver Disease. Feb 2007;11.
25. Duseja A., Das A., Dhiman R.K. et al. Metformin is effective in achieving biochemical response in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) not responding to lifestyle interventions // Ann. Hepatol. – 2007. – Vol. 6, No. 4. – P. 222–226.
26. Epstein L.H., Paluch R.A., Gordy C.C. et al. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2000. – Vol. 154. – P. 220–226.
27. Epstein L.H., Saelens B.E., Myers M.D. et al. The effects of decreasing sedentary behaviors on activity choice in obese children // Health Psychol. – 1997. – Vol. 16. – P. 107–113.
28. Epstein L.H., Valoski A., Koeske R. et al. Family-based behavioral weight control in obese young children // J. Am. Diet. Assoc. – 1986. – Vol. 86. – P. 481–484.
29. Epstein L.H., Valoski A., Wing R.R. et al. Ten-year follow-up of behavioral, family-based treatment for obese children // JAMA. – 1990. – Vol. 264. – P. 2519–2523.
30. Epstein L.H., Valoski A.M., Vara L.S. et al. Effects of decreasing sedentary behavior and increasing activity on weight change in obese children // Health Psychol. – 1995. – Vol. 14. – P. 109–115.
31. Epstein L.H., Wing R.R., Koeske R. et al. A comparison of lifestyle change and programmed aerobic exercise on weight and fitness changes in obese children // Behav. Ther. – 1982. – Vol. 13. – P. 651–665.
32. Freamark M., Bursey D. A therapeutic trial of metformin in obese adolescents predisposed to type 2 diabetes mellitus // Pediatr. Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 755.
33. Furuya C.K. Jr., de Oliveira C.P., de Mello E.S. et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22, No. 4. – P. 510–514.
34. Georgescu E.F., Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study // J. Gastrointest. Liver Dis. – 2007. – Vol. 16, No. 1. – P. 39–46.
35. Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V.O. et al. Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians // Can. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 53. – P. 857–863.
36. Harrison S.A., Neuschwander-Tetri B.A. Pharmacologic management of nonalcoholic fatty liver disease // Clin. Liver Dis. – 2004. – Vol. 8, No. 3. – P. 715–728.
37. Harrison S.A. New treatments for nonalcoholic fatty liver disease // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2006. – Vol. 8. – P. 21–29.
38. Hussein O., Grosowski M., Schlesinger S. et al. Orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) // Dig Dis. Sci. – 2007. – Vol. 52. – P. 2512–2519.
39. Ikeda J.P., Mitchell R.A. Dietary approaches to the treatment of the overweight pediatric patient // Pediatr. Clin. North. Am. – 2001. – Vol. 48. – P. 955–968.
40. Inge T.H., Garcia V., Daniels S. et al. A multidisciplinary approach to the adolescent bariatric surgical patient // J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 39. – P. 442–447.
41. Jaskiewicz K., Raczyńska S., Rzepko R. et al. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty // Dig Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, No. 1. – P. 21–26.
42. Jiang J., Torok N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2008. – March. – P. 1–7.
43. Khashab M., Chalasani N. Use of Insulin Sensitizers in NASH // Endocrinology and Metabolism Clinics. – 2007. – Vol. 36.
44. Kinugasa A., Tsunamoto K., Furukawa N. et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1984. – Vol. 3. – P. 408–414.
45. Lavine J. Pediatric initiatives within the nonalcoholic steatohepatitis – clinical research network (NASH-CRN) // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 37. – P. 220–221.
46. Lavine J.E. Vitamin E treatment of non-alcoholic steatohepatitis in children: a pilot study // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 136. – P. 734–738.
47. Lirussi F., Azzalini L., Orlando S. et al. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 24, No. 1. – P. CD004996.
48. Liu, Lazenby, Clements et al. Resolution of NASH after Gastric Bypass Surgery // Obesity Surgery. – 2007. – Vol. 17. – P. 486–492.
49. Lobstein T., Baur L., Uauy R. IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health // Obes. Rev. – 2004. – Vol. 5. – P. 4–104.
50. Lobstein T., Frelut M.-L. Prevalence of overweight among children in Europe // Obes. Rev. – 2003. – Vol. 4. – P. 195–200.
51. Lutchman G., Modi A., Kleiner D.E. et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. – 2007. – Vol. 46, No. 2. – P. 424–429.
52. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 893–894.
53. McCann S., McDuffie J., Nicholson J. et al. A pilot study of the efficacy of orlistat in overweight adolescents. North American Association for the Study of Obesity annual meeting. – 8 (Suppl 1). – P. A179.
54. McCullough A.J. Update on nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 34. – P. 255–262.
55. McDuffie J.R., Calis K.A., Booth S.L. et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents // Pharmacotherapy. – 2002. – Vol. 22. – P. 814–822.

56. *Molleston J.P., White F., Teckman J. et al.* Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2460–2462.
57. *Morrison J.A., Cottingham E.M., Barton B.A.* Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 655–657.
58. *Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1202–1219.
59. *O'Brien P.E., Dixon J.B.* Weight loss and early and late complications – the international experience // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol. 184 (6B). – P. 42S–45S.
60. *Ong J.P., Younossi Z.M.* Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 9, No. 4. – P. 617–634.
61. *Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G.* Managing nonalcoholic fatty liver disease: recommendations for family physicians // *Can. Fam. Physician.* – 2007. – Vol. 53. – P. 857–863.
62. *Promrat K., Lutchman G., Uwaifo G.I. et al.* // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 188–196.
63. *Rashid M., Roberts E.A.* Nonalcoholic steatohepatitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2000. – Vol. 30. – P. 48–53.
64. *Roche Pharmaceuticals.* FDA approves labeling for use of Xenical (Orlistat) in management of obesity in adolescent patients aged 12 to 16 years. Press release. December 15, 2003. Available at: <http://www.rocheusa.com/newsroom/current/2003/pr2003121501.html>. Accessed June 2, 2004.
65. *Sass D.A., Chang P., Chopra K.B.* Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – Vol. 50. – P. 171–180.
66. *Satapathy S.K., Sakhuja P., Malhotra V. et al.* Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, No. 5. – P. 634–638.
67. *Schauer P.R., Ikramuddin S., Gourash W. et al.* Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 515–529.
68. *Strauss R.S., Barlow S.E., Dietz W.H.* Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – P. 727–733.
69. *Tahan V., Eren F., Avsar E. et al.* Rosiglitazone attenuates liver inflammation in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, No. 12. – P. 3465–3472.
70. *Uygun A., Kadayifci A.* Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P. 537–544.
71. *Vajro P., Fontanella A., Perna C. et al.* Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children // *J. Pediatr.* – 1994. – Vol. 125. – P. 239–241.
72. *Vial P., Riquelme A., Pizarro M. et al.* Pentoxifylline does not prevent neither liver damage nor early profibrogenic events in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis // *Ann. Hepatol.* – 2006. – Vol. 5, No. 1. – P. 25–29.
73. *Wang G., Dietz W.H.* 2002 Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979–1999. *Pediatrics* 109:E81-1.
74. *Wanless I.R., Lentz J.S.* Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 12. – P. 1106–1110.
75. *Yalniz M., Bahcecioglu I.H., Kuzu N. et al.* Amelioration of steatohepatitis with pentoxifylline in a novel nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, No. 9. – P. 2380–2386.
76. *Yamamoto M., Iwasa M., Iwata K. et al.* Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, No. 4. – P. 498–503.