

УДК 616.36-003.826

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.85-90

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ: ПОШУК ОПТИМАЛЬНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ І КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ РІШЕНЬ (огляд літератури)

Горленко О.М., Пушкаренко О.А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом інфекційних хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) на сучасному етапі стає однією із основних причин розвитку хронічних дифузних захворювань печінки у дітей та підлітків і є одним із проявів метаболічного синдрому.

Мета дослідження: оцінити існуючі патогенетичні та клінічні прояви НАЖХП, висвітлити основні діагностичні критерії НАЖХП у дітей та підлітків.

Матеріали та методи. Інформаційний огляд і аналіз літературних джерел для розкриття актуальних питань патології гепатобіліарної системи, зокрема, неалкогольної жирової хвороби печінки у дитячому віці.

Результати досліджень. НАЖХП — актуальна глобальна проблема в педіатрії, яка має тенденцію до зростання. Діагноз НАЖБП є діагнозом виключення і передбачає наявність таких клініко-лабораторних та інструментальних показників, як надлишкова вага або ожиріння, збільшення розмірів печінки, зміни сироваткових біомаркерів (принаймні АЛТ, АСТ, ЛФ, ліпідограми, рівня глюкози та інсуліна), ехографічних кількісних даних стеатозу печінки. Рання діагностика даного захворювання особливо важлива для дітей із факторами ризику для попередження важких та незворотніх ускладнень з боку гепатобіліарної системи в дорослому віці.

Висновки. Доведений взаємозв'язок між педіатричною НАЖХП і метаболічними факторами ризику, включаючи інсулінорезистентність, дисліпідемію, ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, потребує мультидисциплінарного підходу до даної проблеми з метою своєчасної діагностики, лікування та уникнення прогресування патології.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, діти, підлітки, ожиріння, метаболічний синдром.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and adolescents: search for optimal pathogenetic and clinical-diagnostic solutions (literature review)

Horlenko O., Pushkarenko O.

Abstract. *Introduction.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the present stage it becomes one of the main causes of chronic diffuse liver disease in children and adolescents and is one of the manifestations of metabolic syndrome.

The aim of the study - to evaluate the existing pathogenetic and clinical manifestations of NAFLD, to highlight the main diagnostic criteria for NAFLD in children and adolescents.

Materials and methods. Review and analysis of literature sources to reveal the non-alcoholic fatty liver disease.

Results. NAFLD an actual global problem in pediatrics, which has a tendency to grow. The diagnosis of NAFLD is a diagnosis of exclusion and involves the presence of clinical, laboratory and instrumental indicators such as overweight or obesity, increased liver size, changes in serum biomarkers (at least ALT, AST, LF, lipid profile, glucose and insulin levels), ultrasound abdominal investigation with steatometria of the liver. Early diagnosis of this disease is especially important for children with risk factors to prevent severe and irreversible complications of the hepatobiliary system later.

Conclusions. The proven relationship between pediatric NAFLD and metabolic risk factors, including insulin resistance, dyslipidemia, obesity, and cardiovascular disease, requires a multidisciplinary approach to the problem in order to diagnose, treat, and avoid disease progression in a timely manner.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, children, adolescents, obesity, metabolic syndrom



Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – клініко-патологічний синдромо-комплекс, що включає гетерогенну групу захворювань печінки, спектр яких сягає від стеатозу печінки (аккумуляція триацилгліцеролів у печінці більша 5% її маси), стеатогепатиту (загальна інфільтрація різного ступеня на тлі жирової дистрофії гепатоцитів), фіброзу до цирозу печінки [1]. Інформація про дане захворювання починається з 1845 року, коли Адісон вперше згадає про жирову інфільтрацію печінки. В 1980 році Ludwig та співавт. запропонували термін неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [1, 9]. У 1986 році Schaffner і Thaler вперше впровадили назву «неалкогольна жирова хвороба печінки». У 2020 році інтернаціональним консенсусом, який складався із представників 22 країн світу дається нове визначення «метаболічно-асоційована неалкогольна жирова хвороба печінки» (МАЖХП), яке базується на наявності стеатозу та одного із критеріїв – ожиріння, надмірна вага, ЦД 2 типу, метаболічні зміни і дозволяє підкреслити системність та багатофакторність патогенезу захворювання.

Найбільша кількість пацієнтів із даною патологією за даними мета-аналізу (85 досліджень, понад 8 млн пацієнтів) реєструється в Південній Америці, Азії та європейських країнах [10]. Поширеність НАЖХП у дитячій популяції за останні десятиліття постійно збільшується, зокрема, за даними ВООЗ у дітей з ожирінням у віці від 5 до 18 років, які проживають на території Європейського Союзу, жирова дегенерація печінки визначалася у 27,9 % випадків [7, 19]. В Україні, на жаль, відсутні статистичні дані щодо поширеності НАЖХП у загальній дитячій популяції.

Мета дослідження

Оцінити існуючі патогенетичні та клінічні прояви НАЖХП, висвітлити основні діагностичні критерії НАЖХП у дітей та підлітків на сучасному етапі.

Матеріали та методи

Інформаційний огляд та аналіз літературних джерел для розкриття актуальних питань патології гепатобіліарної системи, зокрема, неалкогольної жирової хвороби печінки у дитячому віці.

Результати досліджень

НАЖБП частіше трапляється у хлопчиків, ніж у дівчаток [17]. Ці статеві відмінності обумовлені тим, що андрогени не роблять протекторної дії, а за деякими даними, навіть можуть сприяти прогресуванню НАЖБП. Ожиріння печінки у підлітків трапляється частіше, ніж у дітей молодшого віку, що зумовлено інтенсивними гормональними змінами в організмі підлітка, порушеннями харчування, недостатньою фізичною активністю [9]. А нещодавно проведене епідеміологічне дослідження виявило особливості сімейної схильності до НАЖБП. Виявилось, що ранній початок ожиріння у батьків підвищує ризик розвитку НАЖБП у дітей [3, 11, 17].

Серед факторів ризику, провідними первинними факторами ризику розвитку НАЖХП у дітей вважаються ожиріння та інсулінорезистентність [4], які розвивається під впливом генетичних і набутих факторів, особливо абдомінального ожиріння. Нечутливість тканин організму до дії інсуліну призводить до надмірного вступу вільних жирних кислот в печінку, посиленому ліпогенезу в гепатоцитах і розвитку стеатозу печінки [11, 17]. Визнано, що виникнення та прогресування НАЖХП асоціюється з певними індивідуальними особливостями геному [3, 8]. Обтяженість сімейного анамнезу щодо ожиріння, НАЖХП, цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик формування НАЖХП у дітей. У дослідженні Jeffrey B. Schwimmer й співавт. [2, 4] продемонстровано, що в 78 % батьків та 59 % сиблінгів дітей з НАЖХП також виявляється жирова дистрофія печінки й захворювання характеризується високим рівнем успадкування [8]. Низька вага при народженні асоціюється з раннім ожирінням і також є предиктором НАЖХП [17].

Певні дієтичні особливості, а саме надмірне споживання вуглеводів, фруктози, сахарози, дисбаланс між омега-6 та омега-3 поліненасиченими кислотами в раціоні також сприяють розвитку НАЖХП.

Вторинна НАЖХП розвивається при порушенні процесів травлення і всмоктування в результаті захворювання підшлункової залози, синдрому мальабсорбції, недостатнього, надлишкового, а також парентерального харчування; ендокринних захворюваннях і порушеннях обміну речовин (гіпотиреоз, синдром Кушинга та ін.); інфекційних та запальних захворюваннях органів травної сис-

теми (виразковий коліт, хвороба Крона, надлишковий бактеріальний ріст в тонкій кишці, туберкульоз, хронічний вірусний гепатит С та ін.); дії гепатотоксичних сполук (тетрацикліну, метотрексату, глюкокортикоїдів, синтетичних естрогенів і ін.; хімічних речовин - фітотоксинів, токсинів грибів, сполук ртуті, органічних розчинників і ін.); спадкових і метаболічних захворюваннях (абеталіпопротеїнемія, галактоземія, хвороба накопичення глікогену, хвороба Вільсона - Коновалова і Вебера - Крісчен і ін.) [15].

Механізм розвитку й прогресування НАЖХП є складним і багатофакторним процесом. У даний час існують дві провідні концепції, що пояснюють патогенез НАЖХП, – теорія двох ударів та теорія багатьох паралельних ударів [16]. Перший удар (морфологічно – жирової дистрофія або простий стеатоз) призводить до акумуляції ліпідів у гепатоцитах завдяки основним механізмам:

- надмірне надходження вільних жирних кислот унаслідок підсиленого ліполізу;
- зниження рівнів оксидації вільних жирних кислот у печінці;
- підвищення печінкового ліпогенезу;
- пригнічення секреції гепатоцитами ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Другий удар (морфологічно – стеатогепатит) – це розвиток оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції гепатоцитів при накопиченні ліпотоксичних метаболітів жирних кислот і вільних активних радикалів кисню та азоту.

Теорія багатьох паралельних ударів передбачає прогресування стеатозу в стеатогепатит відбувається в генетично схильних індивідуумів унаслідок розвитку системної й локальної запальної відповіді в паренхімі печінки. Тригерами запалення провідну роль відіграють адипоцитокіни та сигнали інтестинального походження [16].

Розвиток стеатозу є універсальною реакцією на вплив різноманітних ендо- та екзогенних чинників, тому уточнення етіологічного фактора його формування повинно займати провідне місце в діагностиці захворювання. Установлення діагнозу НАЖХП є можливим за відсутності ознак іншої природи ураження печінки, насамперед вірусного, аутоімунного й медикаментозно індукованого гепатиту [4].

Діагноз НАЖХП базується перш за все на клінічних знахідках, лабораторних тестах, ін-

струментальних методах візуалізації і біопсії печінки, яка вважається золотим стандартом діагностики [8]. НАЖХП у дітей не має певних клінічних ознак і є випадковою знахідкою в асимптомних пацієнтів. Маніфестація захворювання найчастіше відбувається у віці понад 10 років. У клінічній картині НАЖХП у дітей превалюють неспецифічні симптоми: загальна слабкість, швидка втомлюваність, виснажливність. У 42–59 % пацієнтів, частіше при прогресуванні стеатогепатиту, спостерігаються болі в правому верхньому квадранті живота [2]. При фізикальному обстеженні гепатомегалія різного ступеня виявляється більше ніж у 50 % випадків. Вимірювання окружності талії в дітей, на відміну від дорослих, є достатнім критерієм для підтвердження наявності центрального ожиріння та суттєвим предиктором розвитку метаболічного синдрому [2, 4].

Лабораторна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) спрямована на виявлення інсулінорезистентності, дисліпідемії, а також ознак ушкодження гепатоцитів і прогресування НАЖХП — маркерів цитолізу й холестазу, системного запалення, апоптозу, оксидативного стресу та фіброзу.

Інструментальна неінвазивна діагностика полягає в проведенні, перш за все, ультразвукової діагностики органів черевної порожнини в В-режимі [4, 10] і сприяє тому, щоб на рівні первинної медичної допомоги визначити ризик розвитку НАЖХП у осіб з високим метаболічним ризиком, на втройному і третинному рівні медичної допомоги ідентифікувати пацієнтів з більш поганим прогнозом, оцінити прогресування захворювання, прогнозувати відповідь на терапевтичне втручання. Досягнення даних цілей дозволить зменшити потребу в біопсії печінки. Отже, ступінь ожиріння за допомогою ультразвукового дослідження оцінюється відповідно до таких критеріїв:

- підвищена ехогенність паренхіми печінки;
- задне ослаблення візуалізації правої частки;
- зменшення видимості внутрішньопечінкових судин;
- втрата візуалізації діафрагми;
- підвищення контрасту ехогенності паренхіми між правої ниркою та печінкою.

Надзвичайно важливим є новий доступний неінвазивний метод ультразвукової



кількісної стеатометрії, який тільки починає впроваджуватися в практичну діяльність і дозволяє класифікувати жирову інфільтрацію відповідно до таких ступенів:

S0 – стеатоз відсутній, $\leq 2,19$ дБ/см;

S1 – мінімальний стеатоз, ≥ 5 % гепатоцитів зі стеатозом, 2,2–2,29 дБ/см;

S2 – помірний стеатоз, ≥ 6 –32 % гепатоцитів зі стеатозом, 2,3–2,9 дБ/см;

S3 – виражений стеатоз, ≥ 33 –100% гепатоцитів зі стеатозом, $\geq 2,9$ дБ/см.

Найбільш інформативним методом визначення жирового гепатозу на сьогодні є МРТ та МР-спектроскопія [5]. МР-візуалізація, включаючи оцінку стеатозу за протонною щільністю жирової фракції, є об'єктивним підходом для точної оцінки стеатозу печінки у дітей без здійснення біопсії печінки [13]. Проте, звичайно, біопсія має вирішальне значення для дифдіагностики двох стадій НАЖХП – НАЖГ (неалкогольного жирового гепатозу) від НАСГ (неалкогольного стеатогепатиту), незважаючи на травматичність та погрішності забору матеріалу [6, 12].

НАЖГ (неалкогольний жировий гепатоз) включає: а) стеатоз печінки, б) стеатоз з лобулярним або портальним запаленням без балонної дистрофії, с) стеатоз з балонної дистрофією, але без запалення. Для встановлення діагнозу НАСГ (неалкогольний стеатогепатит) необхідна наявність стеатозу, балонної дистрофії і лобулярного запалення одночасно [4]. Можливі й інші гістологічні зміни, але вони не вважаються необхідними для постановки діагнозу: портальне запалення, поліморфноядерні інфільтрати, тільця Мелорі-Денка, апоптотичні тільця, прозорі вакуолізовані ядра, мікроеваскулярний стеатоз і мегамітохондрії.

Відповідно до клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики і лікування не-

алкогольний жирової хвороби печінки, а саме – Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver; EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes; EASD) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity; EASO) перебіг НАСГ у дітей багато в чому схожий із таким у дорослих, хоча розподіл уражень може відрізнятися. Портальне запалення трапляється часто, але воно може бути присутнім і у дорослих з більш важкою формою захворювання. Балонна дистрофія гепатоцитів і тільця Мелорі-Денка при НАСГ у дітей трапляються спорадично, переважає хронічне портальне запалення. На підставі характерної гістологічної картини була розроблена спеціальна гістологічна шкала НАЖБП у дітей - Paediatric NAFLD Histological Score, PNHS – для уточнення класифікації дітей з / без НАСГ.

Висновки

Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей і підлітків на сьогодні є найбільш частотою формою хронічного захворювання печінки, яка стосується 10–120 % загальної педіатричної популяції. Впродовж наступних 10 років очікується, що дана ситуація стане основною в структурі захворюваності гепатобіліарної системи з подальшим розвитком печінкової недостатності і потреби в трансплантації печінки. Чіткий взаємозв'язок між педіатричною НАЖХП і метаболічними факторами ризику, включаючи інсулінорезистентність, дисліпідемії, ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, потребує мультидисциплінарного підходу до даної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах». Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24038.html
2. Степанов Ю. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (І частина) / Ю. М. Степанов, О. Є. Абатуров, Н. Ю. Завгородня, І. Ю. Скирда // *Гастроентерологія*. 2015. № 3. С. 122–131. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2015_3_18.
3. Alisi A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment / A. Alisi, S. Cianfarani, M. Manco [et al.] // *Ann Med*. 2012. № 44(1). Р. 29–40.
4. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology,



- and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Am J Gastroenterol*. 2012. № 107(6). P. 811-26.
5. Deng J. Quantitative MRI for hepatic fat fraction and T2 measurement in pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. Deng, M.N. Fishbein, C.K. Rigsby [et al.] // *Pediatr Radiol*. 2014. № 44(11). P. 1379-87.
 6. Dezsofi A. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / A. Dezsofi, U. Baumann, A. Dhawan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015. № 60(3). P. 408-420.
 7. Goyal N.P. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / N.P. Goyal, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver Dis*. 2016. № 20(2). P. 325-338. doi:10.1016/j.cld.2015.10.003
 8. Marzuillo P. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics / P. Marzuillo, E. Miraglia del Giudice, N. Santoro // *World J Gastroenterol*. 2014. № 20(23). P. 7347-7355. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7347
 9. Masarone M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli [et al.] // *Rev Recent Clin Trials*. 2014. [Epub ahead of print].
 10. Monteiro P.A. Body composition variables as predictors of NAFLD by ultrasound in obese children and adolescents / P.A. Monteiro, B de M Antunes, L.S. Silveira [et al.] // *BMC Pediatr*. 2014. № 14. P. 25.
 11. Ozhan B. Insulin sensitivity indices: Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / B. Ozhan, D. Ersoy, S. Kiremitci [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015. № 19. P. 3450-3458.
 12. Ovchinsky N. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view / N. Ovchinsky, R.K. Moreira, J. H. Lefkowitz // *Adv Anat Pathol*. 2012. № 19(4). P. 250-62.
 13. Middleton M.S. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M.S. Middleton, M.L. Van Natta, E.R. Heba [et al.] // *Hepatology*. 2018. № 67(3). P. 858-872. doi:10.1002/hep.29596
 14. Pacifico L. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. № 24(7). P. 737-43.
 15. Pacifico L. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Int J Endocrinol*. 2013. № 2013. P. 381-014.
 16. atziu V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto Day [et al.] // *J Hepatol*. 2010. № 53(2). P. 372-84.
 17. Swiderska-Syn M. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Swiderska-Syn, A. Suzuki, C.D. Guy [et al.] // *Hepatology*. 2013. № 57(5). P. 1814-25.
 18. Vajro P. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro, S. Lenta, P. Socha [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. № 54(5). P. 700-13.
 19. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Henry, M. Wymer // *Hepatolog*. 2016. № 64 (1). P.73-84.

REFERENCES

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.2014 №826 "Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tehnologichnyh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomogy pry hronichnyh neinfekciynyh hepatyтах".
2. Stepanov Y. M. Nealkoholna gzyrova hovoroba pechinky v ditey: suchasnyi poglyad na mozlyvosti diagnostyky i likuvannya (I chastyna) / Y. M. Stepanov, O. YE. Abaturon, N. Y. Zavgorodnya, I. Y. Skyrda // *Gastroenterologiya*. 2015. № 3. C. 122-131.
3. Alisi A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment / A. Alisi, S. Cianfarani, M. Manco [et al.] // *Ann Med*. 2012. № 44(1). P. 29-40.
4. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Am J Gastroenterol*. 2012. № 107(6). P. 811-26.



5. Deng J. Quantitative MRI for hepatic fat fraction and T2 measurement in pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. Deng, M.N. Fishbein, C.K. Rigsby [et al.] // *Pediatr Radiol*. 2014. № 44(11). P. 1379-87.
6. Dezsofi A. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / A. Dezsofi, U. Baumann, A. Dhawan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015. № 60(3). P. 408-420.
7. Goyal N.P. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / N.P. Goyal, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver Dis*. 2016. № 20(2). P. 325-338. doi:10.1016/j.cld.2015.10.003
8. Marzuillo P. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics / P. Marzuillo, E. Miraglia del Giudice, N. Santoro // *World J Gastroenterol*. 2014. № 20(23). № 7347-7355. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7347
9. Masarone M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli [et al.] // *Rev Recent Clin Trials*. 2014. [Epub ahead of print].
10. Monteiro P.A. Body composition variables as predictors of NAFLD by ultrasound in obese children and adolescents / P.A. Monteiro, B de M Antunes, L.S. Silveira [et al.] // *BMC Pediatr*. 2014. № 14. P. 25.
11. Ozhan B. Insulin sensitivity indices: Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / B. Ozhan, D. Ersoy, S. Kiremitci [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015. № 19. P. 3450-3458.
12. Ovchinsky N. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view / N. Ovchinsky, R.K. Moreira, J. H. Lefkowitz // *Adv Anat Pathol*. 2012. № 19(4). P. 250-62.
13. Middleton M.S. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M.S. Middleton, M.L. Van Natta, E.R. Heba [et al.] // *Hepatology*. 2018. № 67(3). P. 858-872. doi:10.1002/hep.29596
14. Pacifico L. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. № 24(7). P. 737-43.
15. Pacifico L. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Int J Endocrinol*. 2013. № 2013. P. 381-014.
16. Ratzu V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratzu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto Day [et al.] // *J Hepatol*. 2010. № 53(2). P. 372-84.
17. Swiderska-Syn M. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Swiderska-Syn, A. Suzuki, C.D. Guy [et al.] // *Hepatology*. 2013. № 57(5). P. 1814-25.
18. Vajro P. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro, S. Lenta, P. Socha [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. № 54(5). P. 700-13.
19. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Henry, M. Wymer // *Hepatology*. 2016. № 64 (1). P.73-84.

Отримано 14.05.2021 р.