

А.Е. Лаврова, Л.Н. Варначёва, Е.И. Шабунина, С.А. Колесов, Л.В. Коркоташвили, Д.В. Быстранова, Г.В. Дмитриева

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии, Российская Федерация

Особенности нарушений липидного обмена у детей с гепатобилиарной патологией

Contacts:

Alla Lavrova, Doctor of Medical Science, head of the department "Clinic of Pathology of Younger Children" of the Federal State Educational Government-Financed Institution "Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Children Gastroenterology" of The Ministry of Health of the Russian Federation

Address: Semashko St., 22, Nizhny Novgorod, 603950, Tel.: (831) 436-03-84, e-mail: lavrova26@mail.ru

Article received: 13.11.2013, Accepted for publication: 25.04.2014

В последние годы отмечено повышение частоты развития заболеваний гепатобилиарной системы у детей, которые ассоциируются с нарушениями липидного обмена. Указанная патология в детском возрасте изучена недостаточно и мало известна практическим врачам. **Цель исследования:** изучить закономерности изменений показателей липидного обмена для совершенствования диагностики и профилактики заболеваний гепатобилиарной системы на фоне дислипидемий. **Пациенты и методы:** обследовано 53 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет в 3 группах: 1-я — 16 человек с семейной гиперхолестеринемией и наличием отклонений со стороны гепатобилиарной системы; 2-я — 11 детей с гликогенозами печени; 3-я — 26 пациентов с хроническим холециститом. **Результаты:** изменения показателей липидного обмена характеризовались в 1-й группе стойкой гиперхолестеринемией и повышением значений липопротеинов низкой плотности; во 2-й — сочетанием гиперхолестеринемии с гипертриглицеридемией в половине случаев, избытком в крови свободных жирных кислот; в 3-й группе — снижением насыщенности сыворотки крови фосфолипидами и (при ИМТ > 20 кг/м²) гиперлептинемией. **Выводы:** нарушения содержания фосфолипидов и свободных жирных кислот в сыворотке крови могут служить дополнительными критериями при диагностике хронического холецистита и стеатогепатоза у детей, а также показанием к назначению эссенциальных фосфолипидов в схеме лечения.

Ключевые слова: дети, болезни печени и желчного пузыря, липидный спектр, лептин.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 107–111)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы у детей отмечено повышение частоты заболеваний гепатобилиарной системы, ассоциированных с нарушениями липидного обмена, в частности таких, как холестероз в желчном пузыре (ХЖП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

[1–3]. Указанная форма патологии в детском возрасте изучена недостаточно и мало известна практическим врачам. К группам риска формирования НАЖБП и ХЖП у взрослых и детей относят ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, атерогенную гиперхолестеринемия, атеросклероз, артериальную гипер-

A.Y. Lavrova, L.N. Varnacheva, Y.I. Shabunina, S.A. Kolesov, L.V. Korkotashvili, D.V. Bystranova, G.V. Dmitriyeva

Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology, Russian Federation

Characteristics of Lipid Storage Disorders in Children with Hepatobiliary Pathology

It was recorded that hepatobiliary system disorders, which are associated with lipid storage disorders, in children became more frequent over the last years. The above-stated pathology in childhood is understudied and little-known among practitioners.

Background: To study changing rules of lipid metabolism for diagnostics development and prevention of hepatobiliary system disorders associated with dyslipidemia. **Patients and methods:** 53 children aged 2 to 17 years divided in 3 groups were examined: the 1st — 16 persons with familial hypercholesterolemia and disorders in hepatobiliary system; the 2nd — 11 children with liver glycogenoses; the 3rd — 26 patients with chronic cholecystitis. **Results:** Changing rules of lipid metabolism showed: in the 1st group — persistent hypercholesterolemia and rise in level of low-density lipoproteins; in the 2nd — combination of hypercholesterolemia with hypertriglyceridemia in roughly the instances, free fatty acids over limits; in the 3rd — decrease in the level of phospholipids in blood serum and (due to BMI > 20 kg/m²) hyperleptinemia. **Conclusion:** Disorders in the level of phospholipids and free fatty acids in blood serum may be used additional criteria for diagnostics of chronic cholecystitis and liver disease in children, as well reason for prescription of essential phospholipids in therapeutic sequence.

Key words: children, liver diseases, cholecystitis, fats, leptin.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 107–111)

тензию [4, 5]. Известно, что атерогенные дислипидемии у взрослых представляют собой метаболическую проблему всего организма, объединяющую широкий круг как сердечно-сосудистых, так и гепатобилиарных заболеваний [6, 7]. Поражения билиарного тракта у детей представлены функциональными, обменными, воспалительными и другими нарушениями [8]. Возможно, что в сочетании со стойкими изменениями обмена липидов они могут способствовать длительному холестазу и прогрессированию билиарной патологии. Утолщение и уплотнение стенки желчного пузыря — важный эхографический признак хронического холецистита, причем у детей дошкольного возраста заболевание часто протекает под маской дисфункциональных расстройств билиарного тракта, а у школьников — гастродуоденита [9]. Учитывая разработанные Т. М. Косаревой [2] признаки, свойственные ХЖП у детей, в частности наличие атерогенной гиперхолестеринемии, можно предположить, что изменения стенки желчного пузыря, оцениваемые как холецистит, у детей с нарушениями обмена липидов могут быть начальными признаками ХЖП.

Маркером нарушений липидного обмена может служить лептин — гормон, секретируемый жировыми клетками и по своей структуре близкий к первому классу цитокинов. К механизмам его действия относят повышение интенсивности гликолиза в гепатоцитах и скорости липолиза в белой жировой ткани, уменьшение содержания триглицеридов в печени без повышения концентрации неэстерифицированных жирных кислот в плазме крови [10].

НАЖБП — первичное заболевание печени или синдром, формируемый избыточным накоплением жиров (преимущественно триглицеридов) в гепатоцитах [11]. Стеатогепатоз встречается в детском возрасте при метаболическом синдроме с феноменом инсулинорезистентности (первичная НАЖБП), а также под влиянием различных факторов: токсических, нарушений энтерального и парентерального питания, болезней печени, в т.ч. генетически детерминированных [3, 11, 12]. Так, представляет интерес исследование липидного обмена у детей с гликогеновой болезнью печени, при которой доказана взаимосвязь клинического фенотипа с генетическими мутациями [13, 14]. Известно, что клиническая манифестация стеатоза печени происходит на поздних стадиях развития, что затрудняет диагностический процесс и делает актуальной проблему поиска неинвазивных маркеров накопления жира в печени у взрослых и детей [3, 15].

Цель исследования: изучить закономерности изменений показателей липидного обмена для совершенствования диагностики и профилактики заболеваний гепатобилиарной системы на фоне дислипидемий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Юридическим основанием для обследования детей было одобрение Этического комитета и наличие информированного добровольного согласия родителей (или самих детей в возрасте старше 14 лет) на участие в проведении исследований. Под наблюдением

состояло 53 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, из них 24 мальчика и 29 девочек. Было выделено 3 группы: 1-ю группу составили 16 человек с семейной гиперхолестеринемией (СГХ) и различными нарушениями со стороны печени и желчного пузыря; 2-ю — 11 пациентов с гликогенозами печени (7 детей с I, 1 — с IV, 3 — с VI типом), 3-ю — 26 детей с хроническим холециститом. Цирроз печени сформировался у 3 подростков с I и 1 дошкольника с IV типом гликогеновой болезни. Средний возраст детей в группах был равен $8,93 \pm 1,10$, $8,58 \pm 0,97$ и $9,96 \pm 0,69$ года, соответственно. Различий по возрастно-половому составу в сравниваемых группах не было.

Методы исследования

Все пациенты прошли обследование в клинике согласно стандарту обследования детей с гликогенозами и хроническим холециститом, в т.ч. был использован метод трансабдоминальной ультрасонографии (исследование проводили на аппарате ALOKA SSD-400 plus, Япония).

Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови определяли общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на биохимическом автоматическом анализаторе FURUNO CA-180 (Япония); фосфолипиды (ФЛ) — на биохимическом анализаторе (CLIMA, Испания) с помощью набора Phospholipids, FS (Германия); свободные жирные кислоты (СЖК) — ферментативным тестом по конечной точке с набором реактивов «ДиаСис Диагностик Система ГмбХ» (Германия). Содержание лептина в плазме венозной крови исследовали методом иммуноферментного анализа с применением набора реактивов для определения лептина Leptin ELISA (DRG Diagnostics, Германия). По формуле Фридвальда вычисляли холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП, ммоль/л = $\text{ТГ}/2,2$) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП, ммоль/л = $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ = масса тела, кг/рост, м²), значение $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ расценивали как избыточную массу тела или ожирение [5].

В качестве критериев высокого содержания липидов сыворотки крови использовали рекомендации Национального института сердца, легких и крови (NHLBI, США): $\text{ОХС} \geq 200 \text{ мг/дл}$ ($\geq 5,17 \text{ ммоль/л}$), $\text{ХС ЛПНП} \geq 130 \text{ мг/дл}$ ($\geq 3,36 \text{ ммоль/л}$), $\text{ТГ} \geq 130 \text{ мг/дл}$ ($\geq 1,48 \text{ ммоль/л}$), а также снижение значений $\text{ХС ЛПВП} \leq 40-45 \text{ мг/дл}$ ($\leq 1,0 \text{ ммоль/л}$) [16]. Согласно инструкции к методике определения СЖК и ФЛ, в качестве нормальных величин приведены только диапазоны их значений у детей: $\text{СЖК} = 0,1-0,6 \text{ ммоль/л}$, $\text{ФЛ} = 2,32-3,81 \text{ ммоль/л}$. Нормальным содержанием лептина в крови у детей было принято $2,26 (1,26-4,71) \text{ нг/мл}$ [17].

Статистическая обработка данных

Обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v. 6.0 for Windows XP. Анализ данных исследования включал расчет среднего арифметического вариационного ряда (М), ошибки среднего арифметического (m), коэффициента

корреляции (r). При анализе качественных показателей достоверность различий в частоте встречаемости того или иного признака в сравниваемых группах оценивали по критерию χ^2 . Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство наблюдаемых детей имели нормальное физическое развитие и средние значения ИМТ: в 1-й группе — $16,35 \pm 0,56$, во 2-й — $17,54 \pm 0,75$, в 3-й — $18,04 \pm 0,85$ кг/м². У детей с хроническим холециститом значения ИМТ были выше, чем при СГХ ($p_{1-3} < 0,001$), при этом ИМТ ≥ 25 кг/м² имели только 4 ребенка из 3-й группы. В анамнезе детей 1-й группы в 100% наблюдений регистрировали случаи сердечно-сосудистой патологии и/или гиперхолестеринемии у родственников 1-й и 2-й степени родства; в семьях 54,5% больных гликогенозами встречались родственные браки, более 1/2 пациентов с хроническим холециститом (56,2%) имели родственников с приобретенной хронической патологией органов пищеварения.

По данным трансабдоминальной ультрасонографии выявлены различные изменения со стороны печени: в 1-й группе — неравномерная эхоструктура (50%), гепатомегалия (35,7%), утолщение и уплотнение стенок сосудов (28,6%), расширение желчных ходов (21,4%); во 2-й — увеличение размеров печени и неравномерная ее эхоструктура (100%), гепатоз (36,4%), гепатит (36,4%), цирроз (36,4%); в 3-й — неравномерная эхоструктура печени (85,7%), расширение желчных ходов (92,9%). В желчном пузыре при УЗИ определялись: в 1-й группе — его перегибы и деформация (92,9%), признаки гипотонии, уплотнения стенок (28,6%), повышение эхогенности желчи (14,3%); во 2-й — гипотония стенок желчного пузыря

(72,7%), его перегибы, деформация контура (54,5%), изменения стенки желчного пузыря (18,2%); в 3-й — различные изменения его стенки (100%), перегибы, деформация (92,9%), гипотония (52,6%).

Выявленные особенности нарушений липидного обмена у детей с СГХ, гликогенозами печени и хроническим холециститом представлены в табл. Гиперхолестеринемия ($\text{ОХС} \geq 5,2$ ммоль/л) зафиксирована у всех детей 1-й группы ($\text{ОХС} = 6,50 \pm 0,30$ ммоль/л), у 45,5% наблюдаемых 2-й группы ($\text{ОХС} = 5,66 \pm 0,72$ ммоль/л), отсутствовала у детей 3-й группы ($\text{ОХС} = 3,75 \pm 0,11$ ммоль/л; $p_{1-3} = 0,0001$, $p_{2-3} = 0,0001$). Гипертриглицеридемия ($\text{ТГ} \geq 1,48$ ммоль/л) выявлена у 12,5% детей с СГХ, у 63,6% пациентов с гликогеновой болезнью печени и отсутствовала в 3-й группе; средние значения ТГ составили $1,64 \pm 0,24$; $2,09 \pm 0,26$ и $0,94 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно ($p_{1-3} = 0,0001$, $p_{2-3} = 0,0001$). При СГХ показатель ХС ЛПНП ($4,44 \pm 0,31$ ммоль/л) был выше диагностического критерия ($3,36$ ммоль/л) у 78,8% детей; при гликогенозах его повышение отмечено у 36,4% пациентов ($\text{ХС ЛПНП} = 3,05 \pm 0,26$ ммоль/л; $p_{1-2} = 0,0001$); при хроническом холецистите значения ХС ЛПНП у всех детей были ниже диагностического критерия и составили $2,33 \pm 0,22$ ммоль/л. Показатель ХС ЛПОНП при СГХ был выше $0,9$ ммоль/л у 25% детей ($0,73 \pm 0,12$ ммоль/л), при гликогеновой болезни печени — у 45,4% ($1,54 \pm 0,65$ ммоль/л) и не превышал значение $0,9$ ммоль/л у всех больных хроническим холециститом ($0,69 \pm 0,06$ ммоль/л).

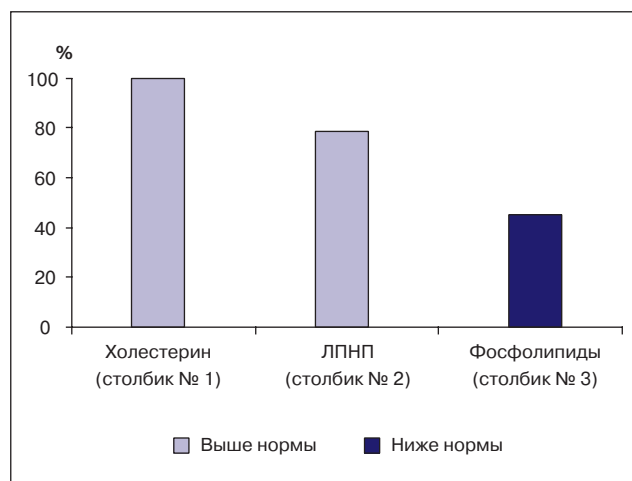
Сниженные уровни антиатерогенного ХС ЛПВП определялись у 27,3% детей с гликогенозами печени, в единичных случаях — при СГХ (6,7%) и хроническом холецистите (4,0%); среднее значение этого показателя в группах составило $1,19 \pm 0,05$; $1,11 \pm 0,09$ и $1,21 \pm 0,04$ ммоль/л,

Таблица. Изменения показателей липидного обмена и содержания лептина у детей с семейной гиперхолестеринемией, гликогеновой болезнью печени и хроническим холециститом ($M \pm m$; частота выявления отклонений от нормы, %)

Показатель	Диагностические критерии дислипидемий	Семейная гиперхолестеринемия, 1-я группа ($n = 16$)	Гликогеновая болезнь печени, 2-я группа ($n = 11$)	Хронический холецистит, 3-я группа ($n = 26$)	p
Общий холестерин, ммоль/л	$> 5,2$	$6,50 \pm 0,30$ (100%)	$5,66 \pm 0,72$ (45,5%)	$3,75 \pm 0,11$ (0%)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Триглицериды, ммоль/л	$> 1,48$	$1,64 \pm 0,24$ (12,5%)	$2,09 \pm 0,26$ (63,6%)	$0,94 \pm 0,06$ (0%)	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$< 1,0$	$1,19 \pm 0,05$ (6,7%)	$1,11 \pm 0,09$ (27,3%)	$1,21 \pm 0,04$ (4,8%)	-
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$> 3,36$	$4,44 \pm 0,31$ (78,8%)	$3,05 \pm 0,26$ (36,4%)	$2,33 \pm 0,22$ (0%)	$p_{1-3} = 0,0001$
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	$> 0,9$	$0,73 \pm 0,12$ (25,0%)	$1,54 \pm 0,65$ (45,4%)	$0,69 \pm 0,06$ (0%)	-
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	$> 0,6$	$0,45 \pm 0,07$ (0%)	$1,04 \pm 0,11$ (88,9%)	$0,58 \pm 0,03$ (6%)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Фосфолипиды, ммоль/л	$< 2,32$	$3,10 \pm 0,10$ (0%)	$3,61 \pm 0,72$ (0%)	$2,36 \pm 0,10$ (45,0%)	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,006$
Лептин, нг/мл	$2,26$ (1,26–4,71)	$5,15 \pm 1,37$ (50,9%)	$1,57 \pm 0,09$ (0%)	$10,18 \pm 3,0$ (45,0%)	$p_{1-2} = 0,0083$ $p_{2-3} = 0,0034$

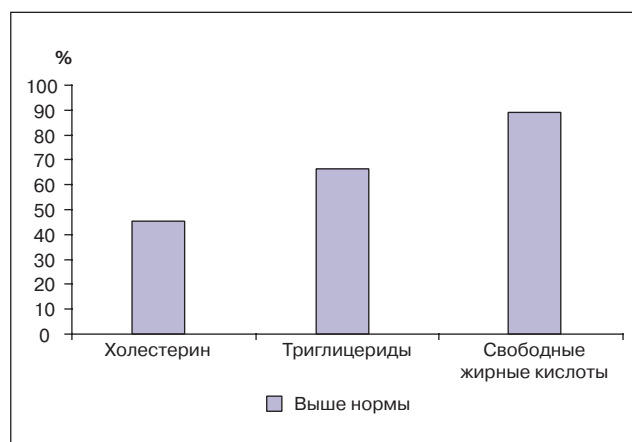
Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, p — достоверность различий между сравниваемыми группами.

Рис. 1. Частота отклонений от нормы показателей липидного обмена у детей с семейной гиперхолестеринемией (столбики №№ 1, 2) и хроническим холециститом (столбик № 3)



Примечание. ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Рис. 2. Частота отклонений от нормы показателей липидного обмена у детей с гликогенозами печени



соответственно, и не было ниже диагностического критерия ($< 1,0$ ммоль/л).

Значения СЖК в сыворотке крови при норме до $0,60$ ммоль/л в 1-й группе были равны $0,45 \pm 0,07$, во 2-й — $1,04 \pm 0,11$, в 3-й — $0,58 \pm 0,03$ ммоль/л ($p_{1-2} \leq 0,00001$, $p_{2-3} = 0,0001$). Отсутствовало их повышение у всех детей с СГХ, в то время как у 88,9% пациентов с гликогенозами содержание СЖК в крови превышало норму почти в 2 раза ($> 1,0$ ммоль/л); 58,5% детей с хроническим холециститом также имели значения СЖК выше $0,60$, но не более $1,0$ ммоль/л.

Снижение концентрации ФЛ сыворотки крови относительно нижней границы нормы ($2,32$ ммоль/л) зарегистрировано у 37,5% детей 3-й группы ($2,36 \pm 0,10$ ммоль/л) и отсутствовало в 1-й ($3,10 \pm 0,10$ ммоль/л; $p_{1-3} = 0,006$) и 2-й ($3,61 \pm 0,72$ ммоль/л; $p_{2-3} = 0,006$) группе. Между содержанием ФЛ и ОХС в сыворотке крови установлена прямая корреляция ($r = 0,451$; $p = 0,011$); аналогичная взаимосвязь имела место между ФЛ и ТГ ($r = 0,538$; $p = 0,005$). Полученные результаты, вероятно, отражают различные патогенетические механизмы нарушений липидного обмена при патологии печени и желчного пузыря.

Повышенные значения лептина (более $4,71$ нг/мл) отмечены у 50,9% детей с СГХ, у 45,0% детей с хроническим холециститом и отсутствовали в группе детей с гликогенозами печени. При этом средние показатели лептина в 1-й ($5,15 \pm 1,37$ нг/мл) и 3-й ($10,18 \pm 3,00$ нг/мл) группе существенно превышали таковые во 2-й группе ($1,57 \pm 0,09$ нг/мл; $p_{1-2} = 0,0083$, $p_{2-3} = 0,0034$). Между содержанием в крови лептина и ИМТ имеется прямая корреляция ($r = 0,712$; $p = 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

К особенностям липидного обмена в трех исследуемых группах детей с гепатобилиарной патологией можно отнести следующие.

- При СГХ (рис. 1) отмечена стойкая гиперхолестеринемия у всех наблюдаемых и повышение значений ХС ЛПНП в большинстве случаев (78,8%); возможна легкая степень гипертриглицеридемии (12,5%). Обнаруживаемые при проведении УЗИ структурные изменения в желчном пузыре (перегибы и деформации в 92,9%, гипотония и уплотнение стенки желчного пузыря в 28,6%, повышение эхогенности желчи в 14,3% случаев) и печени (расширение желчных ходов в 21,4%) свидетельствуют о возможном участии СГХ в генезе билиарной патологии (в частности, ХЖП) у детей.

- Нарушения липидного обмена при гликогеновой болезни печени (рис. 2) характерны для IV типа гиперлипопротеинемии. Они заключались в сочетании гипертриглицеридемии и нестойкой гиперхолестеринемии примерно у 1/2 детей, а также в высоком содержании в сыворотке крови СЖК у большинства (88,9%) наблюдаемых. Избыточному накоплению в крови и печени СЖК принадлежит особая роль в патогенезе НАЖБП. Непосредственным результатом этого увеличения являются оксидативный стресс, активация процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран, индуцирующих липотоксический стресс и липоапоптоз, лежащие в основе стеатоза печени [12, 18, 19]. Жировая инфильтрация печени, наблюдаемая при гликогенозах печени, особенно при I его типе (дефицит глюкозо-6-фосфатазы), обусловлена кетозом и усилением липогенеза из углеводов, которые не транспортируются из гепатоцитов в связи с отсутствием или низкой активностью глюкозо-6-фосфатазы [20]. Возможно, избыток в крови СЖК при гликогеновой болезни печени у детей, не имеющих признаков ожирения ($\text{ИМТ} < 20 \text{ кг/м}^2$), ассоциирован с вторичным стеатогепатозом.

У детей с хроническим холециститом (см. рис. 1) не установлено отклонений от нормы в содержании холестерина и его фракций в сыворотке крови. Для них характерно снижение насыщения сыворотки крови ФЛ (почти у 50% пациентов), в то время как подобные изменения отсутствовали в двух других группах. Известно, что эссенциальные ФЛ вместе с эндогенными желчными кислотами обеспечивают растворимость холестерина в желчи; их содержание, как правило, уменьшается пропорционально сатурации желчи. В составе желчи ФЛ принадлежит 22%, а участвующую в их гидролизе фосфолипазу С относят

к пронуклеирующим факторам [1, 21]. Снижение насыщенности ФЛ сыворотки крови может свидетельствовать о повышенной склонности желчи к образованию сладжа и служить одним из дополнительных критериев хронического холецистита у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение насыщения сыворотки крови ФЛ в сочетании с наличием изменений на УЗИ в виде утолщения,

уплотнения стенки желчного пузыря может быть дополнительным диагностическим критерием наличия хронического холецистита. В группу риска по ХЖП могут быть включены дети с изменениями стенки желчного пузыря на УЗИ и нарушениями липидного обмена в виде стойкой гиперхолестеринемии и повышенных значений ХС ЛПНП. Высокие значения СЖК в сыворотке крови у детей с гликогенозами печени могут свидетельствовать о вторичном стеатогепатозе.

REFERENCES

1. Zaprudnov A. M., Tsar'kova O. N., Kharitonova L. A. *Pediatrics im. G. N. Speranskogo — PEDIATRIYA-MOSCOW*. 2010; 89 (2): 40–45.
2. Kosareva T. M. *Kholesteroz zhelchnogo puzrya u detey* [Children Gallbladder Cholesterosis]. *Synopsis of thesis for the degree of Candidate of Medical Science*. M. 2010. 16 p.
3. Pavlov Ch. S., Glushenkov D. V., Bulichenko M. A., Vorobyev A. V., Nikonov Ye. L., Ivashkin V. T. *RMZh — Russian Medical Journal (Bolezni organov pishchevarenia — Diseases of Digestive Organs)*. 2010; 392 (28): 1742–1748.
4. Kozlova L. V. *Metabolicheskiy sindrom u detey i podrostkov* [Metabolic Syndrome at Children and Teenagers]. M.: GOETAR-Media. 2008. 96 p.
5. Akhmedova R. M., Sofronova L. V. *Voprosi diagnostiki v pediatrii — Diagnostics in pediatrics*. 2012; 4 (1): 13–19.
6. Korneyeva O. N., Drapkina O. M., Buyeverov A. O., Ivashkin V. T. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii — Clinical Prospects of Gastroenterology and Hepatology*. 2005; 4: 21–24.
7. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A., Ovsyannikova O. N., Il'chenko A. A., Mel'nikova V. M., Khomeriki A. M. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacotherapy*. 2007; 1: 35–40.
8. Zaprudnov A. M. *Aktual'nyye voprosy klassifikatsii zabolevaniy biliarnogo trakta v detskom vozraste* [Topic Issues of Classification of Diseases of a Biliary Path at Children's Age]. Available at: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1602> (accessed Jan 16, 2013).
9. Zaprudnov A. M., Grigor'yev K. I. *Pediatrics im. G. N. Speranskogo — PEDIATRIYA-MOSCOW*. 2011; 90 (2): 6–13.
10. Available at: <http://synevo.esoligorsk.by/uslugi/3719-2214.html> (accessed Oct 21, 13).
11. Minushkin O. N. *Nealkogol'nyy steatoz pecheni, diagnostika, lechebnyye podkhody* [Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Diagnostics, Medical Approaches]. Available at: <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435348> (accessed Dec 6, 2012).
12. Titov V. N., Ivanova K. V., Malyshev P. P., Kaaba S. I., Shiryayeva Yu. K. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika — Clinical laboratory diagnostics*. 2012; 11: 3–12.
13. Kido J., Nakamura K., Matsumoto S., Mitsubuchi H., Ohura T., Shigematsu Y., Yorifuji T., Kasahara M., Horikawa R., Endo F. Current status of hepatic glycogen storage disease in Japan: clinical manifestations, treatments and long-term outcomes. *J. Hum. Genet.* 2013; 58 (5): 285–292.
14. Lang C. L., Lui L., Sheng H. Y., Jiang M. Y., Yin X., Mei H. F., Cheng J., Zhang W., Fan L. P. Gene mutations and clinical manifestations in children with glycogen storage disease type 1b. *J. Hum. Genet.* 2013; 15 (8): 661–665.
15. Lebedeva A. V., Zubkova I. V., Filippova K. V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii — The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012; 5: 87.
16. Genna Rollins Universal Lipid Screening In Children Will New Guidelines Lead to Widespread Statin Use in Kids? *Clin. Lab. News*. 2012; 38 (3): 1–7.
17. Guler N., Kirciler E., Ones U., Tamay Z., Salmayenli N., Dalerdeliler F. Leptin: Does it have any role in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 254–259.
18. Vel'kov V. V. *Poliklinika — Polyclinic*. 2008; 4: 50–51.
19. Shul'pekova Yu. O. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii — The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012; 1: 45–56.
20. *Bolezni nakopleniya glikogena (klinika, diagnostika, lecheniye)* [Diseases of Glycogen Accumulation (Clinical Findings, Diagnostics, Treatment)]. Ed. Volkov A. I., Shabunina Ye. I., N. Novgorod. 2008. 96 p.
21. Geyvandova N. I., Yagoda N. V., Gudzovskaya D. A., Kostornaya I. V. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii — The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008; 18 (6): 38–42.