

Дисфункция эндотелия как угроза развития гепатостеатоза у детей

Н.Н. Варламова, к.м.н. И.В. Солодкова, профессор Е.В. Синельникова, профессор В.Г. Часнык

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В данной статье обсуждаются механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей. Эндотелиальная дисфункция связана с механизмом развития инсулинорезистентности (ИР), которая играет ведущую роль в патогенезе НАЖБП. В статье описаны взаимосвязи эндотелиальной дисфункции (ЭД) с массой тела при рождении и клинические последствия в дальнейшей жизни.

Цель исследования: исследовать функцию эндотелия у детей с НАЖБП и оценить риск развития тяжелых форм гепатостеатоза.

Материал и методы: в отделении эндокринологии клиники СПбГПМУ было обследовано 140 подростков с НАЖБП. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от массы тела при рождении: I группа — 42 пациента с малым весом, II группа — 50 пациентов с избыточным весом и III группа — 48 человек с нормальным весом при рождении. Всем больным проводилось УЗИ печени. Изучение ЭД проводилось неинвазивным методом тестирования реактивности плечевой артерии (ПА) с применением УЗИ-сканера GE Logiq S8 путем измерения эндотелий-зависимой опосредованной вазодилатации (ЭЗВД) в ПА. Также учитывались биохимические показатели крови.

Результаты исследования: исходные диаметры ПА в двух группах достоверных отклонений от нормальных значений не имели. У пациентов I группы в возрасте 8–11 лет было выявлено более выраженное нарушение вазодилатации в сравнении с параметрами детей того же возраста в группах II ($4,5 \pm 3,1$ против $10,5 \pm 2,5$, $p < 0,001$) и III ($4,5 \pm 3,1$ против $18,1 \pm 2,1$, $p < 0,001$). Дети 12–15 лет в I и II группах наряду с наличием ЭД имели более тяжелую форму НАЖБП — стеатогепатит.

Выводы: прогнозирование развития НАЖБП по оценке ЭД, а значит, и проведение профилактических мероприятий возможно с использованием ультразвуковой диагностики у детей группы риска по данной нозологии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гепатостеатоз, дисфункция эндотелия, задержка внутриутробного развития.

Для цитирования: Варламова Н.Н., Солодкова И.В., Синельникова Е.В., Часнык В.Г. Дисфункция эндотелия как угроза развития гепатостеатоза у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):137–140.

Endothelial dysfunction as a threat of the hepatic steatosis development in children

N.N. Varlamova, I.V. Solodkova, E.V. Sinelnikova, V.G. Chasnyk

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This article discusses the mechanisms of formation of endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. Endothelial dysfunction is associated with the development of insulin resistance (IR), which plays a leading role in the pathogenesis of NAFLD. The article describes the relationship of endothelial dysfunction (ED) with birth weight and clinical consequences in the future.

Aim: to study endothelial function in children with NAFLD and assess the risk of developing severe forms of hepatic steatosis.

Patients and Methods: 140 adolescents with NAFLD were examined in the Department of Endocrinology of the St. Petersburg State Pediatric Medical University Clinic. Patients were divided into 3 groups depending on birth weight: group I — 42 patients with low weight, group II — 50 patients with overweight, and group III — 48 people with normal birth weight. All patients underwent an ultrasound of liver. The study of ED was performed by a non-invasive method for testing the brachial artery (BA) reactivity using the GE Logiq S8 ultrasound scanner by measuring the endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in the BA. Biochemical parameters of blood were also taken into account.

Results: the initial diameters of BA in two groups did not have significant deviations from normal values. In patients of group I at the age of 8–11 years, a more pronounced violation of vasodilation was detected in comparison with the parameters of children of the same age in groups II (4.5 ± 3.1 vs. 10.5 ± 2.5 , $p < 0.001$) and III (4.5 ± 3.1 vs. 18.1 ± 2.1 , $p < 0.001$). Children of 12–15 years old in groups I and II, along with the presence of ED, had a more severe form of NAFLD — steatohepatitis.

Conclusion: prognosis of the NAFLD development for the assessment of ED, and hence, an implementation of preventive measures is possible with the use of ultrasound diagnostics in risk group children for this nosology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, endothelial dysfunction, intrauterine growth retardation.

For citation: Varlamova N.N., Solodkova I.V., Sinelnikova E.V., Chasnyk V.G. Endothelial dysfunction as a threat of the hepatic steatosis development in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):137–140.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Здоровье и качество жизни являются ключевыми приоритетами в XXI в. Охватывающий все этапы жизни подход к здоровью и благополучию строится на взаимодействии множества благоприятных и защитных факторов и факторов риска на протяжении всей жизни человека. Принцип охвата всех этапов жизни — это вложение в здоровье и благополучие [1].

Маленький к сроку гестации вес и быстрый постнатальный догоняющий рост в возрасте 0–3 лет ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и ожирением [2–4]. Стимуляция или задержка в критические периоды жизни имеют долгосрочные эффекты — метаболическое программирование.

Разработка стратегий по сокращению долгосрочной заболеваемости и выявлению рисков сердечно-сосудистых и метаболических расстройств среди выживших новорожденных является одной из важных задач педиатрии [5, 6]. По результатам последних научных данных установлено, что взрослые, рожденные с низкой массой тела, хоть и догоняют своих сверстников по весу к 6 мес., имеют серьезные отдаленные последствия, одним из которых является корреляция с высокой частотой формирования тяжелых форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в последующем [7].

НАЖБП (синонимы: гепатостеатоз, жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени) в наше время является одной из наиболее распространенных и важнейших форм поражения гепатобилиарной системы во всем мире. Среди взрослого населения данной нозологией страдают 25,2% во всем мире [8], в т. ч. в 20–46% случаев это бессимптомные пациенты [9, 10]. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, в т. ч. 17% — у подростков и 40–70% — у детей с ожирением [11]. В настоящее время считается, что гепатостеатоз не имеет существенных гендерных различий [12].

НАЖБП объединяет две клинико-морфологические формы с различным прогнозом: жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с вариабельным прогнозом, включая фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [13].

Для понимания патогенеза НАЖБП большинство исследователей сосредоточились на синдроме ИР, приводящем к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции (ЭД), хроническому воспалению и изменению секреции адипоцитокинов [14, 15].

Механизм развития ИР связан с дисфункцией эндотелия и играет ведущую роль и в патогенезе НАЖБП. ИР развивается внутриутробно, является компенсаторно-приспособительной и сохраняется в последующие периоды. Один из механизмов развития ИР у детей с массой при рождении ≤ 2500 г связан с ЭД и снижением синтеза эндотелием фактора релаксации или оксида азота (NO), который считается базовым фактором антиатерогенеза. В результате транспорт инсулина нарушается, развивается состояние ИР [16–18].

Обзор литературных данных свидетельствует о том, что, несмотря на большое количество исследований, посвященных роли ЭД у детей с гепатостеатозом, ряд вопросов патогенеза НАЖБП остаются открытыми. Однозначно не определены конкретные механизмы формирования нарушений функций эндотелия и диагностические критерии

ЭД. В настоящее время проблема детализации механизмов формирования причинно-следственных связей ИР и ЭД у детей, рожденных с низкой массой тела, остается актуальной. Дальнейшее изучение проблемы ЭД и ИР у детей позволит уточнить клинические особенности, что важно для терапевтических и профилактических подходов.

Цель: изучение роли массы тела при рождении с прогнозом формирования гепатостеатоза через эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии (ПА) у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был разработан способ прогнозирования тяжести гепатостеатоза у детей (патент РФ № 2634035) [19].

Было обследовано 140 подростков в возрасте 8–15 лет с избыточной массой тела (ИЗМТ) (индекс массы тела (ИМТ) 85–95 центиль для данного пола и возраста) и ожирением (ИМТ более 95 центиля для данного пола и возраста). Из них 42 ребенка имели массу тела при рождении < 2500 г ($2050,0 \pm 170,0$ г, $p < 0,01$), 50 детей имели массу тела при рождении > 4000 г ($4170 \pm 105,0$ г, $p < 0,01$); 48 человек были рождены со средней массой ($2790,5 - 3350 \pm 150,5$ г, $p < 0,01$).

Оценка физического развития выполнялась согласно нормативам ВОЗ [20]. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела к двойному произведению роста ($\text{кг}/\text{м}^2$), оценивался по перцентильным таблицам с расчетом показателей сигмальных отклонений (SD) [21].

Выделение подгруппы детей 8–11 лет для исследования обусловлено тем, что это период догормональной перестройки организма, который является донозологическим этапом и, следовательно, носит обратимый характер.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на УЗ-сканере GE Logiq S8 (конвексный датчик 6,0–8,0 МГц и линейный датчик 10,0–14,0 МГц). Для сопоставимости получаемых результатов измерения показателей проводились при одинаковой настройке аппарата: глубина сканирования — 5 см, Gain — 66, Dynamic Range — 72.

Степень выраженности жировой дистрофии оценивалась по классификации С.С. Бацкова (1995) [22].

Изучение ЭД проводилось неинвазивным методом тестирования реактивности ПА [23] в модификации О.В. Ивановой (1997) [24] и О.А. Погореловой (2000) [25], с применением УЗ-сканера GE Logiq S8, путем стандартной оценки функции эндотелия по параметрам эндотелий-зависимой опосредованной вазодилатации (ЭЗВД) в ПА. Исследование осуществляется по стандартам Руководства по исследованию функции, опубликованным Международной рабочей группой по изучению реактивности ПА [26].

Пиковый диаметр ПА измерялся в течение 30–60 с с момента сдувания манжетки. ЭЗВД выражалась в процентных изменениях диаметра при гиперемии от исходного диаметра. За норму нами была принята дилатация ПА на фоне реактивной гиперемии более 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикцию мы считали патологической.

При биохимическом исследовании крови проводилась оценка уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, липидограмма, индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance — индекс инсулинорезистентности).

Таблица 1. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с тяжестью гепатостеатоза
Table 1. The relationship of endothelial dysfunction with the severity of hepatic steatosis

Показатель Parameter	I группа group I (n=42; 30%)		II группа group II (n=50; 36%)		III группа group III (n=48; 34%)	
	8-11 лет 8-11 years (n=19; 45%)	12-15 лет 12-15 years (n=23; 54%)	8-11 лет 8-11 years (n=24; 49%)	12-15 лет 12-15 years (n=26; 51%)	8-11 лет 8-11 years (n=25; 52%)	12-15 лет 12-15 years (n=23; 48%)
I степень стеатоза I degree of steatosis	15	2	3	5	13	11
II степень стеатоза II degree of steatosis	4	13	12	10	12	12
III степень стеатоза III degree of steatosis	0	8	9	11	0	0
ЭЗВД (% прироста диаметра ПА) EDFMV (% of increase in BA diameter)	4,5±3,1	6,5±2,6	10,5±2,5	6,2±3,1	18,1±1,8	19,3±2,1
АЛТ, Ед/л ALT, U/l	35,6±1,9	55,3±3,8	29,7±2,2	53,5±2,9	20,1±1,9	24,5±2,5

Примечание. ЭЗВД – эндотелий-зависимая опосредованная вазодилатация; ПА – плечевая артерия; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Note. EDFMV – endothelium-dependent flow-mediated vasodilation; BA – brachial artery; ALT – alanine aminotransferase.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов отмечались по данным УЗИ увеличение размеров печени, диффузные изменения паренхимы печени в виде повышения эхогенности, обеднения сосудистого рисунка, визуализация диафрагмы и стенок ветвей воротной вены различной степени выраженности.

По степени тяжести стеатоза пациенты распределились следующим образом: стеатоз I степени имели 49 (35%) человек, II степень регистрировалась у 63 (45%) пациентов, 28 (20%) детей имели III степень стеатоза. Стеатоз IV степени не регистрировался ни у одного пациента.

У 49 детей (35%) отмечалось повышение уровня АЛТ менее 3 норм, что позволило установить диагноз НАСГ, остальные показатели оставались в пределах нормы.

У пациентов I, II, III групп нами выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи ЭЗВД ПА (табл. 1).

Мы спрогнозировали тяжесть гепатостеатоза с ЭЗВД ПА. Между этими переменными выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,426$, $p = 0,048$).

Выводы

Анализ результатов показал, что среди детей, рожденных с низкой массой тела, в возрасте 8–11 лет достоверно чаще регистрировалась ЭД с минимальными проявлениями гепатостеатоза.

В возрасте 12–15 лет выявлена равнозначная ассоциативная связь у детей как с низкой массой тела при рождении, так и с крупной массой тела при рождении и наличием ЭД, при этом имелась и средняя, и тяжелая степень стеатоза.

У детей с НАЖБП и нормальной массой тела при рождении дисфункция эндотелия не выявлена.

Таким образом, прогнозирование развития НАЖБП по оценке ЭД, а значит, проведение профилактических мероприятий возможно с использованием ультразвуковой диагностики у детей группы риска по данной патологии.

Литература

1. Европейская министерская конференция ВОЗ «Охват всех этапов жизни в контексте политики «Здоровье — 2020», Минск, 21–22 октября 2015 г. Вопр. орг. и информатизации здравоохранения. 2015;4:4–7.
2. Barker D.J. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 (Suppl. 3):2–7. DOI: 10.1159/000089311.
3. Soto N., Bazaes R.A., Pena V. et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age one year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):3645–3650. DOI: 10.1210/jc.2002-030031.
4. Singhal A., Cole T.J., Fewtrell M. et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007;115(2):213–220.
5. Saigal S., Doyle L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261–269.
6. David J.P., Barker F.R.S., Osmond C. et al. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa044160.
7. Михалева Е.В., Саприна Т.В., Рафикова Ю.С. и др. Недоношенные дети: причины, последствия, прогноз. Красноярск: Город, 2016:124.
8. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285.
10. Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38–45.
11. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078–8093.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Клиническая гепатология. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2017:64.
13. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease: Fibrosis portends a worse prognosis. *Hepatology.* 2015;61(5):1462–1464. DOI: 10.1002/hep.27680.
14. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011;6:36–43
15. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038–1048.
16. Кошкарбаева А.К., Афанасьев С.Н. Инсулинорезистентность как ведущий фактор риска ишемической болезни сердца при сахарном диабете 2 типа. Архив внутренней медицины. 2013;(5):35–39. DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-5-35-39.
17. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001;2:88–92.
18. Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И. Влияние лептина на клиничко-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности. Мать и дитя в Кузбассе. 2008;1(32):17–22.
19. Варламова Н.Н., Синельникова Е.В., Часнык В.Г. Способ диагностики тяжести гепатостеатоза у детей. Патент РФ № 2634035, 23.10.2017.

20. Wethington H.R., Sherry B., Polhamus B. Physician practices related to use of BMI-for-age and counseling for childhood obesity prevention: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:80. DOI: 10.1186/1471-2296-12-80.

21. Ожирение и избыточный вес. ВОЗ. Информационный бюллетень № 311. Февраль 2018 г. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения: 15.10.2018).

22. Бацков С.С. Гастроэнтерология и гепатология: учебное пособие / под ред. С.С. Алексанина. Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб.: Политехника-сервис. 2014:260.

23. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-1115.

24. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология.* 1997;7:41-46.

25. Погорелова О.А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных воздействий. Визуализация в клинике. 2000;6:11-16.

26. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):257-265.

22. Backov S.S. Gastroenterology and Hepatology: study guide / edited by S.S. Aleksanina. All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. A.M. Nikiforova EMERCOM of Russia. SPb.: Polytechnic service. 2014: 260 (in Russ.).

23. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828):1111-1115.

24. Ivanova O.V., Balakhonova T.V., Soboleva G.N. et al. Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in hypertensive patients, assessed using high-resolution ultrasound. *Cardiology.* 1997;7:41-46 (in Russ.).

25. Pogorelova O.A. Duplex scanning in the assessment of endothelial function on the background of drug effects. Visualization in the clinic. 2000;6:11-16 (in Russ.).

26. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39(2):257-265.

References

1. WHO European Ministerial Conference "Coverage of all stages of life in the context of the Health 2020 policy", Minsk, October 21-22, 2015, Questions of organization and health informatization. 2015;4:4-7 (in Russ.).

2. Barker D.J. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 (Suppl. 3):2-7. DOI: 10.1159/000089311.

3. Soto N., Bazaes R.A., Pena V. et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age one year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):3645-3650. DOI: 10.1210/jc.2002-030031.

4. Singhal A., Cole T.J., Fewtrell M. et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007;115(2):213-220.

5. Saigal S., Doyle L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371(9608):261-269.

6. David J.P., Barker F.R.S., Osmond C. et al. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa044160.

7. Mikhalev E.V., Saprina T.V., Rafikova Yu.S. et al. Premature babies: causes, consequences, prognosis. Krasnoyarsk: Gorod, 2016:124 (in Russ.).

8. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.

9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-285.

10. Lazo M., Hernaiz R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease in the United States: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38-45.

11. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(36):8078-8093.

12. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. et al. Clinical Hepatology. Non-alcoholic fatty liver disease: a guide for doctors. M.: Prima Print, 2017:64 (in Russ.).

13. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease: Fibrosis portends a worse prognosis. *Hepatology.* 2015;61(5):1462-1464. DOI: 10.1002/hep.27680.

14. Zinovyeva E.N., Mehtiyev S.N., Sokolovsky S.V. Endothelial dysfunction as a factor in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology.* 2011;6:36-43 (in Russ.).

15. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-1048.

16. Koshkarbaeva A.K., Afanas'ev S.N. Insulinorezistentnost' kak vedushchij faktor riska ishemicheskoy bolezni serdca pri saharom diabete 2 tipa. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2013;(5):35-39 (in Russ.). DOI:10.20514/2226-6704-2013-0-5-35-39.

17. Shestakova M.V. Endothelial dysfunction — the cause or consequence of the metabolic syndrome? *RMJ.* 2001;2:88-92 (in Russ.).

18. Sundukova E.L., Minyilova N.N., Rovda Yu.I. The effect of leptin on the clinical and metabolic processes of the body, the development of obesity and the syndrome of insulin resistance. *Mother and Child in the Kuzbass.* 2008;1(32):17-22 (in Russ.).

19. Varlamova N.N., Sinelnikova E.V., Chasnyk V.G. A method for diagnosing the severity of hepato-steatosis in children. The patent of the Russian Federation № 2634035. 10.23.2017 (in Russ.).

20. Wethington H.R., Sherry B., Polhamus B. Physician practices related to use of BMI-for-age and counseling for childhood obesity prevention: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:80. DOI: 10.1186/1471-2296-12-80.

21. Obesity and overweight. WHO. Newsletter number 311. February 2018 (Electronic resource). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (access date: 10/15/2018) (in Russ.).

Сведения об авторах: Варламова Наталья Николаевна — аспирант; Солодкова Ирина Владимировна — к.м.н., доцент; Синельникова Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО; Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2. **Контактная информация:** Варламова Наталья Николаевна, e-mail: topsi2005@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.10.2018.

About the authors: Natalia N. Varlamova — graduate student; Irina V. Solodkova — MD, PhD, Associate Professor; Elena V. Sinelnikova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Biomedical Imaging of Postgraduate Education Division and Continuing Professional Education; Viacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. **Contact information:** Natalia N. Varlamova, e-mail: topsi2005@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.10.2018.