Варламова Н.Н., Синельникова Е.В., Солодкова И.В., Часнык В.Г.,
Зиновьева Е.Н.

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России
ПолиКлиника «ЭКСПЕРТ»
Санкт-Петербург, Россия*

doi: 10.18411/lj2016-8-1-03

idsp 000001: lj2016-17-1-03

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе гепатостеатоза у детей

Аннотация

В статье приведены сведения о современном представлении о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей. В обзоре обобщены основные представления о структуре, роли и функции сосудистого эндотелия. В данной статье обсуждаются механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при НАЖБП у детей. Описаны взаимосвязи функциональных нарушений эндотелиоцитов с массой тела при рождении и клинические последствия у взрослых в виде гепатостеатоза.

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

Abstract

This article provides information about modern representation of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in children. The review summarizes the basic concepts of the structure, role and function of vascular endothelium. This article discusses the mechanisms of endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease in children. We describe the relationship of endothelial dysfunction with birth weight and clinical effects in adults with metabolic syndrome.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, gepatosteatos, intrauterine growth retardation.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в наше время стала одной из наиболее распространенных и важных форм поражения гепатобилиарной системы у детей и взрослых во всем мире [24].

На долю взрослого населения приходится от 20 до 33% случаев НАЖБП и варьирует в разных странах [10]. Изучение распространенности НАЖБП у детей представляется трудной задачей, так как «золотым стандартом» диагностики гепатостеатоза остается гистологическое исследование печени. Известно, что НАЖБП может быть выявлена у детей уже в возрасте с 2-3 лет, но распространенность её прогрессирует с возрастом. С 1983 года, когда впервые была описана НАЖБП у детей и к настоящему времени распространенность данной патологии у подростков достигает 8-11 %. Средний возраст постановки диагноза $11,00 \pm 1,11$, что может быть объяснено гормональными изменениями у подростков, которые приводят к повышению инсулина в сыворотке крови и накоплению жира в ткани печени. В странах Евросоюза распространенность НАЖБП у детей составляет 2,6%, при этом в случаях с избыточной массой тела этот показатель повышается до 22,6-52,8% [16]. Традиционно к факторам риска НАЖБП относят ожирение, мужской пол, инсулинрезистентность (ИР), сахарный диабет II типа (СД II), метаболический синдром (МС). Действительно, в 60-95% случаев НАЖБП встречается у больных с повышенной массой тела. Важно, что даже незначительное ее увеличение может привести к перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма. Однако, гепатостеатоз может наблюдаться и у пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Так среди пациентов с НАЖБП, не страдающих СД II, 22% были худыми, 64% - не соответствовали минимальным критериям МС, а у 12% не было выявлено ни одного критерия МС [22,5].

НАЖБП как самостоятельная нозологическая единица впервые описана J. Ludwig в 1980 г. у пациентов с хроническим поражением печени неалкогольной этиологии у взрослых [39]. Однако история изучения данной формы поражения печени берет начало с IX века.

Так, в 1884 г. немецкий клиницист и патолог F.T. von Frerichs впервые описал поражение печени при сахарном диабете как диабетический жировой гепатоз. В 1949 г. появились работы А.Л. Мясникова о гепатодистрофии

при сахарном диабете. В 1957 г. Н. Thaler исследовал патологию печени при сахарном диабете, которую охарактеризовал как стеатоз с воспалительной реакцией. В 1952 г. S. Zelman описал изменения печени у пациентов с ожирением [46]. В 1958 г. J. Westwater и D. Fainer подтвердили, что у многих пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения, уменьшающиеся после снижения массы тела [47]. В 60-х годах прошлого века С.Д. Подымова выделила группу больных, у которых в биоптатах печени был выявлен стеатоз с мезенхимальной воспалительной реакцией, впоследствии ретроспективно оцененный как стеатогепатит. И наконец, в 1980 г. J. Ludwig впервые предложил термин неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), описал как самостоятельное заболевание и обозначил его основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом, развивающиеся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [34].

НАЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени от неалкогольного стеатоза через неалкогольный стеатогепатит и стеатофиброз до цирроза [37]. Стеатоз определяется как наличие жировой инфильтрации печени (аномальное отложение липидов в гепатоцитах более 5 % от массы печени) без признаков воспаления. Стеатогепатит характеризуется наличием печеночного стеатоза с воспалением гепатоцитов, баллонной дистрофией с или без фиброза и в конечном итоге приводящий к циррозу печени с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Поэтому длительно существующая и не диагностированная НАЖБП, представляющая в целом доброкачественно текущий процесс, может привести к формированию цирроза, часто описываемого как криптогенный, а не НАЖБП-обусловленный [25].

Для понимания патогенеза большинство исследователей сосредоточились на синдроме инсулинрезистентности (ИР), приводящем к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению и изменению секреции адипоцитокинов. Взаимосвязь патогенеза НАЖБП и ИР еще раз доказывает неразрывную связь данной формы заболевания с МС [9]. Однако понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза НАЖБП остается недостаточно определенным.

В настоящий момент ведущей гипотезой патогенеза является теория «двух толчков» («two-hit» hypothesis), предложенная C.Day и O.James [13,14] или гипотеза мультифакторного воздействия, или «множественных ударов» (multi-hit) [15]. Она предполагает, что на первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и формирование стеатоза печени («первый удар»). Повышенный захват свободных жирных кислот (СЖК) гепатоцитами в сочетании с увеличенным синтезом новых СЖК подавляет поглощение инсулина печенью, что усиливает ИР на уровне печени, тем самым замыкая порочный круг: ИР – абдоминальное ожирение – СЖК – жировая инфильтрация печени – ИР [20]. Накопление жира в гепатоцитах ведет к усилению процессов свободно-радикального окисления липидов с накоплением продуктов их перекисного окисления (ПОЛ) и развитием некроза печеночных клеток, что представляет собой «второй удар» [23]. В свою очередь, накопление продуктов ПОЛ участвует в метаболизме оксида азота, а именно – избыточном его потреблении, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию, способствуя прогрессированию артериальной гипертензии и развитию сердечно-сосудистых осложнений [11]. Таким образом, печень не только является органом-мишенью в патологическом процессе, но и усугубляет метаболические нарушения в условиях инсулинорезистентности.

У взрослых НАЖБП рассматривают как печеночную манифестацию МС, критериями которого у взрослых, согласно рекомендациям Международной федерации диабета (IDF), является абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих факторов: повышение триглицеридов > 1,7 ммоль/л, снижение липопротеидов высокой плотности < 1 ммоль/л у мужчин и 1,03 ммоль/л у женщин, повышение артериального давления > 130/85 мм рт. ст., повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа [49]. Трудности диагностики данного заболевания у детей объясняются отсутствием утвержденных критериев МС для данной возрастной группы. Одной из наиболее универсальных классификаций, предложенных для использования в педиатрической практике, является классификация IDF, разработанная в 2007 г. на основе аналогичных критериев МС

для взрослых [50]. Согласно этим рекомендациям МС диагностируется с 10–16 лет по следующим критериям:

- абдоминальное ожирение (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с не менее двумя из следующих признаков:
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности $<1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или выявленный СД 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена.

Большинство авторов утверждают, что у мальчиков НАЖБП диагностируется чаще, чем у девочек [13]. Это связывают с особенностями гормонального статуса (соотношение половых гормонов), которые могут играть важную роль в предрасположенности и прогрессировании гепатостеатоза в качестве второго удара [13] и являются одним из главных отличий от взрослых. При нормальном ходе полового созревания у подростков снижается уровень адипонектина и чувствительности к инсулину, а уровень половых гормонов повышается, эта комбинация может предрасполагать к развитию гепатостеатоза у подростка. У детей, которые входят в период полового созревания с избыточной массой тела и с или без генетической предрасположенности к инсулинрезистентности, гормональные изменения могут стать «вторым ударом» [3].

Согласно строгим требованиям академической медицины диагноз НАЖБП устанавливается при наличии трех признаков: гистологической характеристики, отсутствия злоупотребления алкоголем и при исключении других хронических заболеваний печени [41]. Однако пункционная биопсия печени является инвазивной процедурой и ее выполнение в педиатрической практике ограничено. В настоящий момент в диагностике заболеваний печени приобретают неинвазивные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), эластография печени, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют выявить гепатомегалию, оценить степень стеатоза печени и зафиксировать формирование портальной гипертензии. Преимуществом УЗИ можно считать неинвазивность, доступность и дешевизна, отсутствие специальной подготовки и лучевой нагрузки. К ультразвуковым

признакам стеатоза печени относятся повышение эхогенности, диффузная неоднородность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка, затухание ультразвукового луча. Однако эти ультразвуковые характеристики не являются специфичными и требуют интерпретации с учетом клинических и анамнестических данных [2].

При лабораторном исследовании наиболее характерно повышение активности аминотрансфераз не более 1,5–2 норм, в то время как показатели гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина повышаются редко, белково-синтетическая функция печени сохранена [12]. В последнее время актуализированы расчетные тесты для определения степени гистологической активности при патологии печени. К числу таких тестов относится ФиброМакс (FibroMax).

Согласно рекомендациям Болонской конференции в 2009 году установлены следующие показания для биопсии печени при НАЖБП: мотивация пациента (трудно оценима, ввиду возраста), СД II типа, ожирение, тромбоцитопения $140 \times 10^9/\text{л}$ и менее, ИР, любые косвенные признаки цирроза [32].

У взрослых гистологическая картина НАСГ детально описана [33]. Она включает крупнокапельное ожирение, лобулярное воспаление и баллонную дегенерацию часто со скудным образованием телец Маллори и присутствием перисинусоидальных отложений коллагена в третьей зоне с распределением его вокруг венул. В нескольких группах исследований в детской популяции наблюдались отличные гистологические данные при НАСГ [28]. Наряду с типичной картиной для взрослых у части детей и подростков находили другой морфологический вариант, который характеризовался меньшими лобулярными, а больше портальными изменениями в сравнении со взрослыми больными. Также типично в этой группе детей имелся скорее портальный, чем перисинусоидальный фиброз и чаще наблюдались портальные инфильтраты. В тоже время признаки баллонной дегенерации почти не находили. Это позволило некоторым авторам выделить два типа (варианта) НАСГ — взрослый и детский.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе накоплено значительное количество научных работ о важнейшей роли сосудистого эндотелия в патогенезе многих заболеваний, в том числе и НАЖБП.

Впервые изучением функции эндотелия занимался австрийский патолог Howard Walter Florey в 1945 году. В 1998 г, за цикл работ, посвященных изучению роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, биохимик Robert F. Furchgott, совместно с фармакологами Louis J. Ignarro Ferid Murad были удостоены Нобелевской премией по физиологии и медицине «за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы», а эндотелиальная дисфункция стала актуальной междисциплинарной проблемой [18]. Последние научные исследования существенно изменили представления о роли эндотелия сосудов. Установлено, что эндотелий, представляя собой тонкую полупроницаемую мембрану, которая выстилает внутреннюю поверхность сердца, кровеносных и лимфатических сосудов, непрерывно вырабатывает большое количество биологически активных веществ, играющих существенную роль в важных процессах в норме и при патологии. Эндотелий рассматривается как паракринный орган, с многочисленными регуляторными функциями [1]. В настоящий момент накоплен большой опыт исследований, доказывающих роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, свертываемости крови, пролиферации клеток и ремоделировании сосудистой стенки [31]. Транспортная функция осуществляется путем двустороннего прохождения веществ между кровью и другими тканями. Рецепторная функция, обеспечивающая адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов, осуществляется с помощью рецепторов различных цитокинов и адгезивных белков, которыми обладают эндотелиоциты [38]. Локализация на границе циркулирующей крови и тканей обуславливает уязвимость эндотелия для большого количества патогенных факторов, циркулирующих в системном и тканевом кровотоке. Мультифакторное воздействие таких факторов, как высокое гидростатическое давление при артериальной гипертензии, гипергликемия, гиперхолестеринемия, окисленные липопротеиды низкой плотности, свободные радикалы приводит к дисфункции эндотелиальной выстилки сосудов задолго до формирования клинических признаков ангиопатий. Что является важным звеном в патогенезе заболеваний не только сердца, но и печени [35].

Термин «эндотелий», или «ложный эпителий» (греч. endo — в, thele — сосок), был предложен W. His в 1865 г. В настоящее время эндотелием называют

только внутреннюю выстилку сердечных полостей, кровеносных и лимфатических сосудов [6].

В зависимости от строения стенки, эндотелий разделяется на 3 типа - непрерывный, фенестрированный и синусоидальный, которые обнаруживаются в разных органах. Изначально отличающиеся по морфологии и экспрессии генов, эндотелиальные клетки в дальнейшем становятся более гетерогенными и формируют множество субпопуляций под воздействием тканеспецифического окружения разных органов и из-за необходимости выполнять особые органоспецифические функции. Функционирование гематоэнцефалического барьера обеспечивается непрерывным типом эндотелия сосудов мозга, который имеет плотные межклеточные контакты. Фенестрированный тип эндотелия обнаруживается преимущественно в сосудах почек, эндокринных железах. Обмен веществ между кровью и тканевой жидкостью значительно облегчается благодаря наличию таких внутриэндотелиальных фенестр. Синусоидальный тип эндотелия (прерывистый) обнаруживается в сосудах печени, селезенки, необходим для непрерывного обмена через эндотелиальные клетки [44].

Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патогенетических механизмов развивается постепенно и проходит несколько стадий [27].

I стадия (начальная) характеризуется повышением синтетической активности эндотелия.

II стадия (развернутая) - Дисбаланс секреции факторов, регулирующих сосудистый тонус, систему гемостаза и перичеселлюлярного взаимодействия.

Здесь развивается повышенная проницаемость эндотелия для различных компонентов плазмы. В печени это реализуется повышением воздействия агрессивных факторов на синусоидальную мембрану гепатоцитов.

III стадия (завершающая) - истощение и дистрофия эндотелиальных клеток с ускоренным развитием апоптоза и замедлением процессов регенерации. Прогрессирует фиброгенез и формируется базальная мембрана у синусоидальных эндотелиоцитов, что сначала является своеобразной компенсацией разрушенной эндотелиальной сети, но что в дальнейшем дополнительно активизирует фиброгенез в зоне порталных трактов.

IV стадия - развитие системной ЭД, вследствие разобщения печеночного и общего кровотока. Это связано с появлением базальной мембраны, что приводит к

развитию синусоидальной портальной гипертензии, нарушению тока крови к синусоидальному полюсу гепатоцита, уклонению вазоактивных веществ в системный кровоток.

Наиболее важным биологически активным веществом, который постоянно образуется из L-аргинина при участии NO-синтаз (NOS), синтезируется эндотелиоцитами и регулирует базовые функции эндотелия, служит окись азота (NO), так называемый эндотелиальный фактор релаксации. Окись азота является нестабильной молекулой. Период полураспада для NO исчисляется несколькими секундами в условиях *in vitro* и составляет доли секунды *in vivo*. Существует два уровня секреции окиси азота - базальный и стимулированный. Базальная секреция поддерживает тонус сосудов в покое, а гипоксия, механическая деформация, напряжение сдвига или силы трения, созданные кровотоком, увеличивают синтез NO-стимулированную секрецию [7]. Наиболее сильным стимулом для продукции NO служит напряжение сдвига, связанное с увеличением скорости кровотока и вызывающее вазодилатацию, пропорциональную вырабатываемому эндотелием оксида азота. Данная вазодилатация получила название «эндотелийзависимой» [17]. Так же NO подавляет макрофагальную активность, влияя на процессы фиброгенеза, которые играют важную роль в патологии печени. NO-продуцируемая функция эндотелия является наиболее подверженной воздействию патогенных факторов [30].

Исследования последних лет свидетельствуют о повышенном научном интересе к дисфункциональному эндотелию. Дисфункция эндотелия занимает одно из ведущих мест в современной концепции патогенеза НАЖБП. В настоящий момент существует две гипотезы развития эндотелиопатии при метаболическом синдроме, которые относятся так же и к НАЖБП. [19,8].

Первая гласит, что ЭД является следствием ИР и вторична по отношению к ней. Подтверждением гипотезы можно считать эффекты гипергликемии: активация протеинкиназы C в эндотелиоцитах, способствующая повышению проницаемости сосудистой стенки для белков и блокаде нормальной эндотелийзависимой дилатации сосудов, усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), продукты которого еще больше угнетают вазодилатирующую способность эндотелиальной выстилки [42].

Одной из гипотез является предположение о том, что первичным дефектом, лежащим в основе ИР, является дисфункция эндотелия [12]. Согласно второй гипотезе ЭД первична по отношению к ИР. Предположение основывается на том факте, что инсулин связывается с инсулиновыми рецепторами в тканях после прохождения через эндотелиальную выстилку сосуда в межклеточный матрикс, а значит, при поражении эндотелия происходит нарушение трансэпителиального транспорта инсулина, вызывая проявления ИР. Именно эта гипотеза, с точки зрения патогенеза и профилактики НАЖБП, объясняет необходимость более тщательного изучения состояния здоровья детей не только с избыточной массой тела, но и новорожденных менее 2,5 кг, которым свойственна недостаточная внутриутробная капилляризация развивающихся органов и тканей. Так, имеются данные, указывающие на достоверное снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у детей в возрасте 9–11 лет, родившихся с низкой массой тела [19,41]. При этом другие признаки ИР в этой группе наблюдаемых не выявлялись.

Вследствие того, что ЭД может является ранним проявлением заболеваний печени, она носит важное прогностическое значение [19,43]. В свете данной гипотезы актуально формирование основы для последующего здоровья на ранних стадиях развития организма, а также на первичную профилактику заболеваний в среднем и пожилом возрасте.

В настоящее время ключевое значение в медицине приобретает концепция внутриутробного программирования, объясняющая молекулярную связь между низкой массой тела при рождении и последующим развитием НАЖБП.

«Внутриматочная задержка развития плода», «плод малый для данного срока гестации», «гипотрофия плода», «дистрофия плода» и др. термины отображают состояние плода с измененными массо-ростовыми показателями по сравнению с нормативными для срока гестации. В зарубежных источниках аналогом термина задержка внутриутробного развития (ЗВУР) являются «внутриутробная задержка роста» (intrauterine growth retardation, IUGR), «задержка внутриутробного роста» (intrauterine growth restriction), «синдром задержки роста» (growth delay syndrome), «мозг-спарринг» (brain-sparing). Сегодня чаще используют три понятия: низкая масса тела при рождении, низкая масса тела для данного гестационного срока и задержка роста плода [14].

Детей, рожденных с низкой массой тела, считали «недоношенными» до 1950 г, однако с 1961 года Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) ввели уточняющий критерий: недоношенными стали считаться дети, родившиеся до 37 недель. Низкая масса тела при рождении- это термин относится ко всем детям, рожденным с массой тела менее 2500 г, вне зависимости от гестационного срока и доношенности, т.е. к этой категории относятся и недоношенные дети, и дети с внутриутробной задержкой роста. Так же в этом определении есть 2 подгруппы: дети с очень низкой массой тела (от 1000 до 1499г) и экстремально низкой массой тела (от 500 до 999 г) [49].

Гипотеза внутриутробного программирования, основоположником которой является английский профессор Дэвид Баркер (David Barker) гласит о том, что если плод, развиваясь, сталкивается с неблагоприятными факторами (ограничение питания, гипоксия), то под их влиянием меняется экспрессия генов растущего организма и реализуется «программа выживания». Происходит либо ускорение созревания, либо уменьшение скорости роста плода и потребления им питательных веществ, либо завершение беременности спонтанным выкидышем или абортом.

Этот же исследователь, в 1993 году одним из первых установил связь между размерами тела при рождении и последующим развитием в зрелом возрасте метаболических нарушений. В основе данной гипотезы лежит концепция «thrifty phenotype», которая переводится и как «бережливый геном» и как «процветающий фенотип». Такая двойственность наиболее четко отражает суть предложенной гипотезы: несмотря на недостаток питательных веществ в целом, головной мозг плода получает адекватное питание, «сэкономленное» благодаря перераспределению нутриентов в его пользу за счет «принесения в жертву» тканей печени, почек, поджелудочной железы и прежде всего скелетных мышц. Кроме того, согласно выдвинутой концепции, происходит «перепрограммирование» регуляторных систем плода, приводящее к изменению метаболизма и направленное на поддержание и развитие организма в неблагоприятных внешних условиях [4].

Суть состоит в том, что ИР является эволюционно закрепленным механизмом энергетического гомеостаза, когда периоды изобилия еды чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии

в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. [21]. Таким образом, в генотипе сохранялись те гены, которые обеспечивали развитие ИР, в свою очередь являющейся компенсаторно-приспособительной реакцией, формирующейся внутриутробно и сохраняющейся в последующие периоды. Однако, если организм вопреки прогнозу получает достаточное или избыточное питание в постнатальном периоде, такие приспособительные механизмы оказываются вредными. Конфликт между пренатальным и постнатальными темпами роста и приводит к повышенному риску развития метаболических нарушений у взрослых [45].

Термин «фетальное программирование» предложен для обозначения того процесса, благодаря которому какие-либо воздействия или влияния неблагоприятных факторов в критическом периоде развития могут иметь продолжительные или перманентные последствия [36].

Итак, связь между неадекватным пренатальным развитием плода и последующим здоровьем в настоящее время считается общепризнанной. Однако механизмы, которые могли бы объяснить выявленную зависимость, пока в большей степени остаются невыясненными, и относительный вклад генетических факторов и факторов окружающей среды является в последнее время объектом интенсивных дебатов современных ученых. Гипотеза Дэвида Баркера является наиболее популярной, хотя механизмы программирования изучены еще недостаточно и пока не позволяют объединить накопленные знания в стройную теорию [45].

По результатам последних научных данных установлено, что взрослые, рожденные с низкой массой тела, хоть и догоняют своих сверстников по весу к 6 мес, имеют отдаленные последствия в том числе и высокие риски МС [4,29]. Перинатолог Менинг утверждает, что своевременная диагностика внутриутробного страдания плода и оптимизация сроков родоразрешения могут снизить перинатальную смертность и предотвратить многие постнатальные заболевания, манифестирующие во взрослом состоянии [40].

Обзор литературных данных свидетельствует о том, что несмотря на большое количество исследований посвященных роли эндотелиальной дисфункции у детей с гепатостеатозом, ряд вопросов патогенеза НАЖБП остаются открытыми. Однозначно не определены конкретные механизмы

формирования нарушений функций эндотелия и диагностические критерии эндотелиальной дисфункции. 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 эндотелиальной дисфункции и ИР у детей позволит уточнить клинические особенности, что важно для терапевтических и профилактических подходов.

Литература:

1. Барсук А.Л. и соавт. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию. Современные технологии в медицине. 2001; 3.
2. Бокова Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клинко-патогенетические взаимосвязи. Лечащий врач. 2014;5.
3. Бутурова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. Пособие для врачей. Москва, 2012;52.
4. Гржибовский А. М., Бигрен Л. О., Теддер Ю. Р. Внутривитробное программирование хронических заболеваний взрослых. Экология человека. 2003; 5: 14-22.
5. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2016;(5); доступен по <http://umedp.ru/>
6. Живень М.К., Захарова И.С., Шевченко А.И., Покушалов Е.А.З, Закиян С.М. Гетерогенность клеток эндотелия. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015; 19(4-2):104–112.
7. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение. Кардиология - 1998; 9: 68-76.
8. Захарова И.Н., Звенигородская Л.А., Малявская С.И., Творогова Т.М., Яблочкова С.В. Что нужно знать педиатру о метаболическом синдроме. Часть 1. Педиатрия. 2013; 03: 25-31 Доступен по: Consilium Medicum
9. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. Эндотелиальная дис-

функция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 2: 36.

10. Ивашкин В.Т., ред. Российское общество по изучению печени: методические рекомендации для врачей Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. М.: 2015.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М.: ГЭОТАРМедиа; 2011.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкин О.М., Шульпеков Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации РЖГГК. 2016;26 (2):24.
13. Корниенко Е. А., Власов Н. Н., Чистякова А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4: 3.
14. Неудахин Е.В. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у новорожденных и детей раннего возраста. Патология новорожденных и детей раннего возраста.Т1. 2001:104-121.
15. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. Архивъ внутренней медицины. 2015; 1(21):19-26
16. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2008; 2: 92 - 96.
17. Уразовская И.Л. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Креативная кардиология. – 2010;2: 5-24.
18. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий –

структурная основа системы кровообращения: история проблемы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2011; 6(2):9-15

19. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001;2: 88
20. Abdelmalek M.F, Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. Med Clin North Am. 2007;91(6):1125– 1149.
21. American Diabetic Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance: 5–6 November 1997 .Diabetes Care 1998; 21(2):310–314.
22. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010; 28: 155–161
23. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis.Semin.Diagn.Pathol.-1998;15:246-258.
24. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J. Hepatol. 2015; 62 (1): 47–64.
25. D'Adamo By Ebe, Loredana Marcovecchio M., Tommaso de Giorgis, Valentina Chiavaroli, Cosimo Giannini, Francesco Chiarelli and Angelika Mohn. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Medicine. Endocrinology and Metabolism. Hot Topics in Endocrine and Endocrine-Related Diseases, 2013; 9:221-235. Available at: <http://www.intechopen.com/>
26. Day C. P. Pathogenesis of steatohepatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2002;16 (5): 663-678.
27. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. Am Heart J 2001; 141:694–703.
28. Garca, M. C. Non-alcoholic steatohepatitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. -2001;24:395–402.
29. Gascoin G1, Flamant C. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns.J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2013; 42(8):911-20.

30. Heil S. G., De Vriese A. S., Kluijtmans L. A., Mortier S., Den Heijer M., Blom H. J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004;50 (8): 911–916. [PubMed].
31. Jamaluddin MD, Chen I, Yang F, Jiang X, Jan M, Liu X, Schafer AI, Durante W, Yang X, Wang H. Homocysteine inhibits endothelial cell growth via DNA hypomethylation of the cyclin A gene. *Blood*. 2007; 110(10):3648-55. [PubMed]
32. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41: 1313–1321.
33. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children *Clin Liver Dis*. 2016; 20(2):293-312.
34. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc*. 1980; 55(7): 434–438.
35. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997; 20 (II): 3-10.
36. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*. 1991;156:38-50.pubmed
37. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology. A clinical textbook*. 2010;395-403.
38. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr*. 2012; 23 (4): 222–231.
39. Mustafa Koplay, Mesut Sivri, Hasan Erdogan, Alaaddin Nayman. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2015; 7(5):769-776.
40. Operating F. A. The Alpha-Omega Theory: The Prenatal Origins of Postnatal Diseases. *OBG Management*. 2000; 12(10): 30–45.

41. Pierluigi Marzuillo, Anna Grandone, Laura Perrone, Emanuele Miraglia del Giudice. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease.. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(21):6444-6450.
42. Ratziu V et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Re-lated Metabolic Disease, Bologna, Italy, 2009; 29.
43. Sethi A.S., Lees D.M., Douthwaite J.A., Dawnay A.B., Corder R. Homocysteine-induced endothelin-1 release is dependent on hyperglycaemia and reactive oxygen species production in bovine aortic endothelial cells.*J. Vasc. Res*. 2006; 43(2): 175–183].
44. Verma S., Buchanan M. R., Anderson T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease.*Circulation*. 2003; 108: 2054–2059.
45. Vane J., Annggard E.E., Botting R.M. Regulatory function of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med*. 1990; 323: 27–36.
46. WGO Global Guidelines NAFLD and NASH, 2012.
47. Westwater J.O., Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*. 1958; 34(4): 686–693.
48. World Health Organization. Aspects of low birth weight. Report of the Expert Comitte of maternal child health.WHO technical report,1961;217:3-16
49. Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1055–1062.
50. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059–2961.