

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109055>

Гормонально-метаболические особенности пубертатного периода у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза (на примере г. Архангельска)

С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель. Установить характер гормонально-метаболических нарушений и взаимосвязи атерогенных факторов риска в пубертатном периоде у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза.

Материалы и методы. Для оценки характера нарушений и взаимосвязи липидного спектра крови, показателей перекисного окисления липидов, хронического воспаления и инсулинорезистентности у подростков в пубертатном периоде с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза проведено одномоментное исследование подростков г. Архангельска ($n=120$) в возрасте 12–17 лет, имеющих инструментальные признаки жирового гепатоза по данным ультразвуковой диагностики. Группу сравнения составили 220 подростков г. Архангельска, не имеющих на момент обследования острых и хронических заболеваний.

Результаты. В группе подростков с жировым гепатозом выявлены более высокие средние показатели, чем в группе сравнения: концентрация С-реактивного белка (2,76 и 0,77 мг/мл соответственно; $p < 0,001$); суммарное перекисное окисление липидов (531,28 и 371,19 мкмоль/л соответственно; $p=0,027$); окружность талии (72,15 и 58,19 см соответственно; $p < 0,001$); концентрация мочевой кислоты (0,29 и 0,25 ммоль/л соответственно; $p < 0,001$); индекс НОМА (2,24 и 1,01 ЕД соответственно; $p < 0,001$); концентрации инсулина (11,92 и 5,90 мкМЕ/мл соответственно; $p < 0,001$), триглицеридов (0,91 и 0,69 ммоль/л соответственно; $p < 0,001$); холестерина липопротеинов низкой плотности (2,20 и 2,06 ммоль/л соответственно; $p=0,025$). Индекс массы тела был одинаковым в обеих группах (25,70 и 19,47 кг/м² соответственно, $p < 0,001$);

Заключение. Результаты исследования подтверждают, что патогенетические составляющие неалкогольной жировой болезни печени — инсулинорезистентность, сопровождающаяся гиперинсулинемией на фоне абдоминального ожирения; активация перекисного окисления липидов; а также атерогенная дислипидемия, гиперурикемия, хроническое воспаление — необходимо учитывать в подростковом возрасте при профилактике, диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: метаболический синдром; неалкогольная жировая болезнь печени; жировой гепатоз; подростки; инсулинорезистентность; перекисное окисление липидов; дислипидемии.

Как цитировать:

Малявская С.И., Лебедев А.В., Кострова Г.Н. Гормонально-метаболические особенности пубертатного периода у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза (на примере г. Архангельска) // Экология человека. 2022. Т. 29, № 11. С. 807–815.

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109055>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109055>

Hormonal and metabolic features of puberty in adolescents with ultrasound signs of fatty hepatosis (on the example of Arkhangelsk)

Svetlana I. Malyavskaya, Andrey V. Lebedev, Galina N. Kostrova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: To establish the nature of hormonal and metabolic disorders and the relationship of atherogenic risk factors in puberty in adolescents with ultrasound signs of fatty hepatosis.

METHODS: A sample of 120 adolescents aged 12–17 years from Arkhangelsk having instrumental signs of fatty hepatosis were examined for indicators of peroxidation, chronic inflammation and insulin resistance. A group of 219 adolescents from Arkhangelsk who did not have acute and chronic diseases at the time of examination were used as a comparison group.

RESULTS: The results showed higher mean values of total C-reactive protein (2.76 mg/ml), lipid peroxidation (531.28 mmol/l), waist circumference (72.15 cm), body mass index (25.70 kg/m²), uric acid (0.29 mmol/l), HOMA index (2.24 IU), insulin (11.92 uIU/ml), triglycerides (0.91 mmol/l), and low-density lipoprotein cholesterol (2.20 mmol/l) in the group of adolescents with fatty hepatosis than in the comparison group (0.77 mg/ml, $p < 0.001$; 371.19 mmol/l, $p = 0.027$; 58.19 cm, $p < 0.001$; 25.70 kg/m², $p < 0.001$; 0.25 mmol/l, $p < 0.001$; 1.01 IU, $p < 0.001$; 5.90 uIU/ml, $p < 0.001$; 0.69 mmol/l, $p < 0.001$; 2.06 mmol/l, $p = 0.025$, respectively).

CONCLUSION: These results confirm that the pathogenetic components of non-alcoholic fatty liver disease (insulin resistance, accompanied by hyperinsulinemia against the background of abdominal fat deposition, activation of lipid peroxidation, atherogenic dyslipidemia, hyperuricemia, and chronic inflammation) should be considered in adolescence in the prevention, diagnosis, monitoring, and treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: metabolic syndrome; non-alcoholic fatty liver disease; fatty hepatosis; adolescents; insulin resistance; lipid peroxidation; dyslipidemia.

To cite this article:

Malyavskaya SI, Lebedev AV, Kostrova GN. Hormonal and metabolic features of puberty in adolescents with ultrasound signs of fatty hepatosis (on the example of Arkhangelsk). *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(11):807–815. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco109055>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится одним из самых распространённых заболеваний среди хронической патологии печени [1–3]. Описание заболевания печени (неалкогольного стеатогепатита, позднее названного «неалкогольная жировая болезнь печени»), у больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), не склонных к употреблению алкоголя, было дано более трёх десятилетий назад. Согласно современным рекомендациям, НАЖБП включает комплекс заболеваний, варьирующих от жирового гепатоза с отсутствием признаков воспаления до неалкогольного стеатогепатита, гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени [4, 5].

В настоящее время НАЖБП относится к наиболее распространённым хроническим заболеваниям печени в мире как у взрослых, так и у детей [1, 2, 6].

Распространённость НАЖБП варьирует в довольно широких пределах и зависит от методологии; так, гистологически подтверждённая НАЖБП встречается в 20–50% случаев, в ходе ультразвукового скрининга данная патология выявляется в 17–48% случаев, а у пациентов с СД2 — в 70–80% случаев [1, 3, 7].

Отмечена высокая частота встречаемости НАЖБП в детском и подростковом возрасте, при этом возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и уровень триглицеридов крови описываются как факторы, связанные с данным заболеванием [8–11].

Актуальность проблемы НАЖБП в целом обусловлена высокой распространённостью и участием в патогенезе сердечно-сосудистой патологии атерогенного характера [4, 5, 12]. Факторами риска развития этого заболевания служат атерогенные гормонально-метаболические нарушения: метаболический синдром, абдоминальный тип ожирения (с висцеральным жиротложением, наличие инсулинорезистентности (в том числе без сахарного диабета), дислипидемии [4, 5, 13, 14]. Необходимо учитывать, что начиная с ранних периодов онтогенеза пациенты с НАЖБП наряду с наличием традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии (ожирение, СД2) могут иметь и «новые» факторы риска, модулирующие течение синдрома: увеличение толщины перикардиального жира, хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, утолщение комплекса интима-медиа, активацию процессов перекисного окисления, диастолическую дисфункцию, ремоделирование сердца и др. [8, 9, 15, 16].

Развитие указанных ключевых патогенетических звеньев атерогенеза и гормонально-метаболических нарушений у больных с НАЖБП позволяет считать данную патологию мультисистемным заболеванием, повышающим риск и являющимся одним из патогенетических факторов развития СД2, сердечно-сосудистой патологии, хронической болезни почек, остеопороза и гипогонадизма [5, 12, 17, 18]. Это позволяет относить НАЖБП к независимым

факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, и рассматривать как компонент метаболического синдрома [4, 5, 12].

Климатогеографические особенности Севера и физиологические особенности развития детей и подростков могут быть факторами, провоцирующими раннее развитие донозологических проявлений и формирование клинικο-метаболических нарушений [19, 20]. Некоторые исследования свидетельствуют о наличии адаптивных и дезадаптивных изменений в основных гомеостатических системах человека [19, 20]. У детей и подростков, подвергающихся комплексу негативных факторов региона, формируются отклонения в морфофункциональном состоянии отдельных звеньев эндокринной системы, что усугубляет патогенетическое влияние факторов риска НАЖБП и может проявляться широким спектром нарушений в гормональной системе [21, 22].

Пубертатный период как состояние, связанное с инсулинорезистентностью, иногда выступает триггером атерогенных изменений, способных существенно потенцировать процесс атерогенеза [11, 13, 23, 24]. С развитием инсулинорезистентности связано развитие (начиная с подросткового возраста) метаболических атерогенных нарушений, таких как эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, хроническое бессимптомное системное воспаление низкой интенсивности и в том числе поражение печени — неалкогольный жировой гепатоз [15, 17, 25].

Таким образом, увеличение популяционной частоты НАЖБП ставит проблемы, для решения которых необходима информация об особенностях развития синдрома и факторах риска его формирования в детском и подростковом возрасте. Однако большой круг принципиальных вопросов, особенно в отношении ранних стадий формирования НАЖБП и сопутствующих метаболических и гормональных изменений, в том числе в период полового созревания, остаётся невыясненным. Затрудняют создание целостного представления об основных закономерностях развития НАЖБП недостаточно изученные патогенетические механизмы.

Цель исследования. Установить характер гормонально-метаболических нарушений и взаимосвязи атерогенных факторов риска в пубертатном периоде у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование подростков г. Архангельска ($n=120$) в возрасте 12–17 лет, имеющих инструментальные признаки жирового гепатоза.

Критерии включения в группу с жировым гепатозом: наличие инструментальных признаков жирового гепатоза при проведении ультразвуковой диагностики согласно Рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества

Таблица 1. Возрастной состав группы подростков с жировым гепатозом и группы сравнения, абс. число/%**Table 1.** Age composition of the group of adolescents with fatty hepatosis and the comparison group, n/%

Группа Group	Возраст, лет Age, years						Все
	12	13	14	15	16	17	
С жировым гепатозом With fatty hepatosis	14/11,67	19/15,82	15/12,50	14/11,67	26/21,67	32/26,67	120/100
Сравнения Comparisons	32/14,61	37/16,90	31/14,16	28/12,78	41/18,72	50/22,83	219/100

терапевтов 2020 года [5]; наличие признаков полового созревания по J.M. Tanner (II–V стадии согласно классификации J.M. Tanner); наличие информированного согласия родителей подростков на участие в исследовании.

Группу сравнения составили 220 подростков г. Архангельска 12–17 лет, имеющих признаки полового созревания по шкале Таннера (J.M. Tanner) (II–V стадии согласно классификации Таннера) и не имеющих на момент обследования острых и хронических заболеваний, ожирения, генетических синдромов или жалоб на ухудшение состояния здоровья и инструментальных признаков жирового гепатоза при проведении ультразвуковой диагностики.

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике Северного государственного медицинского университета (протокол № 01/02–16 от 03.02.2016).

Возрастной состав групп указан в табл. 1. Характеристика состава группы подростков с жировым гепатозом

Таблица 2. Характеристика состава группы подростков с жировым гепатозом и группы сравнения по полу, стадиям полового созревания по Таннеру и наличию ожирения или избыточной массы тела, абс. число/%**Table 2.** Composition of the group of adolescents with fatty hepatosis and the comparison group by gender, stages of puberty according to Tanner, and the presence of obesity or overweight, n/%

Признак Indicator	Группа Group	
	с жировым гепатозом with fatty hepatosis	сравнения comparisons
Мальчики Boys	65/54,17	107/48,86
Девочки Girls	55/45,83	112/51,14
II и III стадии по Таннеру Tanner II and III stages	59/49,17	114/52,06
IV и V стадии по Таннеру Tanner IV and V stages	61/50,83	105/47,94
Ожирение Obesity	78/65,00	0
Избыточная масса тела Overweight	26/21,67	0

и группы сравнения по полу, стадиям полового созревания по Таннеру и наличию ожирения либо избыточной массы тела приведена в табл. 2.

Исследование проводили в весеннем сезоне. Забор крови осуществляли у всех обследуемых путём венопункции из локтевой вены в утренние часы (8–9 ч) после 12–14-часового голодания. Исследовали биохимические показатели сыворотки крови (липидный спектр — общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ), мочевую кислоту, глюкозу) с помощью реагентов фирмы DiaSys Diagnostic Systems (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS-MIRA-S (Hoffmann-La Roche, Швейцария). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли расчётным методом по формуле W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$. Величину суммарного показателя перекисей (СПП) крови, концентрацию инсулина оценивали методом иммуноферментного анализа, концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови определяли высокочувствительным методом иммуноферментного анализа. Индекс НОМА как показатель инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: $\text{Индекс НОМА} = \text{инсулин (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкозу крови (ммоль/л)} / 22,5$.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATA, EpiInfo, EpiTable. Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполнен при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение количественных данных значительно отличалось от нормального, анализ проводили с помощью непараметрических методов. Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и первого и третьего квартилей [Q1; Q3]. Для парных сравнений независимых групп использовали критерий Манна–Уитни. Для исследования связей между изучаемыми непараметрическими параметрами применяли коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании подростков с инструментальными признаками жирового гепатоза выявляли факторы риска, способные как выступать в качестве «ударных»

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и инсулинорезистентности у подростков г. Архангельска: группы с жировым гепатозом и группы сравнения, Ме [Q1; Q3]

Table 3. Indicators of lipid peroxidation and insulin resistance in Arkhangelsk adolescents: groups with fatty hepatosis and comparison groups, Me [Q1; Q3]

Показатели Indicators	Группа с жировым гепатозом (n=120) Group with fatty hepatosis (n=120)	Группа сравнения (n=220) Comparison group (n=220)	p
Суммарный показатель перекисей, мкмоль/л Total indicator of peroxides, μmol/l	531,28 [350,23; 783,88]	371,19 [225,73; 531,57]	0,027
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,51 [4,25; 4,93]	4,40 [4,13; 4,78]	0,125
Индекс НОМА, ЕД HOMA index, units	2,24 [0,78; 3,70]	1,01 [0,49; 1,93]	<0,001
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, μU/ml	11,92 [7,03; 19,61]	5,90 [2,78; 9,17]	<0,001
С-реактивный белок, мг/мл C-reactive protein, mg/ml	2,76 [1,90; 3,67]	0,77 [0,34; 2,03]	<0,001
Объём талии, см Waist, cm	72,15 [80,57; 93,25]	58,19 [54,15; 69,12]	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,70 [21,78; 30,01]	19,47 [17,26; 22,78]	<0,001
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	0,29 [0,24; 0,36]	0,25 [0,22; 0,31]	<0,001

при формировании поражения печени, так и быть возможными звеньями патогенеза и проявлениями («маркёрами») инициирования патологического процесса на ранних стадиях развития: дислипидемии, перекисное окисление липидов, нарушенная гликемия натощак, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность.

Исследование показателей перекисного окисления липидов и инсулинорезистентности у подростков г. Архангельска с жировым гепатозом выявило высокие средние показатели СПП, индекса НОМА и инсулина, при этом средние уровни СПП, глюкозы, индекса НОМА, С-реактивного белка и инсулина в группе с жировым гепатозом были выше, чем у подростков в группе сравнения (табл. 3).

В группе подростков с жировым гепатозом отмечены более высокие значения показателей окружности талии и ИМТ, являющихся отражением высокой частоты встречаемости важнейшего патогенетического фактора инсулинорезистентности и жирового гепатоза — ожирения и избыточной массы тела с абдоминальным типом жирового отложения (см. табл. 3).

При изучении показателей липидного спектра в группе подростков с жировым гепатозом выявлены более высокие, чем в группе сравнения, средние уровни ТГ и ХС ЛПНП (табл. 4).

В ходе корреляционного анализа показателей метаболических нарушений в группе с жировым гепатозом

Таблица 4. Показатели липидного спектра у подростков г. Архангельска: группы с жировым гепатозом и группы сравнения, Ме [Q1; Q3]

Table 4. Lipid spectrum indices in Arkhangelsk adolescents: groups with fatty hepatosis and comparison groups, Me [Q1; Q3]

Показатели Indicators	Группа с жировым гепатозом (n=120) Group with fatty hepatosis (n=120)	Группа сравнения (n=220) Comparison group (n=220)	p
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,91 [0,68; 1,28]	0,69 [0,50; 0,91]	<0,001
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л High density lipoprotein cholesterol, mmol/l	1,39 [1,15; 1,73]	1,45 [1,23; 1,75]	0,317
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,94 [3,71; 5,53]	3,86 [3,27; 4,33]	0,252
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л Low density lipoprotein cholesterol, mmol/l	2,20 [1,60; 2,62]	2,06 [1,69; 2,40]	0,025

выявлена корреляция индекса НОМА с уровнем СПП ($r=0,53$; $p=0,026$), ТГ ($r=0,44$; $p=0,015$) и наличием дислипидемий ($r=0,31$; $p=0,034$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали более высокие значения показателей атерогенных клинико-метаболических нарушений у подростков с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза. Это может быть обусловлено тем, что период полового созревания является временем интенсивного роста и сопровождается мощными преобразованиями функциональных систем, незрелостью и неустойчивостью механизмов регуляции, лабильностью обменных процессов, общей дезинтеграцией, повышенной чувствительностью к нарушениям реализации генетической программы развития и, таким образом, расценивается как один из критических для развития и проявления клинико-метаболических нарушений периодов детского возраста [21, 22]. Кроме того, в эти периоды организм проявляет парадоксальную реактивность на внешние воздействия, а реакции со стороны физиологических систем выходят за рамки оптимальных границ [23].

Гормонально-метаболические изменения (одно из важнейших — инсулинорезистентность и гиперинсулинемия), которые обнаруживаются в подростковом возрасте задолго до выявления нозологических форм, реализуемых в рамках метаболического синдрома, являются наиболее важным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, оказывают значительное влияние на онтогенез [11, 13, 15, 22, 24]. Это подтверждают более высокие средние показатели индекса НОМА и инсулина в группе подростков с жировым гепатозом.

В группе подростков с гепатозом отмечены более высокая частота ожирения, ИМТ, абдоминального жиротложения, средние показатели объёма талии и ИМТ. Данные факторы риска атерогенных нарушений могут являться патогенетическими при развитии жирового гепатоза [10, 13, 14, 18]. Выявленный факт согласуется с общепринятой концепцией о триггерной роли лежащих в основе нормального пубертатного периода физиологических процессов (увеличения массы тела, изменения гонадотропной секреции, фолликулярной атрезии, повышения синтеза соматотропного гормона, инсулиноподобных факторов роста, адrenaловых андрогенов и кортизола, становления взрослого типа резистентности к инсулину), которые служат факторами, способствующими гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, и объясняет их значение в инициации метаболического синдрома (атерогенеза) [22, 23, 26].

Более высокие средние значения С-реактивного белка, суммарного перекисного окисления липидов, мочевой кислоты, ТГ, ХС ЛПНП в группе подростков с жировым гепатозом, чем в группе сравнения, могут быть связаны

с развитием нарушений липидного и пуринового обменов, процессов перекисного окисления, хронического воспаления. Данные выявленные нами атерогенные клинико-метаболические изменения у детей с жировым гепатозом в период полового созревания согласуются с результатами ряда научных исследований [13, 16, 18]. Они могут быть следствием активации патогенетических механизмов НАЖБП и структурно-функциональных изменений клеток печени [12, 17, 27].

Собственные исследования, проведённые ранее [28, 29], показали негативные тренды липидных нарушений и широкое распространение компонентов метаболического синдрома у детей и подростков Архангельска. Период полового созревания, по продолжительности занимающий около 10 лет (начинающийся в 7–8 и заканчивающийся в 17–18 лет), — наиболее важный этап для формирования функциональной активности всех систем. К периоду пубертатной активации гипоталамо-гипофизарно-адrenaло-гонадной оси относят в настоящее время формирование основных патогенетических звеньев и клиническую манифестацию метаболического синдрома, на современном этапе являющегося основной гормонально-метаболической проблемой [15, 26].

Формирование данной патологии усугубляется специфическими климатогеографическими особенностями Севера, которые обуславливают адаптивные и дезадаптивные изменения в основных гомеостатических системах человека [19, 20]. Репродуктивное здоровье при этом является результатом сочетанного влияния комплекса дестабилизирующих средовых факторов. В основе развития нарушения адаптации лежит истощение регуляторных гомеостатических механизмов — неустойчивость напряжения регуляторных процессов функционального обеспечения гомеостаза [20].

У детей и подростков, подвергающихся комплексу негативных факторов региона, могут развиваться отклонения в морфофункциональном состоянии отдельных звеньев эндокринной системы, проявляющиеся широким спектром метаболических нарушений. Своевременное выявление и коррекция гормонально-метаболических нарушений в пубертатный период будут способствовать профилактике прогрессирования атерогенных изменений и в конечном итоге — снижению сердечно-сосудистого риска.

Ограничения исследования. Положительными сторонами нашей работы являются представление исследования гормонально-метаболических нарушений и взаимосвязи атерогенных факторов риска в пубертатном периоде, а также новые региональные данные (на примере г. Архангельска). Недостатками можно считать небольшое количество обследованных в группе с жировым гепатозом и проведение исследования в одном сезоне года. Однократное исследование на малой выборке не даёт возможности оценить сезонные колебания отдельных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают, что в подростковом возрасте при профилактике, диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени необходимо учитывать её патогенетические составляющие: инсулинорезистентность, сопровождающуюся гиперинсулинемией на фоне абдоминального ожирения; активацию перекисного окисления липидов; атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, хроническое воспаление. Показана важность своевременного выявления и коррекции гормонально-метаболических нарушений у детей с жировым гепатозом в пубертатном периоде для профилактики прогрессирования атерогенных изменений с целью снижения кардиоваскулярного риска.

Выявление особенностей атерогенных факторов на ранних стадиях формирования атеросклеротических сосудистых изменений способствует более глубокому пониманию механизмов формирования и взаимосвязи проатерогенных процессов в онтогенезе и создаёт основу для разработки мер по улучшению их прогнозирования и профилактики, а также способов разграничения физиологических и патологических изменений. Полученные результаты представляют интерес для специалистов, занимающихся проблемами физиологии, детской профилактической и клинической медицины; могут быть применены в педиатрической практике для своевременного выявления и профилактики атерогенных нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 15, N 1. P. 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Estes C., Razavi H., Loomba R., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease // *Hepatology*. 2018. Vol. 67, N 1. P. 123–133. doi: 10.1002/hep.29466
3. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study // *Hepatology*. 2018. Vol. 67, N 5. P. 1726–1736. doi: 10.1002/hep.29546
4. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022. Vol. 42, N 6. P. e168–e185. doi: 10.1161/ATV.000000000000153
5. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. №1. С. 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
6. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. 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 // *Hepatology*. 2012. Vol. 55, N 6. P. 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762
7. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013. Vol. 10. P. 330–344. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41
8. Hosseini S.-M., Mousavi S., Poursafa P., Kelishadi R. Risk score model for predicting sonographic non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents // *Iran J Pediatr*. 2011. Vol. 21, N 2. P. 181–187.
9. Fu Ch.-Ch., Chen M.-Ch., Li Y.-M., et al. The risk factors for ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among adolescents // *Ann Acad Med Singap*. 2009. Vol. 38, N 1. P. 15–17.
10. Неалкогольная болезнь печени в детском возрасте / под ред. В.П. Новиковой, Е.И. Алешиной, М.М. Гуровой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 176 с.
11. Kahen T., Schwimmer J., Lavine J., et al. Population prevalence of pediatric fatty liver disease // *Gastroenterol*. 2004. Vol. 126. P. A753–A754.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: С.И. Малявская — разработка дизайна исследования, организация и проведение исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова — организация и проведение исследования, получение данных, их анализ и интерпретация, написание текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution: S.I. Malyavskaya designed the study, performed experiments, analyzed data, wrote the manuscript with input from all authors; A.V. Lebedev, G.N. Kostrova performed experiments, analyzed data, wrote and edited the manuscript. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Северного государственного медицинского университета (Архангельск).

Funding sources. The study was carried out with the financial support of the Northern State Medical University (Arkhangelsk).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42.
13. Schwimmer J.B., Deutsch R., Rauch J.B., et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J Pediatr*. 2003. Vol. 143, N 4. P. 500–505. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00325-1
14. Синицын П.А., Щербакова М.Ю., Ларионова В.И., Петрайкина Е.Е. Метаболический синдром у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2008. Т. 87, № 5. С. 116–119.
15. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017. Vol. 64, N 2. P. 319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
16. Новикова В.П., Алешина Е.И., Леонова И.А., и др. Клинико-иммунологические и метаболические особенности детей с морбидным ожирением // *Вопросы детской диетологии*. 2017. Т. 15, № 1. С. 61–62.
17. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Metabolism*. 2016. Vol. 65, N 8. P. 1038–1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
18. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений : дис. ... докт. мед. наук. Саратов, 2009. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/ozhirenie-u-detei-i-podrostkov-kliniko-metabolicheskie-osobennosti-lechenie-prognoz-i-profil/read>
19. Кривощёков С.Г. Психофизиологические механизмы адаптации и дезадаптации на Севере. В кн.: *Материалы 13 Международного Конгресса по приполярной медицине*; 2006 Июнь 12–16; Новосибирск, 2022. С. 6.
20. Совершаева С.Л., Данилова Р.И., Дегтева Г.Н., Будяк В.П. Адаптация человека в высоких широтах // *Морской медицинский журнал*. 1996. № 4. С. 15–17.
21. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А., и др. Основные закономерности морфофункционального развития детей и подростков в современных условиях // *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2012. Т. 67, № 12. С. 35–40. doi: 10.15690/vramn.v67i12.479
22. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. *Возрастная физиология (физиология развития ребенка)*. Москва : Академия, 2002. 416 с.
23. Гуркин Ю.А. *Гинекология подростков*. Санкт-Петербург : ИКФ «Фолиант», 2000. 574 с.
24. Patton H.M., Sirlin C., Behling C., et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006. Vol. 43, N 4. P. 413–427. doi: 10.1097/01.mpg.0000239995.58388.56
25. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol*. 2016. Vol. 64, N 6. P. 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
26. Смирнов В.В., Накула А.А. Ожирение в детском и пубертатном периоде: этиопатогенез, осложнения, лечение // *Лечащий врач*. 2015. № 10. С. 61.
27. Буверов О.А. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. Т. 12, № 4. С. 21–22.
28. Малявская С.И., Лебедев А.В. Особенности дислипидемий у детей и подростков г. Архангельска // *Лечение и профилактика*. 2014. № 1. С. 36–41.
29. Малявская С.И., Лебедев А.В. Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте // *Альманах клинической медицины*. 2015. № 42. С. 38–45. doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-38-45

REFERENCES

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–133. doi: 10.1002/hep.29466
3. Allen AM, Therneau TM, Larson JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology*. 2018;67(5):1726–1736. doi: 10.1002/hep.29546
4. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(6):e168–e185. doi: 10.1161/ATV.0000000000000153
5. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2021;1(1):4–52. (In Russ). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. 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. *Hepatology*. 2012;55(6):2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762
7. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:330–344. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41
8. Hosseini S-M, Mousavi S, Poursafa P, Kelishadi R. Risk score model for predicting sonographic non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Iran J Pediatr*. 2011;21(2):181–187.

9. Fu Ch-Ch, Chen M-Ch, Li Y-M, et al. The risk factors for ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among adolescents. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(1):15–17.
10. Novikova VP, Aleshina EI, Gurova MM, editors. *Nealkogol'naja bolezni' pecheni v detskom vozraste*. Moscow: GJeOTAR-Media, 2016. 176 p. (In Russ).
11. Kahen T, Schwimmer J, Lavine J, et al. Population prevalence of pediatric fatty liver disease. *Gastroenterol*. 2004;126:A753–A754.
12. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical Guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ).
13. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):500–505. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00325-1
14. Sinitsin PA, Sherbakova MYu, Larionova VI, Petryaikina EE. Metabolic syndrome in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2008;87(5):116–119. (In Russ).
15. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(2):319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
16. Novikova VP, Aleshina EI, Leonova IA, et al. Kliniko-immunologicheskie i metabolicheskie osobennosti detej s morbidnym ozhireniem. *Voprosy detskoj dietologii*. 2017;15(1):61–62. (In Russ).
17. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–1048. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
18. Aver'janov AP. *Ozhirenie u detej i podrostkov: kliniko-metabolicheskie osobennosti, lechenie, prognoz i profilaktika oslozhnenij* [dissertation]. Saratov; 2009. Available from: <https://www.dissertacat.com/content/ozhirenie-u-detey-i-podrostkov-kliniko-metabolicheskie-osobennosti-lechenie-prognoz-i-profil/read> (In Russ).
19. Krivoshejnikov SG. Psihofiziologicheskie mehanizmy adaptacii i dezadaptacii na Severe. In: *Materialy 13 Mezhdunarodnogo Kongressa po pripoljarnoj medicine*. 2006 Jun 12–16; Novosibirsk; 2022. P. 6. (In Russ).
20. Sovershaeva SL, Danilova RI, Degteva GN, Budjak VP. Adaptacija cheloveka v vysokih shirotah. *Morskij medicinskij zhurnal*. 1996;(4):15–17. (In Russ).
21. Baranov AA, Kuchma VR, Skoblina NA, et al. The main mechanisms of morphofunctional development of children and adolescents in modern conditions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(12):35–40. (In Russ). doi: 10.15690/vramn.v67i12.479
22. Bezrukih MM, Son'kin VD, Farber DA. *Vozrastnaja fiziologija (fiziologija razvitiya rebenka)*. Moscow: Akademija; 2002. 416 p. (In Russ).
23. Gurkin JuA. *Ginekologija podrostkov*. Saint-Petersburg: IKF «Foliant»; 2000. 574 p. (In Russ).
24. Patton HM, Sirlin S, Behling C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(4):413–427. doi: 10.1097/01.mpg.0000239995.58388.56
25. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
26. Smirnov VV, Nakula AA. Ozhirenie v detskom i pubertatnom periode: jetiopatogenez, oslozhneniya, lechenie. *Lechashhij vrach*. 2015;(10):61. (In Russ).
27. Bueverov OA. Oxidative stress and its role in liver damage. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;12(4):21–22. (In Russ).
28. Malyavskaya SI, Lebedev AV. The characteristics of dyslipidemia in children and adolescents of the city of Arkhangelsk. *Disease Treatment and Prevention*. 2014;1:36–41. (In Russ).
29. Malyavskaya SI, Lebedev AV. The relevance of metabolic phenotypes of obesity in childhood and adolescence. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(42):38–45. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2015-42-38-45

ОБ АВТОРАХ

***Малаявская Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 163069, Архангельск, проспект Троицкий, 51;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2521-0824>;
eLibrary SPIN: 6257-4400;
e-mail: malyavskaya@yandex.ru

Лебедев Андрей Викторович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1865-6748>;
eLibrary SPIN: 5656-7983;
e-mail: andruleb@yandex.ru

Кострова Галина Николаевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3132-6439>;
eLibrary SPIN: 9757-7975;
e-mail: kostrovagn@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

***Svetlana I. Malyavskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), professor;
address: 51 Troickij avenue, 163069, Arhangel'sk, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2521-0824>;
eLibrary SPIN: 6257-4400;
e-mail: malyavskaya@yandex.ru

Andrey V. Lebedev, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1865-6748>;
eLibrary SPIN: 5656-7983;
e-mail: andruleb@yandex.ru

Galina N. Kostrova, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3132-6439>;
eLibrary SPIN: 9757-7975;
e-mail: kostrovagn@yandex.ru