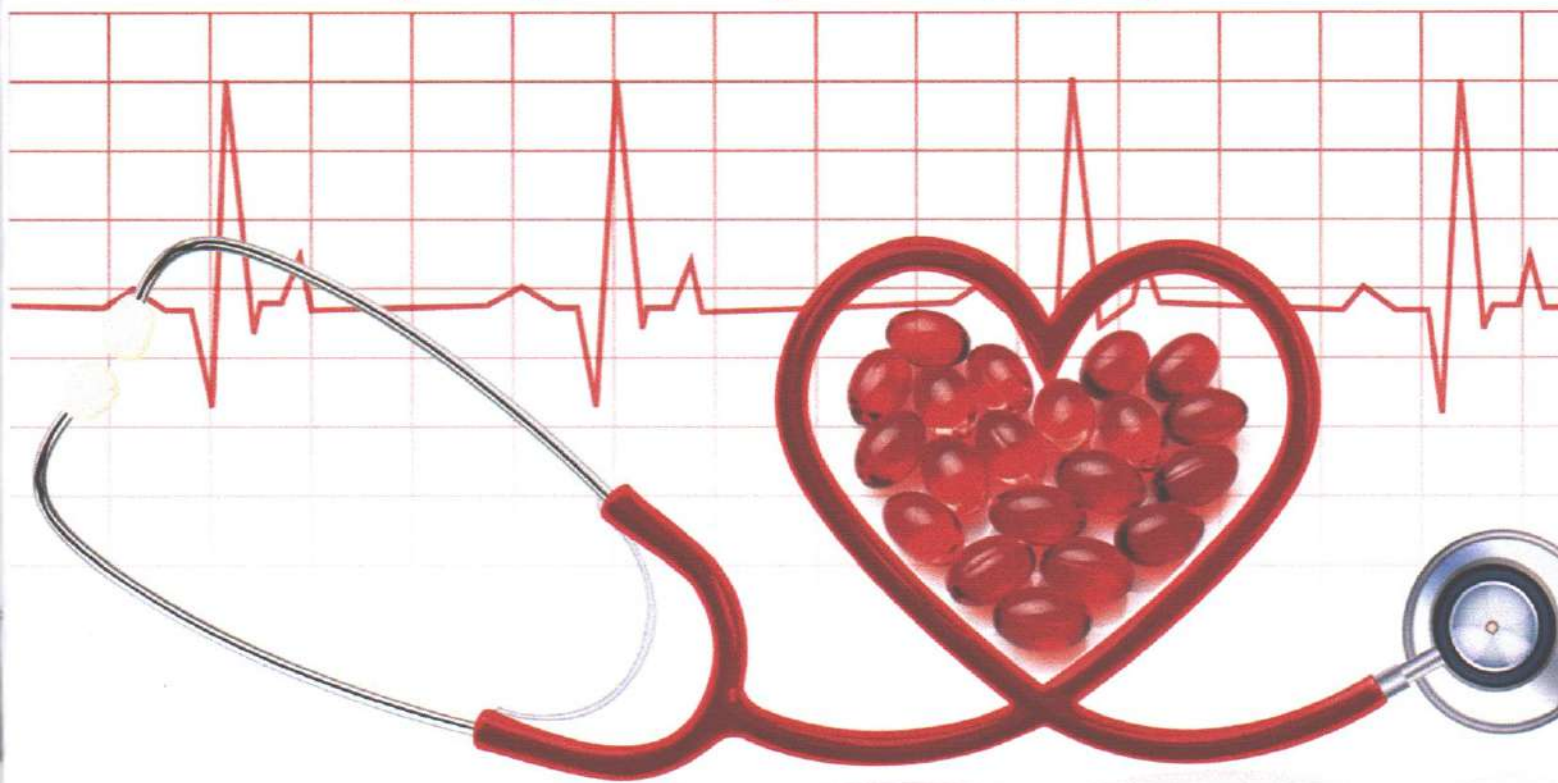


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ
У ДЕТЕЙ С ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ**
(методические рекомендации)



Ташкент – 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник управления
науки и образования
д.м.н., профессор

У.С. Исмаилов
«22» 04 2021 г.



**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С
ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ
ОЖИРЕНИЕМ**

(методические рекомендации)



ТАШКЕНТ – 2021

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Проблемной комиссии ТашПМИ, протокол № 12 от 27 февраля 2021 года, Ученого Совета ТашПМИ, протокол № 9 от 31 марта 2021 года.

Составители:

АГЗАМОВА Ш.А. – д.м.н., профессор кафедры Амбулаторной медицины, физического воспитания, ТашПМИ

ХАСАНОВА Г.М. – докторант кафедры Амбулаторной медицины, физического воспитания, ТашПМИ

Рецензенты:

АШУРОВА Д.Т. – д.м.н., доцент, зав. кафедры Пропедевтики ТашПМИ

ХАЛМАТОВА Б.Т. – д.м.н., профессор заведующая кафедрой Детские болезни №1 Ташкентской медицинской академии

Проблема лишнего веса и ожирения в детском возрасте, как фактора, повышающего риск формирования болезней сердечно-сосудистой системы во взрослой жизни, представляется весьма актуальной и определяет необходимость ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений при ожирении у детей. Методические рекомендации освещают ключевые подходы к диагностике и прогнозированию сердечно-сосудистого риска, у детей с избыточным весом и экзогенно-конституциональным ожирением I степени.

Методические рекомендации предназначены для педиатров и врачей общей практики.

Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, 223

Введение

Увеличение распространенности ожирения в детской популяции стало одной из значительных проблем в педиатрии. Оно часто бывает ассоциировано с серьезными коморбидными заболеваниями, которые возникают в детском возрасте и сохраняются в последующие периоды жизни.

Большое количество работ, посвященных исследованию детского ожирения, показывают, что у детей, страдающих данным недугом частота встречаемости таких патологических состояний как, жировая дистрофия печени, остеоартрит, гиперлипидемия и атеросклероз, артериальная гипертензия, дисбаланс углеводного обмена, потенциальные проблемы репродуктивного здоровья, повышена в разы по сравнению с детьми с нормальным весом [2]. Многочисленные авторы считают эти состояния симптомами или осложнениями морбидного (болезненного) ожирения. Кроме того, для таких заболеваний как, бронхиальная астма и гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, ожирение является хорошо изученным фактором риска. Прогноз подавляющего большинства хронических заболеваний ухудшается соответственно тяжести ожирения [8,14]. Влияние ожирения на развитие последовательного нарушения функций со стороны многих органов и систем связано со сложным комплексом биомеханизмов на разных уровнях: биохимических воздействий жировой ткани, обусловленных внутритканевым обменом и действием адипоцитокинов, поведенческими изменениями и анатомо-физиологическими факторами [5].

Одним из органов–мишеней при ожирении является сердечно-сосудистая система. Исследования последних лет установили роль ожирения в формировании целого ряда кардиоваскулярных факторов риска, а также определили патогенетическую основу негативного влияния ожирения на морфофункциональную деятельность сердца и сосудов [5]. Доказано, что у взрослых пациентов ожирение ассоциировано с увеличением массы миокарда

левого желудочка, его систолической и диастолической дисфункцией, которые являются неблагоприятными прогностическими факторами в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы [9]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что увеличение массы миокарда левого желудочка на каждые 10 г/м² увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний на 33%, а толщины задней стенки левого желудочка на каждый 1 мм – на 59% [6]. У детей с ожирением и избыточным весом описаны субклинические структурные и функциональные нарушения со стороны сердца, связанные с воспалением, которые предшествуют гипертрофии левого желудочка [28].

На базе подросткового диспансера г. Ташкента нами было обследовано 90 детей возрасте 13-17 лет, из них 40 детей с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) I степени (основная группа), 20 - с избыточным весом (группа сравнения) и 30 детей – с нормальными росто-весовыми показателями (группа контроля). В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей было использовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (СО ИМТ). С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение определяли, как ИМТ, равный или более +2,0 СО ИМТ, а избыточную массу тела от +1,0 до +2,0 СО ИМТ. Нормальная масса тела диагностировалась при значениях ИМТ в пределах +1,0-0- -1,0 СО ИМТ. Всем обследуемым детям были проведены исследования уровней адипонектина, высокочувствительного С-реактивного белка (CRP-hs), интерлейкинов 6 и 10 (ИЛ 6, ИЛ 10), липидного спектра и стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ).

Адипонектин – адипоцитокин, продуцируемый жировой тканью, протективные свойства которого были продемонстрированы в ряде научных исследований, в частности он тормозит адгезию молекул к эндотелию сосудов, препятствует высвобождению цитокинов макрофагами и тем самым блокирует образование атеросклеротических бляшек, что в конечном итоге значительно

снижает риск развития ишемической болезни сердца [34]. Концентрация адипонектина в крови снижается при ожирении, главным образом, по мере увеличения массы висцерального жира [1]. В исследовании *in vitro* при сокультивировании адипоцитов подкожной и висцеральной жировой ткани отмечалось понижение секреции адипонектина, что указывает на то, что висцеральная жировая ткань может продуцировать вещества, блокирующие продукцию и секрецию адипонектина [30,33].

Концентрацию уровня адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов BioVendor (Чехия) на анализаторе «StatFax 2100» (Израиль). Уровень адипонектина в плазме крови у детей существенно отличался в анализируемых группах: в группе детей с ожирением показатели адипонектина составили - $5,0 \pm 0,13$ мкг/мл; в группе детей с избыточным весом - $7,5 \pm 0,08$ мкг/мл, а в группе с нормальным весом - $15,3 \pm 0,08$ мкг/мл, что совпадает с литературными данными [34] (рис.1).

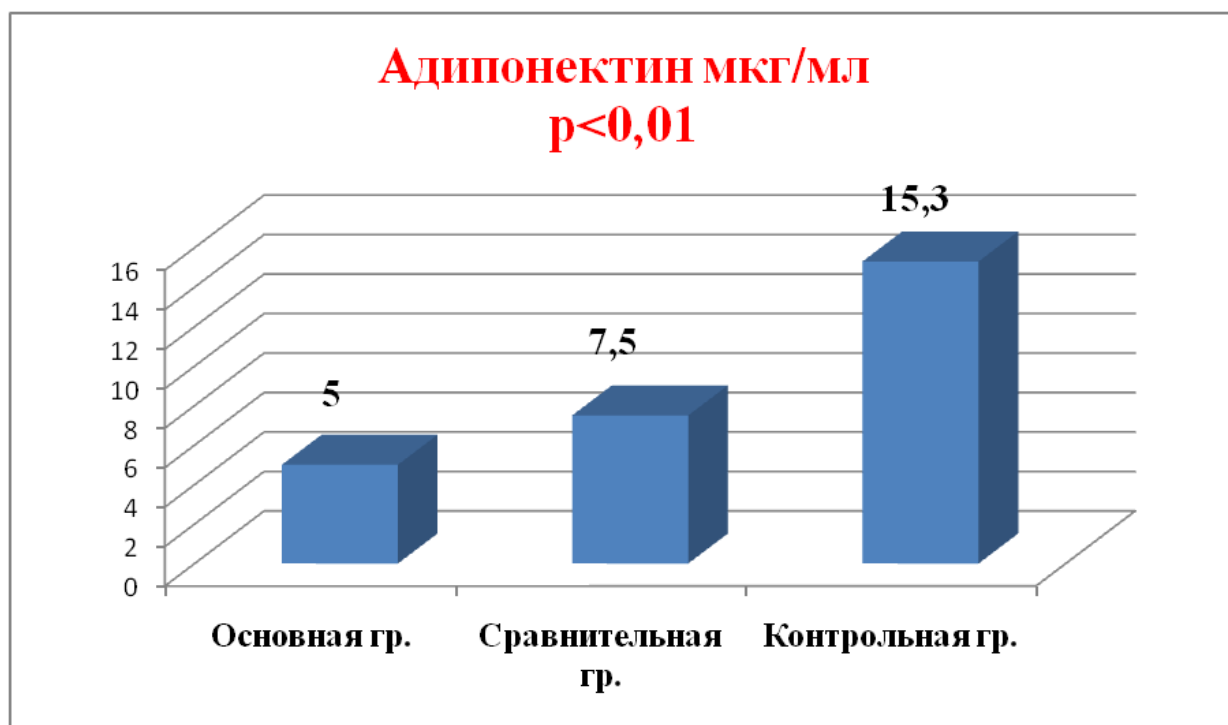


Рисунок 1. Усредненные параметры уровня адипонектина сыворотки крови у исследуемых групп детей.

Высокочувствительный С-реактивный белок (CRP-hs) - гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Исследования последних лет показали, что при ожирении, жировая ткань находится в состоянии так называемого асептического воспаления [31]. Ученые выяснили, что чем больше масса висцеральной жировой ткани, тем выше уровень системной воспалительной реакции в организме. В эксперименте на грызунах было четко показано, что быстрый темп набора жировой массы у крыс с нормальным исходным весом приводил к значительному повышению уровня С-реактивного белка и других провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухолей альфа). При этом скорость набора веса имела существенное значение в развитии интенсивности воспалительной реакции [16].

В нашем исследовании уровень высокочувствительного С-реактивного белка (CRP-hs) определяли в сыворотке крови с помощью наборов реактивов фирмы Siemens (Германия) на приборе Immulite 2000, Германия. За референтный уровень CRP-hs приняты значения 0-3,0 mg/L.

Проведенный анализ показал, что у детей с ожирением и избыточным весом уровень высокочувствительного С-реактивного белка выше - $4,6 \pm 0,06$ мг/л в группе детей с ожирением и $2,5 \pm 0,04$ мг/л – в группе детей с избыточным весом, чем у детей с нормальным весом - $0,9 \pm 0,45$ мг/л. (рис. 2)

Выявленный более высокий уровень CRP-hs и низкий уровень адипонектина у детей с ожирением и избыточным весом подтверждается во многих исследованиях, в которых доказана связь повышенного уровня CRP-hs и гипoadипонектинемии с повышением кардиоваскулярного риска [32]. В одном популяционном исследовании среди индейцев Пима (Pima Indians), было выявлено, что сахарный диабет 2-го типа развивался с меньшей вероятностью у лиц с высокими показателями адипонектина, в отличие от индивидуумов с его более низкими значениями [29].



Рисунок 2. Усредненные параметры уровня CRP-hs сыворотки крови у детей с ожирением, избыточным и нормальным весом.

Некоторые клинические исследования показали отрицательные корреляционные связи между значениями адипонектина в плазме крови и такими сердечно-сосудистыми заболеваниями как, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, атеросклероз и артериальная гипертензия [17].

Таким образом, гипoadипонектинемия при висцеральном ожирении, возможно, играет ключевую роль в формировании и прогрессировании ассоциированных с ожирением осложнений – сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания.

Чрезмерная кумуляция жира в адипоцитах приводит к дисбалансу воспалительных и провоспалительных цитокинов, что может привести к развитию кардиоваскулярных заболеваний и ухудшать их прогноз [25].

Так, в анализируемых группах детей нами были изучены показатели уровней про- и противовоспалительных интерлейкинов 6 и 10. Особое внимание исследователей к этим цитокинам стало расти с открытием феномена воспаления жировой ткани при ожирении. Интерлейкин 6 (ИЛ-6) - воспалительный цитокин, биологическая роль которого заключается в активации иммунной системы и

индуцировании регенеративных биомеханизмов. ИЛ-6 в гепато-и адипоцитах активизирует высвобождение энергии из липидов и глюкозы путем непосредственного влияния на внутриклеточные ферменты и снижения чувствительности к инсулину. Известно, что ИЛ-6 способен угнетать воспаление за счет подавления продукции провоспалительного цитокина - фактора некроза опухоли α (ФНО α). При ожирении происходит небольшое повышение уровня ИЛ-6 и проникновение макрофагов в жировую ткань, в связи с чем ожирение рассматривается как хронический подострый воспалительный процесс. Отличительной чертой цитокинов, в том числе и ИЛ 6, является их выделение совершенно различными клетками: адипоцитами, клетками поджелудочной железы, кератоцитами, миоцитами, а также иммунокомпетентными клетками, главным образом моноцитами, принимающими участие в воспалительном процессе. ИЛ-6 имеет доминирующее значение в регулировании процессов кроветворения, воспаления и иммунного ответа. Особый интерес вызывает продукция ИЛ-6 жировой тканью, которая является вторым по объему секреции, после иммунной системы, источником данного цитокина. Уровень ИЛ-6 прямо пропорционален массе жировой ткани. Установлено, что жировая ткань продуцирует от 10 до 35% циркулирующего в плазме ИЛ 6. В исследованиях *in vitro* было показано, что висцеральная жировая ткань продуцирует больше ИЛ 6, чем подкожная, а провоспалительные цитокины, равно как и сам ИЛ 6, усиливают синтез последнего. Данный интерлейкин, влияя на захват адипоцитами свободных жирных кислот, снижает выделение липопротеиновой липазы, и повышает синтез триглицеридов, что может привести к развитию гипертриглицеридемии у лиц с ожирением [18].

Интерлейкин 10 (ИЛ-10) – наиболее важный противовоспалительный цитокин, являющийся ингибитором воспаления и цитокинового каскада. ИЛ-10 синтезируется главным образом Т-клетками (Th2) и считается антагонистом ряда других цитокинов. Он подавляет продукцию ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6 активированными моноцитами, а также ингибирует

пролиферативную реакцию Т-клеток на антигены и митогены. ИЛ-10 индуцирует продукцию иммуноглобулинов, стимулирует рост тучных клеток и В-клеточную пролиферацию и секрецию. Кроме того, ИЛ-10 обладает протективным эффектом в отношении эндотелия сосудов, в виду его способности ослаблять действие ангиотензина II, активизированного продуктами оксидативного стресса и восстанавливать синтез оксида азота [19]. Таким образом, ограничение и купирование воспалительной реакции - является основной функцией ИЛ-10 [26].

Сравнительный анализ уровней провоспалительного (ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови установил различия цитокинового профиля у обследованных подростков. Согласно результатам исследования, содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 незначительно повышено у подростков с ожирением и избыточным весом по сравнению с детьми с нормальным весом -табл. 1.

Таблица 1.

Содержание цитокинов в сыворотке крови в анализируемых группах.

Цитокин	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
ИЛ-6 (пг/мл)	3,53±1,16	2,88±0,68	2,37±0,35
ИЛ-10 (пг/мл)	2,08±1,18	2,9±0,13	3,2±0,12

Концентрация ИЛ-6 соответствовала 3,53±1,16 пг/мл у детей с ожирением и 2,88±1,18 пг/мл – у детей с избыточным весом, в то время как у детей с нормальным весом содержание ИЛ-6 было несколько ниже, составляя 2,37±0,35 пг/мл.

Также из таблицы 1 следует, что в группе детей с ожирением и избыточным весом обнаружено более низкое содержание противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с детьми контрольной

группы (соответственно $2,08 \pm 1,18$ пг/мл, $2,9 \pm 0,13$ пг/мл и $3,2 \pm 0,12$ пг/мл).

Однако несмотря на относительно более высокие значения ИЛ-6 и более низкие значения ИЛ-10 у детей с ожирением и избыточным весом, статистически подтвердить полученные различия в исследуемых группах нам не удалось, что скорее всего связано с небольшим числом наблюдений, тем не менее выявленные закономерности, по нашему мнению, представляют клинический интерес.

На наш взгляд, отсутствие значительного повышения уровня ИЛ-6 в сыворотке крови объясняется длительной, но слабой по интенсивности стимуляцией иммунной системы, а более низкое содержание ИЛ-10 в основной и сравнительной группах в сопоставлении с детьми группы контроля, вероятно обуславливают более низкую активность гуморального звена иммунитета, и все это в совокупности способствует развитию хронического подострого воспалительного процесса.

Изучение показателей липидного спектра, выявление его нарушений, особенно в детском и подростковом возрасте имеет большое теоретическое и практическое значение [21]. Обмен липидов является одним из наиболее сложных процессов в человеческом организме. Важность значения липидов объясняется их активным участием в энергетическом и пластическом обменах, процессах переваривания пищи и свертывания крови, поддержании теплоизоляции, в синтезе гормонов и ферментов, а также они являются базисом центральной нервной системы [21]. Гипер- и дислипидемии являются результатом нарушения продукции, транспорта, расщепления липопротеидов и представляют собой биохимические параметры расстройства в обмене липидов и формирования атерогенных процессов. Нарушение липидного спектра характеризуется повышением уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), а также снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). С позиции превентивной кардиологии

дислипидемия рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска формирования ишемической болезни сердца и атеросклероза, так как доказана их причинная взаимосвязь с развитием этих заболеваний [12].

Для изучения липидного обмена проводили забор венозной крови натощак в утренние часы, которые определяли в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Minray BS-200» (Китай) с использованием коммерческих наборов «Human» (Германия). Нами были оценены показатели общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и низкой плотности сыворотки крови, а также оценен коэффициент атерогенности (КА), который определяли по формуле: $КА = (ОХС - ЛВП) / ЛВП$ (норма 2,3 усл.ед) у обследуемых детей. Результаты исследования липидного спектра в анализируемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Состояние липидограммы сыворотки крови у подростков с ожирением, избыточным и нормальным весом (M±m)

Параметры	Основная группа n=40	Группа сравнения n=20	Контрольная группа n=30	P1-P2-P3
Холестерин, ммоль/л	4,95±0,86	4,5±0,85	4,02±1,08	
Триглицериды, ммоль/л	2,05±0,17	1,82±0,44	0,92±0,48	<0,05
ЛПВП	0,98±0,02	1,10±0,06	1,21±0,08	<0,010
ЛПНП	3,22±0,17	2,9±0,53	2,39±0,32	<0,05
КА	3,30±0,20	2,6±0,32	2,40±0,36	<0,05

Примечание: P1-P2-P3 достоверность различий между значениями показателей в исследуемых группах детей

Установлено, что достоверных отличий в концентрации общего холестерина среди обследуемых детей не выявлено. Однако у детей с избыточным весом и ожирением были выявлены изменения в содержании холестерина в составе липопротеидов. У детей с избыточным весом (группа сравнения) средние показатели липопротеидов сыворотки крови были в пределах оптимальных значений, но уровни ЛПВП были ниже, а ЛПНП- выше, по отношению к контрольным показателям. Необходимо отметить снижение содержания ЛПВП до $0,98 \pm 0,02$ у детей с ожирением ($p < 0,010$). Известно, что низкий уровень ЛПВП ассоциирован с высоким риском развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, что связано, с нарушениями их продукции из хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности в кишечнике [10]. Неблагоприятным изменением в составе липидов сыворотки крови у детей с ожирением явилась тенденция к увеличению фракции липопротеидов низкой плотности, которая богата холестерином и триглицеридам и представляет собой наиболее атерогенный класс липопротеидов (рис.3).

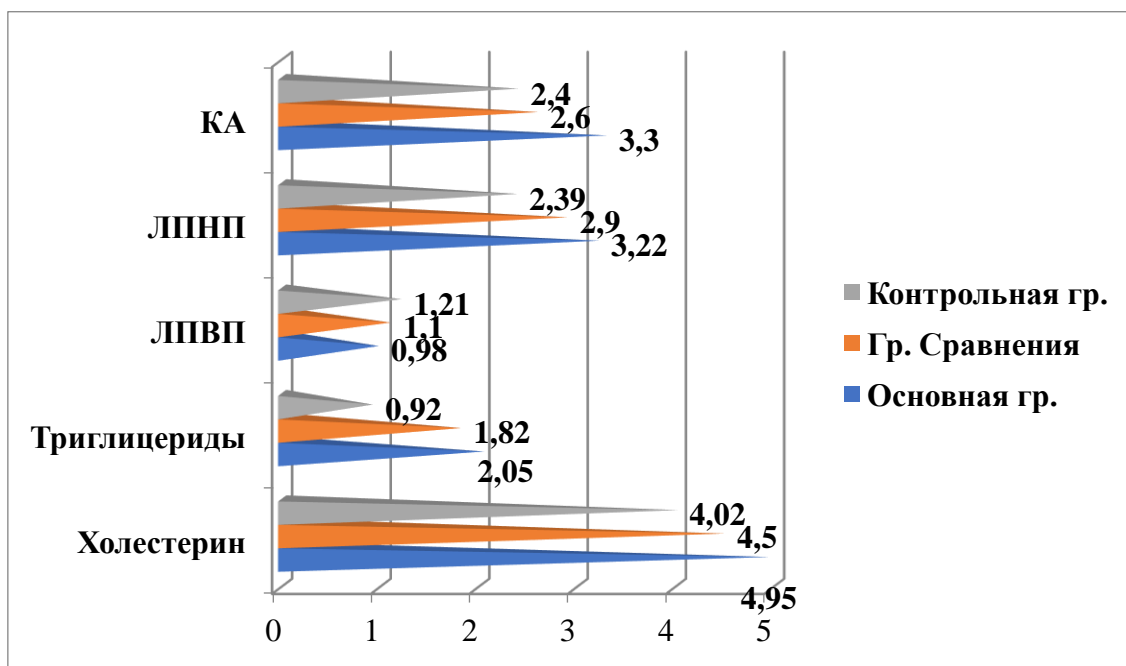


Рисунок 3. Состояние липидограммы сыворотки крови у детей с ожирением, избыточным и нормальным весом.

Такое состояние липидного спектра у подростков с ожирением на фоне снижения уровня ЛПВП и повышения значений ЛПНП привело к достоверному увеличению коэффициента атерогенности до $3,30 \pm 0,20$ против $2,40 \pm 0,36$ у детей в группе контроля ($p < 0,05$).

Для оценки структурного состояния миокарда, идентификации и измерения толщины эпикардального жира (ТЭЖ) был проведен сравнительный анализ морфометрических и гемодинамических параметров по данным ЭХОКГ с токовыми группы контроля, имеющие нормальный вес ($n=30$), а также с их перцентильными значениями здоровых детей и подростков в зависимости от площади поверхности тела (по данным С.Воробьева и соавт., 2015) [3]. Проводили стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование в В- и М-режимах. Идентификацию и оценку толщины эпикардального жира проводили в В-режиме из левого парастернального доступа по длинной и короткой оси левого желудочка. Эпикардальный жир визуализировался как гипоэхогенное пространство, имеющее зернистую структуру, располагающееся между свободной стенкой правого желудочка и висцеральным листком перикарда. Измерение проводилось строго под прямым углом к свободной стенке правого желудочка и по линии максимально перпендикулярной фиброзному кольцу аорты (анатомический ориентир) в конце систолы в трех сердечных циклах и выводилось среднее значение. Результаты эхометрических показателей сердца у обследованных групп детей представлены в таблице 3.

Установлено, что у детей с ожирением и избыточным весом средние параметры ЭХОКГ были в пределах оптимальных значений, однако по отношению к контрольным показателям, ультразвуковые параметры сердца были выше. В частности, увеличение на 33% толщины ЛЖ - $0,95 \pm 0,2$ см в основной группе, против $0,71 \pm 0,05$ см в группе контроля, что возможно свидетельствует об увеличении или/и расширении полостей сердца за счет перегрузки объемом (более высокие показатели КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ и КДО ЛЖ).

Таблица 3.

Сравнительный анализ средних параметров ЭХОКГ подростков с ожирением, избыточным и нормальным весом

Параметры	Основная группа n=40	Группа сравнения n=20	Группа контроля n=30
ЛП, см	3,08±0,5	3,02±0,3	2,07±0,9
КСР ЛЖ, см	2,95 ±0,4	2,79±0,2	2,5±0,4
КДР ЛЖ, см	4,76±0,7	4,52±0,5	4,0±0,7
КСО ЛЖ, мл	44,6±6,1	32,5±4,5	29,9±4,2
КДО ЛЖ, мл	125±4,2	104,6±5,5	90,9±7,1
ТЗСЛЖ, см	0,95±0,2	0,9±0,5	0,71±0,05
МЖП, см	1,0±0,8	0,88±0,1	0,8±0,1
ПЖ, см	2,0±0,4	1,74±0,3	1,45±0,2
УО, мл	80,4±0,6	72,1±6,0	61,9±5,6
ФВ, %	70,1±2,2	69,8±4,1	66,0±4,9
ММЛЖ, г	116±7,3	84,0±8,7	94,9±8,3
ИММЛЖ, г/м ²	50,6±6,2	42,4±4,2	31,7±3,2
ТЭЖ	2 ±0,33 мм	-	-

ЛП- левое предсердие

КСР ЛЖ- конечный систолический размер левого желудочка

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

КСО ЛЖ - конечный систолический объем левого желудочка

КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ПЖ – правый желудочек

УО –ударный объем

ФВ- фракция выброса

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ТЭЖ – толщина эпикардального жира

Также, у подростков с ожирением найдены дополнительные признаки расширения камер сердца в виде увеличения диаметра ЛП ($3,08 \pm 0,5$ см) и ПЖ ($2,76 \pm 0,4$ см) в сравнении с показателями группы контроля $2,07 \pm 0,9$ см и $1,45 \pm 0,2$ см соответственно. Вероятно, на данном этапе структурно-геометрической перестройки миокарда, увеличение (расширение) ЛП и ПЖ представляют собой процессы не истинной дилатации, а элемент первичной адаптации (компенсаторную реакцию) сердечной мышцы, и/или эти изменения свидетельствуют о начальных (функциональных, потенциально обратимых) признаках диастолической дисфункции в условиях увеличения объема циркулирующей крови, сопровождающего ожирение.

В группе сравнения почти все перечисленные показатели оказались выше значений эхокардиографических показателей подростков с нормальным весом.

Доказано, что именно висцеральное жиросотложение является патогенетическим плацдармом для формирования обменных расстройств, атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. Для лучшего прогнозирования кардиометаболического риска необходимо проводить прямую оценку висцеральной (эпикардальной) жировой ткани, окружающей сердце. Наиболее доступным методом прямой оценки эпикардальной жировой ткани является эхокардиографическое определение толщины эпикардального жира [15,20]. Эпикардальный жир — это депо висцерального жира вокруг сердца, сосредоточенное между миокардом и висцеральным перикардом. Более того, он является источником биологически активных веществ, оказывающих

воздействие на сердечную мышцу и венечные артерии. Эпикардальный жир и миокард ввиду отсутствия фасции, разделяющей эти структуры, имеют общую систему микроциркуляции и кровоснабжаются ветвями венечных артерий [23]. Эпикардальная жировая ткань продуцирует в коронарный кровоток ряд – адипокинов (адипонектин, интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , висфатин, лептин, ангиотензин и др.), которые по-разному влияют на обменные процессы в миокарде и могут вызывать сопряженные с висцеральным ожирением клиничко-метаболические и сердечно-сосудистые осложнения [24,27]. В частности, интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли, свободные жирные кислоты, ангиотензин II, продуцируемые жировой тканью из сосудов поступают в стенку артерии, вызывая в ней необратимые изменения, что влечет развитие атеросклероза. Вышеописанные биологически активные субстанции, секретируемые эпикардальным жиром, напрямую воздействуют на сосудистую, иммунную и воспалительную реакции. Избыток эпикардального жира откладывается и по ходу венечных артерий, которые оказываются «закованными» в жировой корсет. В таких условиях все провоспалительные цитокины и адипокины прямо секретируются в венечные артерии, что провоцирует быстрое формирование атеросклероза. В частности, секреция такого медиатора воспаления, как фактор некроза опухоли альфа может привести к усугублению сосудистого воспаления, нестабильности бляшек вследствие апоптоза и патологического разрастания новых сосудов (неоваскуляризация). Кроме того, медиаторы воспаления стимулируют поступление воспалительных клеток в стенки артерий, спазм коронарных сосудов и микроповреждение интимы. Вместе с тем, существует мнение и о положительных влияниях воспалительной реакции, обусловленной избытком эпикардальной жировой ткани, а именно активация ангиогенной реакции и развитие коллатерального кровообращения у пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом [27]. Эпикардальный жир обладает как положительными, так и

отрицательными особенностями, которые в нормальных условиях сбалансированы, однако на сегодняшний день причина дисбаланса между ними остается до конца неизученной. В нормальных физиологических условиях эпикардальный жир служит в качестве равновесной системы, которая поглощает избыточное количество токсических жирных кислот. Повышенная продукция последних может привести к расстройствам образования и проведения импульсов в проводящей системе сердца и предполагать к развитию аритмий [22].

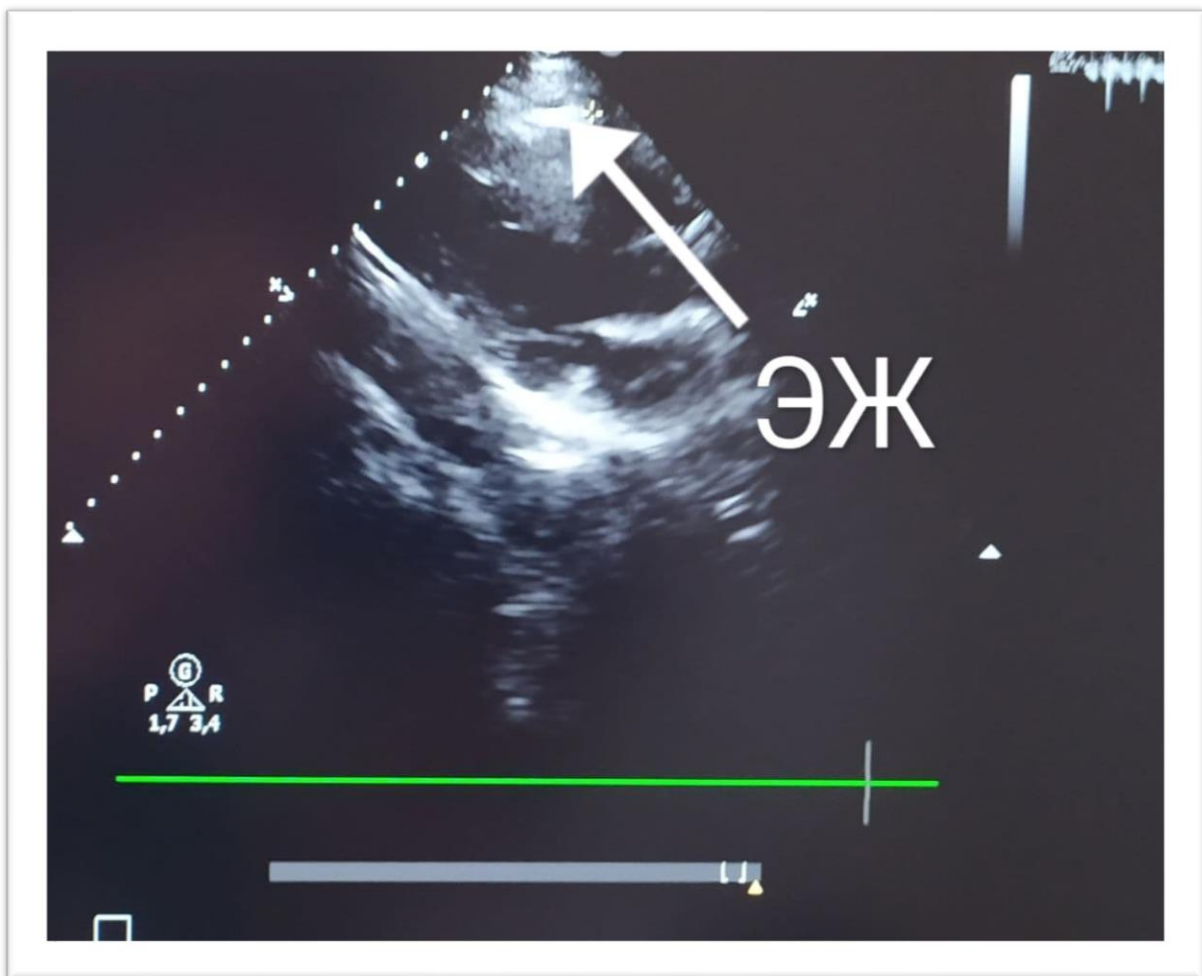


Рис.4. Эхокардиограмма девочки М. 16 лет

Диагноз: Экзогенно-конституциональное ожирение I степени.

В режим: левый парастернальный доступ, длинная ось левого желудочка, визуализируется эпикардальный жир толщиной 3,5 мм.

В нашем исследовании у детей с ожирением при проведении ЭХОКГ по передней стенке ПЖ были задокументированы эпикардиальные жировые отложения толщиной от 2 до 5 мм (в среднем $2 \pm 0,33$ мм). У детей с избыточным и нормальным весом эпикардиальный жир не визуализировался (рис. 4).

Для получения более полной информации об особенностях взаимосвязей между изучаемыми показателями нами проведен корреляционный анализ, который выявил положительную корреляцию концентрации CRP-hs с индексом массы тела ($\gamma=+0,610$ $p<0,01$) и толщиной эпикардиального жира ($\gamma=0,845$ $p<0,001$), и обратную корреляционную взаимосвязь адипонектина с индексом массы тела ($\gamma=-0,546$ $p<0,05$) и толщиной эпикардиального жира ($\gamma=-0,741$; $p<0,001$) рис.5.

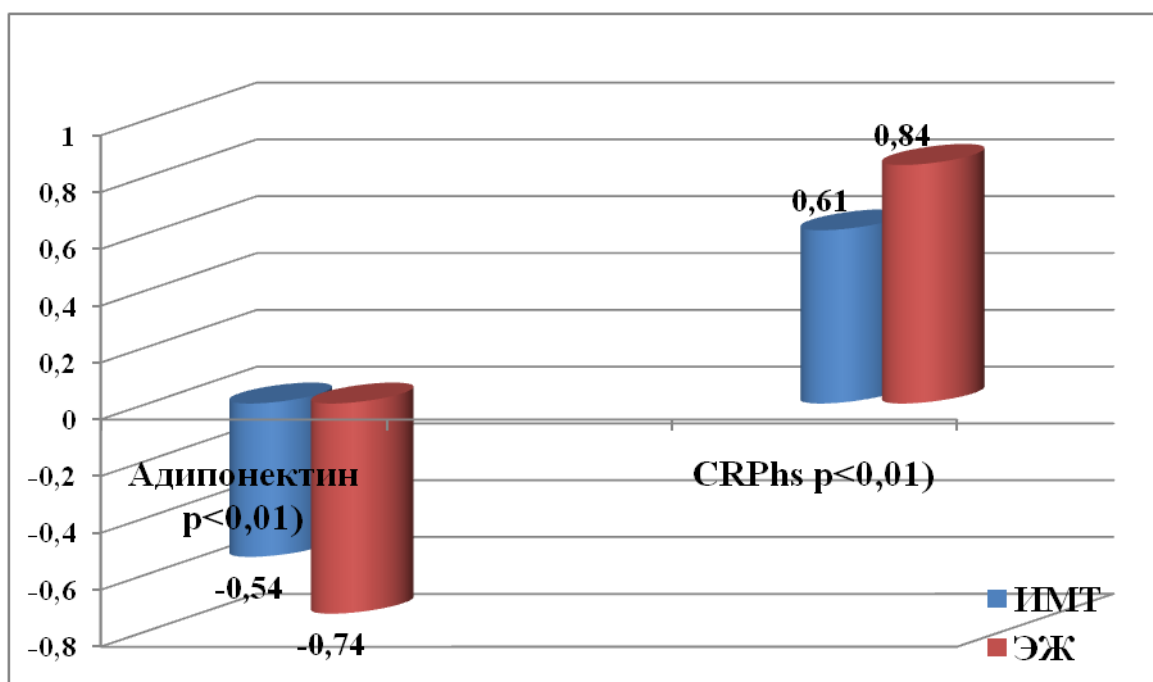


Рис. 5. Корреляционные связи между толщиной ТЭЖ, ИМТ, уровнями CRP-hs и адипонектина.

Характер полученных взаимосвязей позволяет сделать предположение о влиянии степени эпикардиального жирового отложения и активности воспалительного процесса на субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы, что при несвоевременной

коррекции может привести к развитию сердечно-сосудистых катастроф в будущем. Выявленная отрицательная корреляция уровня адипонектина с СРБ и толщиной эпикардиального жира доказывает его противовоспалительные свойства и протективное действие в отношении сердечно-сосудистой системы в целом, что совпадает с литературными данными [4,7,11].

Также положительная корреляция была выявлена между толщиной эпикардиального жира, индексом массы тела ($r=0,65$; $p=0,001$), индексом ОТ/ОБ ($r=0,78$; $p=0,001$), а также показателями липидного обмена: ХС ЛПНП ($r=0,57$; $p=0,001$), ТГ ($r=0,62$; $p=0,001$) и КА ($r=0,6$; $p=0,001$) (рис. 6).

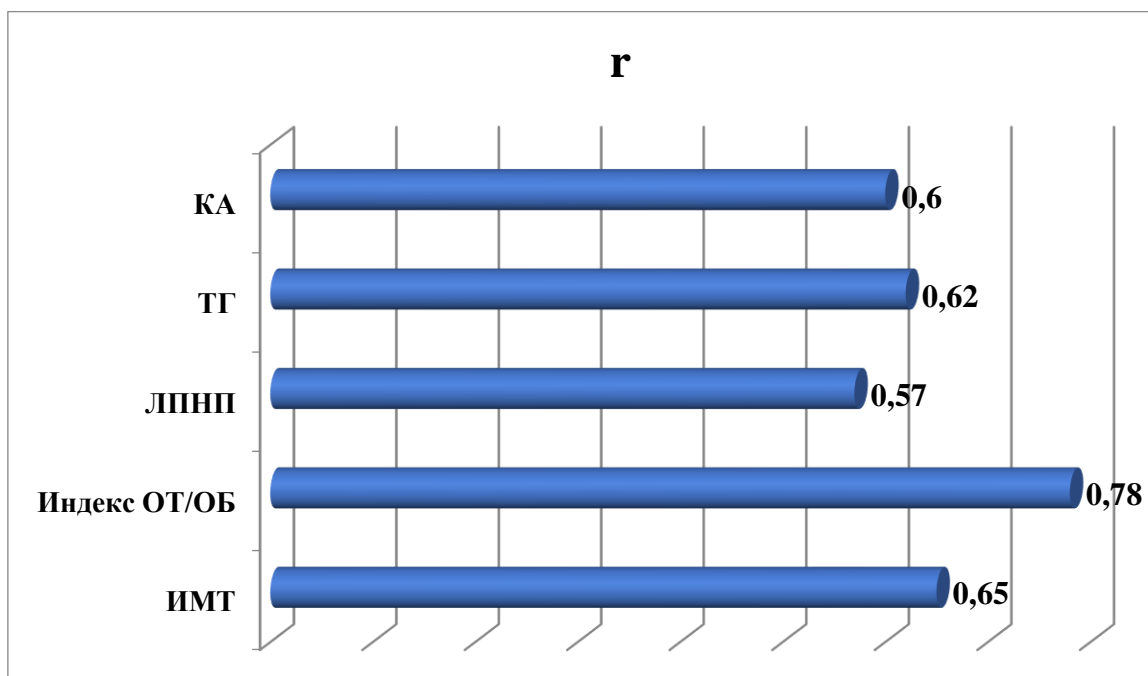


Рис. 6. Корреляционные связи между толщиной ЭКЖ, клиническими и метаболическими показателями.

Так, на основании вышеописанных исследований нами были разработаны критерии риска сердечно-сосудистых нарушений у детей с избыточным весом и экзогенно-конституциональным ожирением, представленные в таблице 4.

Таблица 4.

№	Анализируемые показатели	Риска кардиоваскулярных нарушений нет		Риск кардиоваскулярных нарушений		
		очень низкий риск	низкий риск	средний риск	высокий риск	очень высокий риск
1	Адипонектин, $\mu\text{g/ml}$	>15,4	>12,2	<10,0	4,0	<4,0
2	CRP hs, mg/L	<0,3	0,40-0,48	0,49-0,56	0,57-0,98	>0,99
3	ТГ, mmol/L	<0,76	0,77-0,99	1,0-1,30	1,31-1,46	>1,47
4	ЛНП, mmol/L	<2,69	2,69-2,84	2,85-3,0	3,10-3,34	>3,35
5	ЛВП, mmol/L	>1,27	>1,20	>1,0	<0,9	
6	ТЗСЛЖ мм	8,4	8,6	9,5-10	10,6-11	>11
7	ТМЖП мм	8,4	8,6	9,0-9,5	9,6-10	>10
8	ТЭЖ мм	0	0-1	2-3,5	3,6-4,9	>5

CRP hs- высокочувствительный С-реактивный белок

ТГ - триглицериды

ЛНП - липопротеиды низкой плотности

ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЭЖ – толщина эпикардального жира

Таким образом, для диагностики начальных (доклинических) нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы подросткам с избыточным весом и экзогенно-конституциональным ожирением рекомендуется проводить лабораторное исследование с определением уровня адипонектина, высокочувствительного С-реактивного белка, липидного спектра, а также стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование с идентификацией и измерением толщины эпикардального жира.

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность будет достигнута за счёт значительного сокращения расходов бюджетных средств, выделяемых государством на лечение серьезных осложнений, вызванных ожирением. Средства, которые затрачиваются на лечение вызванных ожирением осложнений (заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 2 типа, нарушения функции печени, которые могут привести к циррозу, заболевания опорно-двигательного аппарата и др.) значительно превышают суммы, которые могут быть использованы на компенсацию основного заболевания, приводящего к этим осложнениям. Недостаточное внимание медицинского персонала и родителей к проблеме детского ожирения приводит к позднему выявлению грозных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые требуют дорогостоящего лечения. Раннее выявление и профилактика кардиоваскулярных нарушений у детей с ожирением приведет к значительной экономии средств бюджета страны в долгосрочном периоде.

Список литературы.

1. Баклаева Т.Б, Василькова Т.Н. Особенности адипоцитокинового профиля у больных ожирением с различным типом депонирования жировой ткани. Медицинская наука и образование Урала.2019;20 (4):11-14.
2. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века. Казанский мед. ж. 2020; 101 (3): 381–388. DOI: 10.17816/KMJ2020-381.
3. Воробьев А. С., Зимина В. Ю. Эхокардиография у детей и взрослых. Руководство для врачей. - СПб. СпецЛит, 2015. ISBN 978-5-299-00557-8.
4. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда //Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):13–19 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-13-19>
5. Корноухова Л.А. Значение предикторов кардиоваскулярных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и различными компонентами метаболического синдрома. Медицинский алфавит. 2017;1(6):51-56.
6. Куликов В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник ВГМУ. 2012;11(2):16-24

7. Куличенко М.П. Клинико-метаболические предикторы формирования артериальной гипертензии у подростков с избытком массы тела и ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень; 2015. — 22 с.
8. Маркова Т.Н., Фомина Д.С., Костенко А.А., Бобрикова Е.Н. Ожирение и бронхиальная астма: два заболевания с общими аспектами патогенеза. Профилактическая медицина. 2020;23(4):126-132.
<https://doi.org/10.17116/profmed202023041126>
9. Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(1):108-117. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-09
10. Обрезан А.Г., Филиппов А.Е., Шункевич Т.Н. Целевые уровни факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и значимость их достижения в клинической практике. Журнал МЕДИЦИНСКИЙ АЛЪЯНС.2020;8(3):87-94.
[doi: 10.36422/23076348-2020-8-3-87-95](https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-3-87-95)
11. Парфенова Н.С., Танянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения //Артериальная гипертензия. — 2013;19(1):84-96.
12. Сергиенко И.В, Аншелес А.А. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты

патогенеза, диагностики и лечения. Монография для врачей. - М.: ООО ПатиСС, 2018; ISBN: 978-5-90363-088-2

13. Трошина М.С., Денисова Д.В. Дислипидемии в детском и подростковом возрасте. Атеросклероз. 2019;15(4):85-90. <https://doi.org/10.15372/АТЕР20190409>

14. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Майорова О.В., Фоминых Ю.А. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2020;(37):29-34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-37-29-34>

15. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2016; 4 (132): 89–96 doi:10.15829/1560-4071-2016-4-89-96.

16. Шварц В.Я. Жировая ткань как эндокринный орган // Проблемы эндокринологии. — 2009;55(1): 38–44.

17. Adiyaman Suleyman C., Ozer Muhammet. The Role of Adiponectin in Maintaining Metabolic Homeostasis. Current Diabetes Reviews. 2020;16(2): 95-103. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399815666190702155733>.

18. Almuraikhy et al. Interleukin-6 induces impairment in human subcutaneous adipogenesis in obesity-associated insulin resistance. Diabetologia 2016; 59: 2406-2416

19. Annayya R. Aroor, Guanghong Jia. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. Am J Physiol Regul

- Integr Comp Physiol. 2018; 314: 387–398.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00235.2016>
20. Bertaso AG, Bertol D, Duncan DD. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(1): 18-28
21. Chih-Wei Ko, Jie Qu, Dennis D. Black. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:169–183.
<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0250-7>
22. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118:1786–1807. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
23. Gruzdeva O, Uchasova E., Dyleva, Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 40. doi: 10.1186/s12933-018-0679-y.
24. Guzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, Antonova LV, Matveeva VG, Uchasova EG, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163:608–611. doi: 10.1007/s10517-017-3860-5.
25. Heather L., Teague Mark A. Unraveling Vascular Inflammation. *JACC (Journal of the American College of Cardiology)*, 2017; 70(11):1403-1412

26. Huiyuan Zhang., Vijay Kuchroo. Epigenetic and transcriptional mechanisms for the regulation of IL-10. *Seminars in Immunology*. 2019;44: 101324 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101324>
27. Kim MN, Kim HL, Park SM, Shin MS, Yu CW, Kim MA, et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary spasm and coronary atherosclerosis in patients with chest pain: analysis of data collated by the KoRean wOmen'S chest pain rEgistry (koROSE) *Heart Vessels*. 2018;33:17–24. doi: 10.1007/s00380-017-1029-9.
28. Li Chen, Haidong Zhu, Shaoyong Su, Gregory Harshfield. High-Mobility Group Box-1 Is Associated with Obesity, Inflammation, and Subclinical Cardiovascular Risk Among Young Adults. A Longitudinal Cohort Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40:2776–2784. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314599>
29. Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L. et al. Adiponectin protects against development of type 2 diabetes in the Pima Indians population // *Lancet*. – 2002; 360(9326):57–58.
30. Matsuzawa Y. Obesity and metabolic syndrome: the contribution of visceral fat and adiponectin // *Diabetes Management*. – 2014; 4(4): 391- 401.
31. Nadia Hamjane, Fatiha Benyahya, Naima Ghailani Nourouti, Mohcine Bennani Mechita, Amina Barakat. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review.

Microvascular Research.2020;131: 104023.

<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104023>.

32. Norikazu Maeda, Tohru Funahashi, Yuji Matsuzawa. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*.2020;292:1-

9<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021>.

33. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis inapolipoprotein E-deficient mice // *Circulation*. – 2002; 106: 2767–2770.

34. Villarreal-Molina M.T., Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects // *Biochimie*. – 2012; 94:2143-2149.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ
НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЭКЗОГЕННО-
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

(методические рекомендации)

Ўзбекистон Матбуот ва ахборот агентлигининг
«FAN ZIYOSI» нашриётига

2021 йил 14 февралда берилган 30819 7041-сонли лицензияси

Нашриёт манзили: Тошкент шаҳри, А. Навоий кўчаси, 30 уй.

Офсет қоғози. Бичими 60x84/16

Times гарнитурасида офсет усули. Шартли босма табағи 1,75

Буюртма № 18. . Адади 100 нусхада

«MUNIS DESIGN GROUP» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.

100000 Тошкент ш., Буз-2 мавзе, 17-А уй.

