

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Устюжанина

Маргарита Александровна

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ: АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА,  
ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХРОНИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
ВОСПАЛЕНИЯ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ  
ТЕХНОЛОГИЙ ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
Ковтун Ольга Петровна

Екатеринбург – 2026

ВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	24
1.1 Эпидемиология и факторы риска ожирения у детей .....	24
1.2 Клинико-патогенетические особенности развития ожирения у детей .....	37
1.3 Современные профилактические и терапевтические стратегии при ожирении у детей .....	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	63
2.1 Материалы исследования.....	63
2.2 Методы исследования и лечения .....	72
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ .....	79
3.1 Факторы риска развития ожирения у детей (эпидемиологические данные).....	79
3.2 Клиническая характеристика детей с ожирением .....	85
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ, ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ.....	106
4.1 Метаболическое воспаление у детей с ожирением: системные и сосудисто-эндотелиальные компоненты .....	106
4.2 Кишечная микробиота, уровни КЦЖК и их связь с воспалением и ГПП-1 .....	115
4.3 Функциональная адаптация организма при ожирении в условиях воспалительного ответа.....	136

4.4 Поведенческие и цифровые характеристики детей с ожирением	144
ГЛАВА 5. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСЕЙ	163
5.1 Патогенетические предикторы воспалительного ответа при ожирении у детей	163
5.2 Фенотипическая кластеризация	165
5.3 Клиническое применение фенотипической кластеризации	177
ГЛАВА 6. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРАТИФИКАЦИИ	185
6.1 Комплексная программа управления массой тела с применением пищевого продукта на основе молозива («Иммунокол ЛП») у детей 6–9 лет	185
6.2. Цифровой мониторинг физической активности и параметров сердечно-сосудистой адаптации у детей с ожирением	192
6.3 Оценка результатов применения агониста рецепторов ГПП-1 (лираглутид) в дополнение к модификации образа жизни у подростков с ожирением	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	209
ВЫВОДЫ	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	238
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	241
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	243
ПРИЛОЖЕНИЕ А	285

## ВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Ожирение у детей и подростков рассматривается профессиональным сообществом как одна из самых острых и тревожных угроз здоровью подрастающего поколения, приобретающая характер глобальной эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения и международных эпидемиологических проектов, за последние десятилетия число детей с избыточной массой тела и ожирением стремительно и неуклонно возрастает во всех регионах мира [148, 290–292]. Если ранее заболевание преимущественно связывалось с подростковым возрастом, то в последние годы его манифестация смещается в сторону дошкольного периода [292]. Подобная динамика отражает пандемический характер проблемы и ее долгосрочные последствия: раннее развитие сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, жировой болезни печени, снижение качества жизни и социальная стигматизация [99, 187].

В Российской Федерации рост распространенности ожирения у детей также подтвержден крупными популяционными и региональными исследованиями [3, 23, 49, 52, 57, 68]. Так, национальные данные свидетельствуют о том, что частота ожирения превышает 9%, а избыточной массы тела — 18% [49]. При этом фиксируются выраженные региональные [69] и гендерные различия: в мегаполисах показатели достигают 20–30%, а у мальчиков ожирение встречается значительно чаще, чем у девочек [43, 52, 147]. За последние два десятилетия в ряде регионов частота ожирения возросла в 2–3 раза, что подтверждает неблагоприятные тенденции [23, 57]. Остается актуальной задача накопления данных, основанных на стандартизованных методиках оценки, что необходимо для объективного сопоставления результатов и выявления общих закономерностей.

Современные представления подчеркивают, что ожирение у детей имеет многофакторную природу, при этом ключевое значение принадлежит

семейным и перинатальным факторам [155, 173, 214]. Семья является основной средой, в которой формируются пищевые привычки, уровень физической активности и общий уклад жизни ребенка. Однако, несмотря на очевидную значимость этого фактора, отечественные исследования лишь частично отражают роль семейного уклада в развитии ожирения у детей, что определяет актуальность его дальнейшего изучения [16, 24, 63].

Важнейшим направлением исследований последних лет стало изучение патогенетических механизмов ожирения у детей. Центральное место среди них занимает хроническое воспаление низкой интенсивности [67]. Установлено, что у детей с ожирением наблюдается стойкое повышение уровней провоспалительных цитокинов, дисбаланс адипокинов, а также признаки активации эндотелия [55, 108, 183, 185, 269]. Эти изменения тесно связаны с развитием инсулинорезистентности, дислипидемии и жировой болезни печени [25, 108, 183]. При этом ведущие механизмы, обеспечивающие поддержание хронического воспаления у детей с ожирением, остаются до конца не определенными.

Имеющиеся данные указывают на возможный вклад кишечной микробиоты в механизмы формирования воспалительного ответа при ожирении. У детей отмечаются нарушения ее состава и снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), прежде всего бутирата, обладающего противовоспалительными свойствами [81, 153, 170, 189, 248]. Эти изменения сопровождаются активацией воспалительных каскадов и эндотоксинемией, а также нарушением гормональной регуляции. Особое значение придается роли глюкагоноподобного пептида-1(ГПП-1) как посредника между состоянием микробиоты и выраженностью воспалительного ответа [109, 122, 266]. Однако данные в педиатрической популяции остаются крайне ограниченными, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Поддержанию воспаления при ожирении способствуют и особенности энергетического обмена. У детей абсолютные энергозатраты выше за счет

массы тела, однако относительная эффективность обмена нередко снижена [35, 36, 191]. Характерным признаком считается ограничение функциональной адаптации организма, что проявляется снижением аэробных резервов и сопряжено с воспалительными изменениями [80, 88, 278, 295]. Наличие ограниченных данных указывает на необходимость уточнения механизмов этой взаимосвязи у детей.

Клиническая картина ожирения у детей включает не только соматические осложнения, но и поведенческие проявления — гиперфагию, повышенную утомляемость, нарушения сна [106, 174]. Все больше данных указывают на их патофизиологическую основу, связанную с нарушением регуляции аппетита, адипокиновым дисбалансом и изменениями микробиоты [90, 174, 235]. Вместе с тем объем объективных данных, подтверждающих эти клинические наблюдения в педиатрической популяции, остается ограниченным.

Терапевтические подходы при ожирении у детей остаются ограниченно эффективными. Основой лечения является модификация образа жизни, эффективность которой подтверждается рядом исследований, однако она обеспечивает лишь кратковременное улучшение и не предупреждает рецидивов [112, 134, 237]. Перспективными считаются нутритивные вмешательства, способные влиять на микробиоту и снижать воспалительный фон, однако их доказательная база в педиатрии остается недостаточной [136, 151, 220]. Наибольшие надежды в фармакотерапии связывают с агонистами рецепторов ГПП-1, эффективность которых у подростков подтверждена [75, 150, 179, 252], вместе с тем, их действие на энергетический обмен и воспаление в детском возрасте до настоящего времени не изучены. Главная трудность заключается в том, что эффективность каждого вмешательства определяется характером патогенетических нарушений, но критерии для выделения групп пациентов, у которых то или иное лечение будет наиболее результативным, пока не сформированы.

Таким образом, на современном этапе уточнение эпидемиологических характеристик ожирения у детей, выявление ведущих семейных и перинатальных факторов риска, расширение знаний о механизмах хронического воспаления с учетом роли микробиоты и ее метаболитов, анализ нарушений энергетического обмена и функциональной адаптации, а также оценка эффективности применяемых терапевтических мер выступают важными предпосылками для разработки более эффективных стратегий лечения. Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

При анализе научной литературы установлено, что проблема ожирения у детей и подростков активно изучается в эпидемиологическом, клиническом и патогенетическом аспектах, при этом накопленные данные в значительной степени носят фрагментарный характер. Несмотря на описанность отдельных факторов риска, биомаркеров и клинических проявлений, до настоящего времени отсутствует их интеграция в единую патогенетическую модель, позволяющую количественно оценивать хроническое метаболическое воспаление, объяснять клиническую гетерогенность заболевания и обосновывать персонализированные подходы к прогнозированию и лечению ожирения у детей.

Эпидемиологические исследования демонстрируют рост распространенности ожирения в детской популяции как в мире, так и в России [23, 43, 49, 68]. Вместе с тем отмечается существенная региональная вариабельность [12, 52, 68]. Это свидетельствует о необходимости стандартизированных популяционных исследований, обеспечивающих сопоставимость данных и корректную интерпретацию эпидемиологических характеристик в детской популяции.

Роль семейных и перинатальных факторов подтверждена крупными когортными исследованиями и метаанализами [172, 173, 214, 259]. Показано,

что индекс массы тела родителей является одним из наиболее сильных предикторов ожирения у детей. В то же время отечественные работы ограничены отдельными наблюдениями и не позволяют в полной мере оценить вклад семейного уклада и социально-экономических условий в развитие ожирения [16, 24, 63]. В то же время остаётся недостаточно определённым, какие характеристики и варианты ранних постнатальных траекторий роста в российских когортах детей обладают наибольшей прогностической значимостью для формирования ожирения.

Хроническое метаболическое воспаление рассматривается как центральное звено патогенеза ожирения [185, 219]. Международные исследования подтверждают связь С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО) с метаболическими нарушениями [159, 161, 233], хотя не определены наиболее информативные маркеры и их сочетания для педиатрической популяции. В отечественных исследованиях показано участие адипокинового звена, в том числе адипонектина, в указанных патогенетических процессах [7, 45, 55], при этом его место в системе взаимосвязей между воспалительными и сосудисто-эндотелиальными изменениями у детей остаётся не до конца определённым.

Кишечная микробиота признана важным модификатором риска ожирения [152, 156, 175]. Выявлены характерные изменения — снижение альфа-разнообразия и численности бутират-продуцентов (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium spp.*), а также рост Enterobacterales [41, 66, 280]. Вместе с тем имеющиеся данные носят преимущественно описательный характер и не позволяют в полной мере оценить функциональные последствия указанных изменений, в частности их вклад в регуляцию воспалительного фона и инкретиновой секреции у детей. Роль метаболитов микробиоты, прежде всего короткоцепочечных жирных кислот, в формировании хронического метаболического воспаления в педиатрической популяции остаётся недостаточно систематизированной [41, 66].

Функциональные характеристики энергетического обмена, включая показатели основного обмена и потребления кислорода, в педиатрической популяции изучены недостаточно системно. Данные указывают на возможность адаптивного снижения энергозатрат при ожирении [33, 191], но его связь с хроническим воспалением и функциональными ограничениями до конца не определена.

Нарушения пищевого поведения и утомляемость описаны как частые проявления у детей с ожирением [117, 231], но биологические механизмы этих симптомов и их связь с воспалительными и микробиотическими маркерами остаются малоизученными.

Современные терапевтические подходы при ожирении у детей включают модификацию образа жизни, диетотерапию, а также фармакотерапию у подростков [8, 13, 54]. Нутритивные вмешательства рассматриваются как перспективное направление, в том числе в контексте их потенциального влияния на метаболические и воспалительные процессы, однако их эффекты и механизмы действия у детей изучены недостаточно. Несмотря на доказанную эффективность лираглутида у подростков [82, 179], отсутствуют данные о его влиянии на энергетический обмен, состав тела и риск метаболической адаптации в педиатрической популяции. В целом отсутствие критериев, позволяющих соотнести выбор терапевтической стратегии с патогенетическими особенностями заболевания, существенно ограничивает возможности персонализации лечения ожирения у детей.

### **Цель исследования**

Представить ассоциированные факторы риска, патогенетические закономерности формирования хронического метаболического воспаления при ожирении у детей и разработать новые персонализированные технологии прогноза и лечения.

### **Задачи исследования**

1. Определить распространенность ожирения и особенности нутритивного статуса детей по данным популяционного анализа, выявить ассоциированные факторы риска, охарактеризовать сроки манифестации заболевания и постнатальные траектории роста.

2. Охарактеризовать клинические проявления ожирения у детей, формирующиеся в виде комплексов нарушений пищевого поведения, сна и снижения функциональной адаптации, и установить их патогенетическую сопряженность с хроническим метаболическим воспалением, используя объективные функциональные и цифровые показатели.

3. Дать структурную и функциональную характеристику кишечной микробиоты и метаболитов, оценить их роль в активации хронического метаболического воспаления и секреции инкретинов у детей с ожирением.

4. Представить новые патогенетические механизмы, разработать интегральный индекс хронического низкоинтенсивного метаболического воспаления и описать фенотипы детей с ожирением на основе совокупности клинических, микробиомных и метаболических показателей.

5. Разработать способ нутритивной коррекции для детей 6-9 лет с различными фенотипами ожирения с помощью специализированного пищевого продукта.

6. Оценить влияние терапии агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутидом) на клинико-метаболические показатели и воспалительный статус подростков с ожирением с учётом исходного патофизиологического профиля, а также разработать способ прогнозирования динамики SDS ИМТ.

### **Научная новизна исследования**

Проведено масштабное популяционное исследование нутритивного статуса детей с применением унифицированных международных критериев SDS ИМТ. Исследование относится к числу первых в России, обеспечивших возможность сопоставления отечественных данных с результатами

международных эпидемиологических проектов. Представлены сроки и характер ранней манифестации ожирения у детей: установлено, что формирование заболевания начинается в дошкольном возрасте и характеризуется особенностями постнатального роста, при этом у детей, рождённых крупными для гестационного возраста, опережение темпов прироста массы тела относительно длины выявляется уже с 12 месяцев жизни. Впервые подтверждена ведущая роль семейных и перинатальных факторов в формировании риска ожирения у детей и показано их сопряжение с ранними постнатальными траекториями роста.

Разработан интегральный индекс хронического метаболического воспаления у детей с ожирением, рассчитанный на основе z-оценок системных, цитокиновых и сосудисто-эндотелиальных маркеров, что позволило перейти от анализа отдельных биомаркеров к количественной оценке целостного воспалительного профиля, объективизировать гетерогенность воспалительных паттернов и использовать данный индекс в качестве ключевого критерия для патогенетической стратификации и фенотипической кластеризации ожирения у детей.

Установлено, что снижение МПК ( $VO_2$ ) у детей с ожирением ассоциировано с уровнем системного воспаления и сохраняет статистическую значимость независимо от показателя мышечно-жирового соотношения, отражающего состав тела ( $\beta = -0,332$ ;  $p = 0,023$ ). Его отрицательная корреляция с уровнем вчСРБ ( $r = -0,374$ ;  $p = 0,002$ ), а также с интегральным индексом воспаления ( $r = -0,367$ ;  $p = 0,021$ ) подтверждает, что аэробная производительность отражает функциональную дезадаптацию в условиях хронического воспаления. Впервые обосновано, что снижение МПК ( $VO_2$ ) у детей с ожирением может рассматриваться как физиологический маркер функциональной дезадаптации, отражающий ограничение адаптационных резервов организма и позволяющий объективизировать клинические проявления, такие как утомляемость и снижение переносимости физической активности.

Показано, что клинические проявления ожирения в детском возрасте носят многокомпонентный характер и включают нарушения пищевого поведения (эмоциональное переедание до 55%;  $p < 0,001$ ), сна (до 30%;  $p < 0,05$ ) и выраженную утомляемость (до 45%;  $p=0,004$ ). Продемонстрирована количественная связь функциональных симптомов с объективными биологическими показателями: утомляемость сопряжена с интегральным индексом воспаления ( $r=0,593$ ;  $p<0,001$ ), уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) ( $r=0,427$ ;  $p<0,01$ ), снижением аэробной производительности ( $r=-0,272$ ;  $p=0,023$ ) и концентрацией масляной кислоты С4 ( $r=-0,284$ ;  $p=0,017$ ).

Сформирована панель объективных биомаркеров, достоверно предсказывающих выраженность клинических жалоб при ожирении. Доказано, что интегральный индекс воспаления ( $AUC=0,854$ ;  $p=0,026$ ) и уровень масляной кислоты (С4) ( $AUC=0,823$ ;  $p=0,042$ ) обладают высокой диагностической значимостью для предсказания выраженной утомляемости, что позволяет использовать их как клиничко-лабораторные индикаторы функциональной дезадаптации.

Получены новые данные для педиатрии в части количественного анализа взаимосвязей между структурой кишечной микробиоты, продукцией короткоцепочечных жирных кислот, регуляцией секреции ГПП-1 и выраженностью системного воспаления у детей с ожирением. Количественно подтверждена ось «микробиота – КЦЖК – ГПП-1 – воспаление». Снижение *Faecalibacterium prausnitzii* ( $r=0,352$ ;  $p=0,015$ ) ассоциировано с дефицитом масляной кислоты (С4), сопровождающимся снижением уровня ГПП-1 ( $p<0,001$ ) и повышением вчСРБ ( $p=0,015$ ). Установлены два патогенетических пути: первый – *F. prausnitzii* → С4 → ГПП-1 → снижение воспаления; второй – *Enterobacterales/E. coli* → ЛПС → воспаление → снижение ГПП-1, определяющие гетерогенность воспалительного ответа у детей с ожирением.

На основе выполненных исследований создан цифровой поведенческий профиль детей с ожирением, включающий суточное число шагов (в среднем

6264), среднюю пройденную дистанцию за день (3006 м) и показатель междневной изменчивости уровня активности.

Установлено, что снижение физической активности у детей с ожирением сопряжено с усилением системного воспаления. Показано, что показатели физической активности, объективизированные с помощью цифрового мониторинга (среднее число шагов и пройденная дистанция), отрицательно коррелируют с уровнем вЧСРБ ( $r_s = -0,385$ ;  $p = 0,007$ ) и интегральным индексом воспаления ( $r_s = -0,385$ ;  $p = 0,029$ ). Впервые продемонстрировано, что снижение физической активности является независимым предиктором повышения уровня вЧСРБ, сохраняющим статистическую значимость даже при учёте степени ожирения, стандартизированной по возрасту и полу ( $\beta = -0,369$ ;  $p = 0,007$  при контроле SDS ИМТ). Эти данные подтверждают, что двигательная недостаточность выступает самостоятельным фактором поддержания хронического метаболического воспаления, а цифровые показатели активности могут рассматриваться как объективный инструмент мониторинга воспалительного статуса у детей с ожирением.

Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что метаболическое воспаление при ожирении у детей носит гетерогенный характер. На основании совокупности биомаркеров и клинико-функциональных показателей впервые выделены три фенотипа: микробиом-ассоциированный, поведенчески-опосредованный и адипозо-доминантный. Между ними выявлены достоверные различия по интегральному индексу воспаления ( $\chi^2=12,676$ ;  $p=0,002$ ) при отсутствии различий по SDS ИМТ ( $p=0,281$ ), что подтверждает патогенетическую, а не антропометрическую основу стратификации.

Впервые установлено, что эффективность различных терапевтических стратегий при ожирении у детей носит фенотип-специфический характер и определяется исходным воспалительным профилем. Доказано, что нутритивная коррекция оказывает противовоспалительное действие преимущественно при микробиом-ассоциированном фенотипе; цифровой

мониторинг позволяет выявить различия механизмов ответа у поведенчески-опосредованного и адипозо-доминантного фенотипов; фармакотерапия агонистом рецепторов ГПП-1 у подростков обеспечивает выраженное уменьшение жировой массы при сохранении мышечной ткани и ослаблении метаболической адаптации. Исходный уровень высокочувствительного С-реактивного белка определён в качестве независимого предиктора терапевтического ответа.

Разработаны и зарегистрированы новые инструменты персонализации терапии ожирения у детей. Создан программный комплекс для ЭВМ «Будь здоров» (свидетельство о гос. регистрации № 2024688003 от 22.11.2024), интегрирующий клинические, лабораторные и цифровые показатели. Зарегистрированы базы данных «Клинико-лабораторные показатели детей 6–9 лет с ожирением» (№ 2024626097 от 17.12.2024) и «Микробиота толстого кишечника детей с ожирением 6–9 лет» (№ 2024626096 от 17.12.2024). Получен патент РФ № 2845236 (15.08.2025) на способ прогнозирования динамики SDS ИМТ у подростков при терапии лираглутидом и патент РФ № 2851604 «Способ нормализации показателей метаболического воспаления у детей с ожирением 6–9 лет», зарегистрирован 25.11.2025. Для практической трансляции результатов создан интеллектуальный цифровой ассистент @PedObesityBot, реализованный на отечественной платформе искусственного интеллекта (ИИ) GigaChat. Он позволяет рассчитать вероятностную принадлежность ребенка к фенотипу ожирения: в клиническом режиме — на основании доступных показателей (уровень вчСРБ, SDS ИМТ, жировая масса по данным биоимпедансного анализа, количество шагов в сутки), в исследовательском режиме — с использованием расширенного набора параметров (вчСРБ, МПК ( $VO_2$ ), уровень ГПП-1 и цифровые характеристики физической активности). Разработка обеспечивает возможность персонализированной стратификации пациентов и формирование индивидуальных клинических рекомендаций.

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Данные популяционного анализа распространенности ожирения и факторов риска у детей могут использоваться при разработке региональных и федеральных программ по сдерживанию роста заболеваемости, планированию профилактических мероприятий в школьной и семейной медицине, а также для создания системы эпидемиологического надзора за нутритивным статусом в детской популяции.

Полученные результаты исследования расширяют теоретические представления о развитии метаболического воспаления при ожирении в детском возрасте. Дана количественная характеристика патогенетическим взаимосвязям между структурой кишечной микробиоты, продукцией короткоцепочечных жирных кислот, уровнем глюкагоноподобного пептида-1 и выраженностью хронического метаболического воспаления, что позволило уточнить ключевую роль кишечного звена в формировании системного воспалительного ответа. Разработанный интегральный индекс воспаления и фенотипическое разделение детей по преобладающим патогенетическим механизмам дополняют современные представления, позволяющие рассматривать ожирение как многокомпонентное состояние, включающее микробиотические, обменные, адипокиновые и поведенческие механизмы формирования.

Практическая значимость работы заключается в создании новых инструментов объективной оценки и персонализации терапии ожирения у детей. Предложен интегральный индекс воспаления, обладающий диагностической информативностью и позволяющий количественно оценивать выраженность хронического воспаления. Сформирована панель биомаркеров, предсказывающих выраженные клинические жалобы (в первую очередь утомляемость), что обеспечивает возможность их применения для стратификации риска функциональной дезадаптации. Впервые продемонстрирована значимость цифрового поведенческого профиля (шаги, дистанция, изменчивость активности) как объективного индикатора

системного воспаления и инструмента динамического мониторинга. Доказано, что результативность нутритивной коррекции, цифрового мониторинга и фармакотерапии агонистами рецепторов ГПП-1 у детей с ожирением зависит от фенотипа и патофизиологического профиля заболевания, что позволяет перейти от унифицированных схем к персонализированным стратегиям терапии.

Организация специализированного Центра детского ожирения на базе ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» г. Екатеринбурга является основой для комплексного ведения пациентов и внедрения персонализированных подходов в клиническую практику. Дополнительно практическая значимость работы подтверждается созданием и регистрацией новых средств персонализации лечения (программа ЭВМ «Будь здоров», базы данных, патенты, цифровой ИИ ассистент @PedObesityBot). Полученные данные могут применяться педиатрами, детскими эндокринологами, гастроэнтерологами, кардиологами и специалистами по ЛФК для раннего выявления групп риска, стратификации фенотипов заболевания и выбора индивидуализированной тактики терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ожирение у детей характеризуется ранней манифестацией и формируется преимущественно в дошкольном возрасте, при этом ключевую роль в его развитии играют ассоциированные наследственные, гендерные и перинатальные факторы риска. Нарушение постнатальных траекторий роста выявляется уже в первые годы жизни, что определяет ранний возраст как критический период инициации заболевания.

2. Клинический профиль детей с ожирением характеризуется формированием взаимосвязанных комплексов нарушений пищевого поведения, сна и снижения переносимости физических нагрузок (утомляемость, одышка). Указанные проявления патогенетически сопряжены с низкоинтенсивным хроническим метаболическим воспалением и подтверждаются объективным снижением аэробной производительности

(МПК ( $VO_2$ )) и физической активности по данным цифрового мониторинга. Совокупность этих признаков свидетельствует о формировании системной функциональной дезадаптации организма при ожирении в детском возрасте.

3. У детей с ожирением установлены структурно-функциональные изменения кишечной микробиоты, характеризующиеся перестройкой микробных сообществ без снижения общего таксономического разнообразия, с истощением микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, и увеличением доли липополисахарид-продуцирующих представителей. Эти изменения сопровождаются снижением продукции короткоцепочечных жирных кислот, активацией воспалительного ответа и уменьшением секреции ГПП-1, что отражает существование микробиота-ассоциированных путей формирования хронического метаболического воспаления.

4. Хроническое метаболическое низкоинтенсивное воспаление при ожирении у детей носит гетерогенный характер и формируется в результате взаимодействия нескольких патофизиологических осей (адипокиновый дисбаланс, изменения кишечной микробиоты с уменьшением продукции КЦЖК, снижение секреции ГПП-1, функциональная аэробная дезадаптация). Предложен интегральный индекс хронического метаболического воспаления, позволяющий объективизировать выраженность воспалительного ответа. Использование интегральной оценки совокупности клинических, микробиомных, метаболических показателей позволило выделить три фенотипа ожирения у детей: микробиом-ассоциированный, адипозодоминантный и поведенчески-опосредованный фенотип.

5. Разработан персонализированный способ терапии ожирения у детей и подростков, основанный на фенотипе и выраженности хронического метаболического воспаления. Показано, что нутритивная коррекция ожирения у детей 6–9 лет и терапия агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутидом) у подростков обеспечивают фенотип-зависимое снижение выраженности метаболического воспаления, а исходный уровень вЧСРБ может

использоваться для прогнозирования динамики SDS ИМТ и оценки эффективности терапии лираглутидом у подростков.

### **Методология и методы исследования**

Проведен поиск и анализ современных отечественных и зарубежных источников литературы, посвященных проблеме ожирения у детей, роли хронического метаболического воспаления, микробиоты, энергетического обмена и цифровых технологий наблюдения. На основании обзора сформированы цели и задачи диссертационной работы.

Объектом исследования стали дети с ожирением в возрасте 6–9 лет ( $n=172$ ) и подростки 12–15 лет ( $n=40$ ), а также контрольные группы ( $n=68$  и  $n=86$  соответственно). Дополнительно включена популяционная когорта школьников ( $n=3777$ ), обследованная по унифицированному опроснику и стандартизированным антропометрическим методикам. Общий массив данных составил 34 187 единиц информации, а с учетом цифрового мониторинга — более 1,6 млн записей.

Источниками информации служили анкеты, медицинская документация, результаты биохимических и иммунологических исследований, анализ микробиоты и короткоцепочечных жирных кислот, показатели непрямой калориметрии, биоимпедансного анализа, сфигмографии и цифрового мониторинга физической активности.

Использованы библиографический, аналитический, клинический, лабораторно-инструментальный и статистический методы. Для обработки результатов применялись методы математической статистики и многомерного анализа: описательная статистика, проверка статистических гипотез, корреляционный анализ, регрессионное моделирование, ROC-анализ, кластеризация и методы машинного обучения при анализе микробиоты.

## **Степень достоверности результатов исследования**

Степень достоверности результатов исследования обеспечена анализом репрезентативного объема популяционной когорты ( $n=3777$ ) и клинических выборок детей с ожирением и контролем ( $n=366$ ), использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и цифровых методов исследования, соответствующих цели и задачам работы. Проведена регистрация анамнестических, антропометрических, биохимических, иммунологических и микробиотических данных, а также показателей энергетического обмена и цифрового мониторинга физической активности. Для систематизации информации применялись унифицированные анкеты, специально разработанные карты наблюдения и сведения из первичной медицинской документации. Статистическая обработка проводилась с использованием современных методов — описательной статистики, параметрических и непараметрических критериев сравнения, корреляционного анализа, кластеризации фенотипов, логистической регрессии и ROC-анализа, что обеспечило высокую степень надежности и воспроизводимости полученных результатов.

## **Апробация работы**

Основные результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались и получили широкое обсуждение на ведущих отечественных и международных научных форумах.

Всероссийский уровень представлен выступлениями на XVIII Всероссийском конгрессе «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России» (Москва, 2023); Российских диагностических саммитах (Москва, 2023, 2024); V Съезде детских врачей Московской области «Педиатрия как искусство» (Москва, 2024); XXI Конференции детских эндокринологов с международным участием «Детская эндокринология XXI века: достижения и перспективы» (Санкт-Петербург, 2025); XXIV, XXV, XXVI и XXVII Конгрессах педиатров России «Актуальные

проблемы педиатрии» (Москва, 2022–2026), а также на научно-тематической конференции «Кишечный микробиом: профилактика нарушений и пути коррекции» (ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, 2024), проведенной в рамках празднования 300-летия Российской академии наук.

Работа представлена на XIX Международном конгрессе диетологов и нутрициологов «Оптимальное питание — основа продолжительной и активной жизни», посвящённом 95-летию ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, 2025), на III Форуме медицинских микробиологов УрФО «Медицинская микробиология в УрФО: вчера, сегодня, завтра. Регионы» (Екатеринбург, 2025), а также на II и III Международных конгрессах «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка» (Москва, 2024; Москва, 2025). Отдельное внимание проблеме детского ожирения уделено на Всероссийской конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Иркутск, 2024) и Всероссийской научно-практической конференции «Лучшие российские региональные практики в области питания: перенимая опыт» (Томск, 2025).

Международное признание подтверждено докладом на XI Европейском конгрессе педиатров (Анталья, Турция, 2024), отмеченным в номинации *Best Oral Presentation*; участием в *Advanced Pediatric Course on Endocrinology, Genetics, and Metabolism* (Пекин, КНР, Столичный медицинский университет, Пекинский детский госпиталь, 2025) и выступлением на Российско-Китайской Научной Конференции (в рамках юбилейных мероприятий Российско-Китайской Ассоциации Медицинских Университетов) (Гуанчжоу, КНР, 2024). Таким образом, материалы диссертации апробированы на крупнейших экспертных площадках, что подтверждает их высокую научную и практическую значимость и обеспечивает интеграцию результатов в современное пространство педиатрии, детской эндокринологии, диетологии и смежных дисциплин.

## Публикации

Всего опубликовано 35 научных работ, в том числе по теме диссертации — 28, из них 18 — в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, включая 12 публикаций в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и/или Web of Science.

Получены и зарегистрированы результаты интеллектуальной деятельности:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Будь здоров» для оценки эффективности лечения детей с ожирением на основании индивидуальных показателей (№ 2024688003 от 22.11.2024).

2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Клинико-лабораторные показатели детей 6–9 лет с ожирением» (№ 2024626097 от 17.12.2024).

3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Микробиота толстого кишечника детей с ожирением 6–9 лет» (№ 2024626096 от 17.12.2024).

4. Патент РФ № 2845236 от 15.08.2025 «Способ прогнозирования изменения коэффициента стандартного отклонения индекса массы тела у подростков с ожирением за 24 недели лечения при использовании лираглутида».

5. Патент РФ № 2851604 от 25.11.2025. «Способ нормализации показателей метаболического воспаления у детей с ожирением 6–9 лет».

## Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность Центра детского ожирения, организованного на базе ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» г. Екатеринбурга. Разработанные алгоритмы диагностики, стратификации фенотипов и персонализированного ведения

используются в работе педиатров, детских эндокринологов, гастроэнтерологов и специалистов по лечебной физкультуре для комплексного сопровождения детей с ожирением.

В практическое здравоохранение внедрены разработанные цифровые решения: программа для ЭВМ «Будь здоров» (свидетельство о регистрации № 2024688003 от 22.11.2024), позволяющая интегрировать клинические, лабораторные и цифровые показатели в алгоритмы персонализированного ведения, а также цифровой ИИ ассистент @PedObesityBot, реализованный на отечественной платформе GigaChat, обеспечивающий расчет вероятностной принадлежности ребенка к фенотипу ожирения в клиническом и исследовательском режимах. Материалы исследования используются в образовательном процессе на кафедре поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также включены в подготовку дополнительной профессиональной программы повышения квалификации по специальности «Педиатрия» и в программу специалитета 31.05.02 «Педиатрия» — «Механизмы старения: от детства к долголетию».

#### **Личный вклад автора**

Все использованные в диссертации данные получены при непосредственном участии автора. Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, определены методологические подходы. Автор принимал непосредственное участие в наборе материала, включая обработку архивных ресурсов медицинской документации, сбор анамнестических данных, клинические осмотры пациентов, формирование и ведение электронной базы данных. Лично выполнена статистическая обработка, интерпретация и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

В соавторстве разработаны и зарегистрированы результаты интеллектуальной деятельности, включая способы прогнозирования и

коррекции метаболического воспаления, базы данных, программу для ЭВМ и цифрового ассистента. Автор является соавтором научных публикаций, в которых представлены результаты собственных исследований. Подготовка текста диссертации и оформление рукописи выполнены лично автором.

### **Соответствие научной специальности**

Работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия, подтверждая выполнение ключевых направлений, указанных в паспорте:

Направление 1: Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений роста, развития, функционирования детей;

Направление 2: Совершенствование нутритивной поддержки, включая микробиом;

Направление 3: Оптимизация клинико-патогенетических методов диагностики и персонализированного ведения детей с хроническими и метаболическими нарушениями.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 286 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 56 рисунками. Состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 295 источников, из них 70 отечественных и 225 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1. ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Эпидемиология и факторы риска ожирения у детей

Ожирение у детей и подростков является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточная масса тела и ожирение в детском возрасте рассматриваются как ключевые факторы риска преждевременной смертности и развития хронических неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте, включая сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистую патологию [289]. Согласно данным международного исследовательского консорциума по изучению факторов риска неинфекционных заболеваний (NCD Risk Factor Collaboration), в период с 1975 по 2016 гг. число детей и подростков с ожирением увеличилось более чем в 10 раз — с 11 млн до 124 млн, а число лиц с избыточной массой тела превысило 200 млн [290]. Последний анализ этой коллаборации, охватывающий 1990–2022 гг., подтвердил продолжающийся рост показателей во всех регионах мира, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [292].

Глобальные данные подтверждают, что ожирение в детской популяции стало пандемией XXI века, сопоставимой по масштабу с инфекционными эпидемиями прошлого. Согласно результатам Европейской инициативы ВОЗ по мониторингу ожирения у детей (COSI) [239], распространенность ожирения среди детей 6–9 лет значительно варьирует по странам: самые высокие показатели зафиксированы в южноевропейских странах (Греция, Италия, Мальта, Испания — более 4–5%), тогда как в северной и западной Европе (Бельгия, Ирландия, Норвегия, Швеция, а также Латвия и Литва) — ниже 2%. Страны Центральной и Восточной Европы демонстрируют промежуточные значения, обычно в диапазоне 1–4% [232]. Современные

исследования подтверждают, что в ряде стран с высоким уровнем дохода темпы роста избыточного веса среди детей замедлились, однако тяжелые формы ожирения продолжают увеличиваться, особенно в социально уязвимых группах [14]. В последние десятилетия отмечается тенденция к «омоложению» проблемы: ожирение все чаще фиксируется не только у школьников и подростков, но и у детей раннего возраста. По данным метаанализа, включившего результаты исследований до 2023 г., глобальная распространенность ожирения среди детей и подростков составила 8,5%, а избыточного веса — 14,8% [148]. Более того, в группе младше 5 лет доля детей с ожирением увеличилась с 5,4% в 2000 г. до 5,7% в 2022 г. [291], что указывает на постепенное смещение дебюта заболевания в сторону дошкольного возраста.

В Российской Федерации за последние десятилетия также отмечается рост распространенности ожирения среди детей. По данным крупного национального исследования под руководством А.Н. Мартинчика, включавшего более 17 тыс. детей в возрасте 2–18 лет, распространенность избыточного веса составила 18%, а ожирения — 9,1%, при этом показатели были выше у мальчиков и в младших возрастных группах [49]. Схожие результаты были получены в серии скрининговых исследований под руководством академика Л.С. Намазовой-Барановой и соавторов: среди школьников 11 лет частота ожирения у мальчиков достигала 18,6%, тогда как у девочек — 9,2% [43].

Долгосрочные наблюдения свидетельствуют о неуклонном росте распространенности ожирения начиная с 2000-х годов. Так, в Удмуртии было показано, что за период 2005–2016 гг. распространенность ожирения увеличилась более чем в 3 раза — с 5,4 до 16,2 на 1000 обследованных детей [23]. В Свердловской области за 15 лет (2005–2019 гг.) показатель ожирения среди детей вырос в 2–3 раза [3]. Похожие тенденции продемонстрированы в других регионах — от Центральной России до Сибири [115, 294].

Региональные исследования фиксируют значительную вариабельность показателей. В Москве и мегаполисах распространенность избыточного веса и ожирения может достигать 20–30% [147]. Отдельного внимания заслуживают данные российской площадки международной инициативы COSI (Москва), представленные в исследовании под руководством академика В.А. Петерковой: обследование первоклассников выявило высокую распространенность избыточной массы тела и ожирения, сопоставимую с показателями южноевропейских стран, а также подчеркнуло значимость семейных и поведенческих факторов риска [2]. В Бурятии у сельских подростков ожирение выявляется чаще, чем у городских сверстников [52]. В Пермском крае доля школьников с ожирением составила 10,5% у мальчиков и 8,7% у девочек [12]. В Воронежской области за 2012–2021 гг. показатель ожирения у подростков вырос с 3137 до 4924 на 100 тыс., причем у детей младше 14 лет ожирение чаще фиксировалось в сельских районах [68]. В Самаре и других регионах Поволжья также подтверждены высокие уровни [57]. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что распространенность ожирения в России варьирует от 6–8% в одних регионах до 20% и более в крупных городах, что делает необходимым регионально-специфический подход к профилактике.

Практически все отечественные и зарубежные исследования подтверждают более высокую распространенность ожирения среди мальчиков по сравнению с девочками. В возрастном аспекте установлено, что максимальные показатели фиксируются в младшем школьном возрасте (7–13 лет), после чего отмечается тенденция к снижению частоты к старшему подростковому периоду [23, 43]. Следует подчеркнуть, что в Москве и ряде центральных регионов различия по полу выражены особенно четко [147].

Детское ожирение характеризуется не только медицинскими осложнениями, но и существенными социальными последствиями. Результаты российских исследований указывают на достоверную связь между избыточной массой тела и низкой физической активностью, увеличением

времени, проводимого за экраном, а также с изменением структуры питания [6, 116]. Особую роль играет семейный контекст: ожирение у родителей достоверно повышает вероятность развития ожирения у ребенка [48]. Последствия для здоровья включают повышение риска метаболического синдрома, нарушений углеводного обмена, дислипидемии и сердечно-сосудистой патологии в подростковом и взрослом возрасте [222]. Кроме того, ожирение снижает качество жизни детей [94] и приводит к стигматизации и социальным ограничениям [106]. Дополнительный социальный аспект выявлен и в современных исследованиях: интерес к теме ожирения у детей в обществе остается высоким, но доступная в открытых источниках информация нередко недостаточна по качеству, что затрудняет формирование эффективных профилактических стратегий [83].

Таким образом, ожирение у детей и подростков представляет собой глобальную и нарастающую медико-социальную проблему, актуальную и для Российской Федерации. Национальные и региональные исследования демонстрируют рост распространенности ожирения за последние десятилетия, значительные гендерные и территориальные различия, а также тесную связь с социально-экономическими и семейными факторами. Масштабы проблемы требуют комплексного подхода, включающего мониторинг, профилактику и разработку эффективных региональных программ.

Факторы риска ожирения у детей представляют собой сочетание биологических, поведенческих и социальных детерминант, которые во многом определяют реализацию генетической предрасположенности. Их комплексное изучение позволяет выявить механизмы семейного и социального влияния на формирование ожирения и обосновать приоритетные направления профилактики.

Роль семьи в формировании риска ожирения у детей в последние десятилетия подтверждается многочисленными крупными когортными исследованиями и метаанализами. Наиболее значимым предиктором является индекс массы тела родителей. Согласно систематическому обзору J. Lee и

соавт. (2022), наличие ожирения хотя бы у одного родителя повышает вероятность ожирения у ребенка в 2–4 раза; при ожирении у обоих родителей риск возрастает экспоненциально [173]. Аналогичные данные получены в многоцентровых европейских проектах, где показано, что родительский ИМТ имеет более сильное прогностическое значение для детского ожирения, чем перинатальные и поведенческие факторы раннего возраста [123, 214].

Особый интерес представляют исследования, дифференцирующие вклад матери и отца. В большинстве когортных работ отмечается, что материнский и отцовский ИМТ оказывают сопоставимое влияние на риск ожирения у детей [85, 260]. При этом в раннем возрасте ребенка более выражено влияние матери, в подростковом возрасте на первый план выходит отцовский фактор [72, 225]. В ряде когортных исследований установлено, что низкий образовательный уровень родителей и ограниченная вовлеченность отцов в воспитание усиливают вероятность неблагоприятных траекторий массы тела у детей [95]. Анализы семейных когорт показывают, что генетическая предрасположенность действительно играет роль, однако не менее значимыми оказываются факторы среды. Этот вывод подтверждают данные о снижении риска ожирения у детей после бариатрической хирургии у родителей, что подчеркивает ведущую роль семейного уклада, привычек питания и образа жизни [89, 269].

Важное значение имеют социально-экономические условия семьи. Проспективные исследования в Китае показали, что соблюдение родителями принципов здорового образа жизни (регулярная физическая активность, рациональное питание, ограничение экранного времени) связано с существенным снижением риска ожирения у детей [212, 213]. В то же время низкий уровень доходов и образования родителей в Европе и России устойчиво ассоциирован с нездоровым питанием школьников и более высокой распространенностью ожирения [42, 272].

Российские данные подтверждают значимость внутрисемейных взаимодействий. В семьях подростков с ожирением отмечаются

директивность и враждебность со стороны родителей, симбиотическая привязанность к матери или бабушке, а также недостаток эмоционального тепла, что ведет к формированию тревожности и эмоционально обусловленного пищевого поведения [16]. Психологический анализ семей младших школьников с ожирением также выявил дисфункциональные отношения: чрезмерная зависимость от бабушек, дефицит поддержки и отстраненность родителей [63]. Комплексные российские обзоры подчеркивают необходимость интегрированного подхода «семья – школа – общество», ориентированного на коррекцию привычек питания и организацию среды, способствующей формированию здорового образа жизни [54].

Таким образом, передача риска ожирения обусловлена не только наследственностью, но прежде всего семейными факторами: весом родителей, особенностями воспитания, структурой рациона и социально-экономическим положением. Ключевая практическая задача заключается в том, чтобы вовлечение родителей в программы профилактики и лечения ожирения стало обязательным компонентом, поскольку именно модификация семейного уклада и образа жизни позволяет эффективно «разорвать» цикл наследуемости ожирения.

Современные данные убедительно показывают, что перинатальные факторы определяют долгосрочные траектории роста и метаболического статуса ребенка. Наибольшее значение имеют масса тела при рождении, способ родоразрешения и характер вскармливания, которые формируют базу для развития ожирения либо, напротив, снижают его риск. Крупные когортные наблюдения продемонстрировали, что связь массы тела при рождении с последующим риском ожирения имеет U-образный характер. Повышенный риск выявлен как у маловесных для гестационного возраста новорожденных, особенно при быстром компенсаторном росте, так и у детей, рожденных крупными. В датской когорте установлено, что макросомия в сочетании с материнским ожирением почти вдвое повышает риск ожирения у ребенка

[259]. Аналогичные данные получены в Финляндии: большие для гестационного возраста дети чаще сохраняли избыточную массу в дошкольном возрасте [172]. В российском исследовании у школьников с ожирением средняя масса тела при рождении составила 3,5 кг против 3,3 кг в контрольной группе; особенно часто отмечалась макросомия свыше 4 кг, а решающую роль играли избыточные прибавки массы тела во втором полугодии жизни [64].

Не менее активно обсуждается значение оперативного родоразрешения сечения. Механизм связывают с измененной колонизацией кишечной микробиоты: у детей, рожденных оперативным путем, выявляется дефицит бифидо- и лактобактерий, что ассоциировано с более высоким риском ожирения [230]. Однако в канадской когорте после коррективки на материнский ИМТ статистическая значимость ассоциации снижалась [258]. Российские авторы отмечают, что изменения микробиоты у детей после оперативного родоразрешения могут вести к метаболическим и иммунным нарушениям, включая ожирение [15].

Наиболее последовательные данные касаются грудного вскармливания. В европейском многоцентровом проекте показано, что исключительно грудное вскармливание в первые шесть месяцев снижает риск ожирения в школьном возрасте [141]. Сходные результаты получены в испанской выборке, где выявлен дозо-зависимый эффект: каждые дополнительные три месяца грудного вскармливания снижали вероятность ожирения на 13% [130]. В отечественных публикациях подчеркивается, что поддержка грудного вскармливания имеет ключевое значение, особенно у матерей с ожирением, где высокий риск макросомии и оперативного родоразрешения формирует так называемый «порочный репродуктивный круг» [4]. Таким образом, перинатальный период задает критические траектории физического развития ребенка и предопределяет вероятность формирования ожирения, что открывает возможности для ранней профилактики. При этом остается открытым вопрос, в какой мере сочетание массы тела при рождении и

постнатальных прибавок определяет риск ожирения в школьном возрасте, и именно это требует дальнейшего изучения в крупных популяционных когортах.

Современные когортные исследования убедительно показывают, что первые годы жизни являются критическим периодом формирования долгосрочных траекторий физического развития. Наибольшее внимание уделяется ускоренному набору массы тела в младенчестве и феномену раннего повторного «округления» кривой индекса массы тела (раннего адипозного ребаунда), который рассматривается как один из ключевых предикторов ожирения и метаболического синдрома в подростковом и молодом возрасте [91, 166].

В китайской когорте показано, что смещение перцентилей индекса массы тела завершается примерно к одному году, после чего формируется устойчивая траектория, связанная с риском ожирения к школьному возрасту [272]. В европейских исследованиях быстрый набор массы в первые шесть месяцев ассоциировался с повышенной вероятностью ожирения в препубертатном возрасте [176]. Анализ сингапурской когорты GUSTO продемонстрировал, что дети с ускоренным ростом ИМТ уже к шести годам имели более высокие показатели абдоминального жира и инсулинорезистентности [182]. Подобные результаты были получены в южноафриканском исследовании: быстрый набор массы тела до пяти лет предсказывал развитие ожирения и связанных с ним метаболических нарушений в дальнейшем [129]. В канадской когорте показано, что более 70% детей с ускоренной прибавкой веса имели ожирение уже к трем годам и почти 90% — к пяти [181]. Российские авторы также подчеркивают, что неблагоприятные траектории раннего роста формируют основу для ожирения и метаболических нарушений, выделяя в качестве критического периода возраст до трех лет [31]. Таким образом, ранний ускоренный набор веса и смещение траекторий ИМТ в первые 1000 дней жизни следует рассматривать как окно риска для формирования ожирения и связанных с ним нарушений.

Однако остается недостаточно изученным, какие именно варианты ранних траекторий роста в российских когортах имеют наибольшую прогностическую ценность для долгосрочных метаболических исходов, что делает это направление актуальным для будущих исследований.

Роль семейной среды и социально-экономических факторов в формировании риска ожирения у детей подтверждена как международными, так и российскими исследованиями. Уровень образования и дохода родителей рассматриваются как ключевые детерминанты, определяющие доступность ресурсов для поддержания здорового образа жизни. В систематическом обзоре и метаанализе показано, что низкий уровень образования родителей и ограниченные материальные возможности ассоциированы с повышенной вероятностью ожирения у школьников, тогда как более высокий образовательный уровень чаще сопровождается меньшим риском избыточного веса [268]. Однако в российских условиях картина неоднозначна: исследование в Восточной Сибири выявило, что факторами риска выступали работающая мать, среднее специальное образование родителей и «удовлетворительный» доход семьи, тогда как наличие высшего образования не имело связи с ожирением у детей [6].

Не меньшую роль играют семейные привычки питания. Регулярные семейные приемы пищи и соблюдение режима завтрака рассматриваются как защитные факторы против набора лишнего веса [155]. В то же время в отечественных наблюдениях у школьников отмечена липидная модель питания с недостаточным потреблением рыбы, кисломолочных продуктов, овощей и фруктов, что в совокупности способствовало формированию избыточной массы тела [6].

Значимым фактором остаются физическая активность и экранное время. Международные исследования показывают, что дети из семей с низким доходом чаще проводят больше времени за экраном и имеют меньший доступ к инфраструктуре для активного образа [118]. Таким образом, семейный уклад и социально-экономические условия оказывают многоплановое влияние на

риск ожирения, однако полученные в России данные подчеркивают противоречивость роли образования родителей и уровня дохода [10]. В этой связи актуальной задачей остается дальнейшее изучение того, какие именно социальные факторы оказывают наибольшее влияние на формирование ожирения в российской популяции детей и подростков.

Хроническое метаболическое воспаление рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза ожирения у детей. Оно определяется стойким повышением уровней провоспалительных цитокинов и белков (СРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), а также молекул эндотелиальной активации (селектины, сосудистый эндотелиальный фактор роста), при отсутствии признаков острой инфекции. Концепция низкоуровневого метаболического воспаления возникла из представлений о жировой ткани как активном эндокринно-иммунном органе, продуцирующем цитокины, хемокины и адипокины [185].

Уже в дошкольном возрасте выявляется связь между окружностью талии, индексом массы тела и повышением СРБ и ИЛ-6 [219]. У детей с ожирением повышение высокочувствительного СРБ и ИЛ-6 ассоциировано с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией [161]. В крупных когортах показано, что до 67% риска жировой болезни печени опосредуется инсулинорезистентностью и воспалением [270]. Повышенные уровни СРБ, лейкоцитов и цитокинов ассоциируются также с дислипидемией, гиперурикемией и сосудистыми изменениями [162, 183].

Российские исследования подтверждают эти данные. В выборке 211 школьников с ожирением уровень СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  был достоверно выше при метаболически «нездоровом» ожирении и коррелировал с инсулинорезистентностью, жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа [55]. Показано также, что гиперлептинемия и снижение адипонектина усиливают воспалительный фон и связаны с нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией [45]. У подростков с ожирением и бронхиальной астмой регистрировались повышенные уровни ИЛ-6 и IgE, что дополнительно указывает на роль жировой ткани как источника воспалительных медиаторов

[9]. Таким образом, хроническое воспаление выступает центральным механизмом метаболических осложнений при ожирении у детей, вовлекая системные маркеры, эндотелиальные факторы и адипокиновый профиль. Однако остается неясным, какие именно механизмы — избыток висцеральной жировой ткани, активация эндотелия или нарушения микробиоты — в большей степени поддерживают хроническое воспаление у детей с ожирением, что делает необходимым дальнейшее изучение этого процесса в педиатрической популяции.

Современные представления рассматривают жировую ткань не только как депо энергии, но и как активный эндокринный орган, участвующий в регуляции обмена веществ, аппетита, воспаления и чувствительности к инсулину. Жировая ткань секретирует широкий спектр биологически активных веществ — адипокинов, оказывающих как эндокринное, так и паракринное действие на различные органы и ткани [77, 114]. Ключевое значение для детского ожирения имеют три адипокина: лептин, адипонектин и резистин. Лептин подавляет аппетит через гипоталамус и регулирует энергетический обмен, однако при ожирении развивается лептинорезистентность, снижающая эффективность этого механизма. Наряду с этим лептин усиливает провоспалительные сигналы, что связывает его с формированием хронического воспалительного фона [76, 255]. В российских исследованиях также подтверждено, что гиперлептинемия у детей с ожирением ассоциирована с нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией [45].

Адипонектин, напротив, обладает выраженными противовоспалительными и инсулинсенсбилизирующими свойствами. Его снижение при ожирении у детей сопровождается усилением инсулинорезистентности, стеатоза печени и воспаления [79, 246]. В отечественных когортах также показана обратная связь уровня адипонектина с риском метаболического синдрома у подростков [7, 55]. Резистин рассматривается как дополнительный фактор, способствующий развитию

инсулинорезистентности и воспаления. Его концентрации повышаются у детей с ожирением и ассоциированы с ранними нарушениями углеводного обмена [121, 169]. Российские обзоры подчеркивают, что дисбаланс адипокинов — снижение адипонектина и повышение лептина и резистина — является важным звеном патогенеза осложненного ожирения у детей [273]. Особый интерес представляет адипонектин, обладающий противовоспалительными свойствами, однако механизмы его взаимодействия с воспалительным ответом при ожирении у детей до конца не изучены, что делает данное направление перспективным для дальнейших исследований.

Современные исследования показывают, что ожирение у детей сопровождается активацией системного воспалительного ответа, отражающейся в изменении уровней ключевых провоспалительных цитокинов и белков. Уровни СРБ (включая вч-СРБ) у детей с ожирением достоверно выше по сравнению с контрольными группами. Повышение СРБ регистрируется уже в дошкольном возрасте и нарастает пропорционально степени ожирения, что отражает наличие хронического воспалительного фона [128, 234]. В российских исследованиях также показано повышение СРБ у подростков с ожирением в сочетании с дислипидемией и другими компонентами метаболического синдрома [38]. ИЛ-6 (ИЛ-6) рассматривается как один из центральных медиаторов воспаления при ожирении. Его концентрация у детей с избыточной массой тела выше, чем у здоровых сверстников, и ассоциирована с развитием инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени [159, 233]. Аналогичные данные получены в отечественных наблюдениях: у подростков с ожирением выявлено значимое повышение ИЛ-6, связанное с показателями НОМА-IR и биохимическими признаками стеатоза печени [58]. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) также стабильно повышен у детей с ожирением. Международные когорты показали его связь не только с инсулинорезистентностью, но и с нарушением костного обмена, что подтверждает многофакторное влияние хронического воспаления [192, 267]. Российские авторы подчеркивают, что

гиперпродукция ФНО- $\alpha$  сочетается с изменениями адипокинового профиля, формируя неблагоприятный метаболический фон у детей с ожирением [28].

Менее изученным, но не менее важным маркером является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Хотя в педиатрических выборках данные ограничены, у взрослых VEGF ассоциирован с ангиогенезом, эндотелиальной дисфункцией и риском сердечно-сосудистых осложнений. Накопленные результаты позволяют предполагать аналогичные механизмы и у детей, что требует дальнейшего изучения [219, 253]. Ассоциации воспалительных цитокинов с осложнениями ожирения подтверждены во многих когортах. Повышение СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  связано с дислипидемией, инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом и ранними проявлениями жировой болезни печени [99, 208]. В отечественных выборках также выявлены корреляции между уровнями цитокинов и липидными нарушениями у подростков, что подчеркивает универсальность этих механизмов [38, 58]. Таким образом, детское ожирение сопровождается стойким повышением СРБ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , реже изученным VEGF, что отражает хроническое воспаление и тесно связано с развитием метаболических осложнений. Несмотря на накопленные данные, до конца не определено, какие именно цитокины и их сочетания наиболее показательны для характеристики хронического воспалительного фона у детей, что определяет актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Эндотелиальная активация рассматривается как одно из ранних звеньев сосудистых нарушений при ожирении у детей. Ключевую роль в этом процессе играют молекулы адгезии — E- и P-селектины, отражающие воспаление сосудистой стенки. В ряде когортных исследований показано, что уровни растворимого E-селектина у детей с ожирением достоверно выше, чем у здоровых сверстников, и положительно коррелируют с индексом массы тела и диастолическим давлением. В других работах выявлены значимые ассоциации P-селектина с маркерами окислительного стресса и СРБ, а также связь E-селектина с толщиной комплекса интима–медиа сонной артерии, что

указывает на развитие ранней васкулопатии [126, 149, 165]. Российские данные подтверждают эти наблюдения: у подростков с ожирением и артериальной гипертензией выявлено снижение метаболитов оксида азота и учащение альбуминурии, что отражает нарушение баланса вазоактивных факторов и может рассматриваться как признак эндотелиальной дисфункции [65]. Таким образом, повышение селектинов и другие маркеры активации эндотелия указывают на формирование сосудистого воспаления и ранней дисфункции у детей с ожирением. Вместе с тем остается недостаточно ясно, какие именно показатели эндотелиальной активации наиболее информативны именно в педиатрической популяции, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, патогенез ожирения у детей формируется на пересечении нескольких взаимосвязанных механизмов: хронического метаболического воспаления, дисбаланса адипокинов, активации провоспалительных цитокинов и молекул эндотелиальной активации. Эти процессы запускаются и поддерживаются жировой тканью как активным эндокринным органом, вовлекая метаболические, сосудистые и иммунные звенья.

## **1.2 Клинико-патогенетические особенности развития ожирения у детей**

Кишечная микробиота в последние годы рассматривается как одно из ключевых звеньев, влияющих на формирование воспалительного ответа при ожирении у детей. Ее состав определяется рядом ранних факторов — от типа вскармливания до особенностей питания и воздействия антибактериальной терапии [60], — однако именно в школьном возрасте начинают фиксироваться наиболее устойчивые различия между детьми с нормальной массой тела и с ожирением. У здоровых детей микробиота характеризуется высоким уровнем альфа-разнообразия и сбалансированным представлением основных филогрупп — *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. При ожирении отмечается значительное снижение альфа-разнообразия [111, 175], а также достоверные изменения бета-разнообразия, отражающие перестройку микробного

сообщества [152]. Классическим маркером ожирения у детей считается повышение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, подтвержденное в нескольких когортах [100, 153, 156]. При этом снижение *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium spp.* сопровождается ростом *Enterobacterales* и *Lactobacillus spp.*, что ассоциируется с воспалительной активацией и метаболическим дисбалансом [152]. Российские данные согласуются с международными наблюдениями. Так, показано, что формирование микробиоты у детей на грудном вскармливании характеризуется большим разнообразием и преобладанием *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, тогда как при искусственном вскармливании чаще выявляются *Clostridium difficile* и *Enterococcus spp.*, что связано с ускоренным набором массы тела [61]. В обзорах отечественных авторов подчеркивается роль ранних нарушений микробиоты в метаболическом программировании ожирения [26] и значимость продукции КЦЖК как источника энергии и модулятора воспаления [50]. В клиническом исследовании у детей с ожирением установлено снижение выделения бифидобактерий и связь состава микробиоты с метаболическими осложнениями, включая артериальную гипертензию и жировую болезнь печени [41]. Таким образом, микробиота у здоровых детей отличается высоким разнообразием и достаточной представленностью протективных таксонов, тогда как при ожирении наблюдается ее упрощение, снижение числа бутират-продуцентов и рост условно-патогенных микроорганизмов. Однако остается открытым вопрос, являются ли выявленные изменения первичным звеном патогенеза или вторичным следствием уже развившегося ожирения в детском возрасте.

Бутират-продуцирующие бактерии занимают особое место в регуляции воспалительных процессов при ожирении. Ключевыми представителями этой группы у детей являются *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* и *Bifidobacterium spp.*, продуцирующие КЦЖК, главным образом бутират (C4), обладающий барьерозащитными и противовоспалительными свойствами. Согласно данным международных когорт, у детей с ожирением выявляется

достоверное снижение численности *F. prausnitzii* и *A. muciniphila* по сравнению со здоровыми сверстниками. Так, в исследовании с использованием 16S-секвенирования у пациентов после трансплантации печени медианы *Akkermansia* составили 8,75 против 10,25 log<sub>10</sub> копий/г, а *F. prausnitzii* — 9,72 против 10,47 log<sub>10</sub> копий/г [82]. Аналогичные результаты получены у детей с аллергической астмой: уровни *Akkermansia* и *Faecalibacterium* были ниже, чем в контроле, что сопровождалось снижением продукции ИЛ-10 [235]. Экспериментальные данные также подтверждают противовоспалительные эффекты этих таксонов: бутират, вырабатываемый *F. prausnitzii*, модулирует экспрессию генов и подавляет активацию ядерного фактора κВ (NF-κВ) [120]. Важное значение имеют и бифидобактерии, которые в детских популяциях традиционно рассматриваются как индикаторы «здорового» микробиома. Снижение их численности у детей с ожирением подтверждено в клинических выборках разных стран, включая Китай и страны Европы [156]. Более низкие уровни *Bifidobacterium* в раннем возрасте связывают с риском избыточной массы тела в школьные годы [127]. Российские исследования подтверждают эти закономерности. В работе Самойловой Ю.Г. и соавт. (2022) [66] показано, что снижение метаболической активности микробиоты, в том числе за счет дефицита бутират-продуцентов, ассоциировано с нарушением секреции инкретинов и гормонов жировой ткани у детей с ожирением. В исследовании Скворцовой О.В. и соавт. [41] установлено уменьшение выделения бифидобактерий у детей с ожирением и их связь с метаболическими осложнениями, такими как артериальная гипертензия и жировая болезнь печени. Обзор Корниенко Е.А. [20] подчеркивает роль бутирата в индукции иммунологической толерантности и противовоспалительных эффектов у детей. Таким образом, снижение численности *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* и *Bifidobacterium* при ожирении у детей ведет к уменьшению продукции бутирата и нарушению противовоспалительных механизмов, что вносит вклад в поддержание хронического воспаления. Эти данные подчеркивают необходимость анализа

роли бутират-продуцентов в регуляции системного воспаления в педиатрической популяции.

Важным источником системного воспаления при ожирении у детей являются условно-патогенные микроорганизмы, прежде всего представители порядка *Enterobacterales*, продуцирующие липополисахариды (ЛПС). ЛПС, высвобождаясь при разрушении бактериальной стенки, связывается с рецепторами врожденного иммунитета и запускает каскад провоспалительных реакций, включая активацию ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и секрецию цитокинов. Помимо *Enterobacterales*, внимание исследователей привлекают и другие оппортунистические таксоны, например, *Veillonella* spp., обладающие способностью продуцировать эндотоксин и усиливать провоспалительный ответ.

В когортах взрослых пациентов с ожирением продемонстрировано повышение численности *Enterobacterales* и уровня ЛПС, коррелирующее с воспалительными цитокинами и инсулинорезистентностью [177]. Экспериментальные исследования подтверждают, что введение ЛПС, особенно из *E. coli*, стимулирует секрецию ГПП-1 и инсулина через TLR4-зависимые механизмы и сопровождается повышением экспрессии провоспалительных цитокинов [139, 277]. Показано также, что индуцированный ЛПС ИЛ-6 усиливает секрецию ГПП-1, что трактуется как адаптивный ответ  $\beta$ -клеток при инсулинорезистентности [178]. При этом разные типы ЛПС могут оказывать противоположное действие: эндотоксин из *Rhodobacter sphaeroides* не усиливает воспаление и даже улучшает чувствительность к инсулину [196].

Отечественные наблюдения подтверждают значимость эндотоксинемии. Так, у 72,4% детей с ожирением выявлен синдром избыточного бактериального роста, сопровождавшийся повышением концентрации ЛПС в крови (в среднем 1,3–1,7 EU/мл против 0,6 EU/мл у группы контроля), что отражало развитие эндотоксиновой агрессии [30]. В выборке детей с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

уровень ЛПС был еще выше ( $1,7 \pm 0,1$  EU/мл), при этом выявлена корреляция с активностью печеночных трансаминаз, что подтверждает участие эндотоксина в поражении печени [29]. В обзорных работах подчеркивается, что барьерная функция кишечника играет ключевую роль в ограничении транслокации ЛПС и предупреждении системного воспаления; в частности, важное значение имеют секреторный IgA и антимикробные белки, обеспечивающие контроль колонизации условно-патогенной флорой [19]. Таким образом, накопленные данные указывают, что рост доли LPS-продуцирующих таксонов у детей с ожирением тесно связан с эндотоксинемией, активацией воспалительных каскадов и развитием осложнений, включая поражение печени. С учетом того, что ЛПС и *Enterobacteriales* одновременно ассоциированы с секрецией ГПП-1, их анализ в детской популяции представляется важным шагом для уточнения.

КЦЖК — ацетат (C2), пропионат (C3) и бутират (C4) — являются ключевыми метаболитами кишечной микробиоты, оказывающими многостороннее влияние на обмен веществ, иммунную регуляцию и воспалительные процессы [37]. Они образуются при ферментации пищевых волокон анаэробными бактериями и действуют как сигнальные молекулы, связываясь с рецепторами GPR41/43, ингибируя гистондеацетилазы и влияя на эпигенетическую регуляцию генов [248, 249].

С точки зрения метаболизма, ацетат и пропионат участвуют в регуляции липидного и углеводного обмена, стимулируют глюконеогенез в кишечнике и способствуют улучшению чувствительности к инсулину [189]. Бутират играет ведущую роль в энергетическом обеспечении колоноцитов, активирует гены окисления жирных кислот и снижает липогенез, одновременно выступая главным противовоспалительным метаболитом [170]. КЦЖК способствуют дифференцировке Treg-клеток, уменьшают продукцию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, регулируют функцию макрофагов и укрепляют барьерные свойства кишечного эпителия [236]. Данные у детей подтверждают, что при ожирении изменяется профиль КЦЖК. В ряде исследований отмечено повышение фекальных концентраций ацетата и пропионата, но снижение уровня бутирата,

что трактуется как признак нарушенной активности бутират-продуцентов и связанного воспаления [247, 249]. Российские данные согласуются с этими результатами. В исследовании Самойловой Ю.Г. и соавт. (2022) у детей с ожирением зарегистрировано снижение продукции масляной кислоты, сопровождавшееся нарушением секреции инкретинов [66]. В выборках пациентов с метаболическими осложнениями ожирения выявлено уменьшение численности бутират-продуцентов и ассоциации низкого уровня С4 с выраженностью воспалительных изменений [41]. Федотова Г.В. и соавт. (2022) показали у детей с атопическим дерматитом более низкие уровни С4 в кале по сравнению со здоровыми сверстниками (0,148 мг/г против 0,192 мг/г;  $p \approx 0,078$ ), что рассматривалось как отражение активации анаэробной флоры и воспаления [39]. Курдюкова Т.И. и соавт. (2022) при рекуррентных респираторных инфекциях выявили крайне низкое содержание *Faecalibacterium*, *Roseburia* и *Anaerostipes*, сопровождавшееся дефицитом бутирата и повышенной кишечной проницаемостью [22]. Таким образом, КЦЖК рассматриваются как ключевое звено регуляции обмена веществ и иммунного гомеостаза у детей. Особенно важен бутират (С4), дефицит которого при ожирении ассоциирован с нарушением противовоспалительных механизмов и изменением секреции инкретинов. Это подчеркивает необходимость дальнейшего анализа роли С4 в патогенезе воспаления и гормональной регуляции у детей с ожирением, что и легло в основу нашего исследования.

Современные данные показывают, что микробиота регулирует воспаление и обмен веществ не только через состав, но и за счет метаболитов. Бутират стимулирует секрецию ГПП-1 и проявляет противовоспалительный эффект, тогда как ЛПС условно-патогенных бактерий активирует TLR4 и нарушает инкреторную регуляцию. ГПП-1 рассматривается как ключевое звено между микробиотой и воспалением. Однако эти сведения остаются фрагментарными и в основном получены у взрослых, тогда как данные у детей крайне ограничены. Для наглядности основные механизмы оси «микробиота –

КЦЖК – воспаление – ГПП-1», описанные в литературе, суммированы в таблице. Их совокупность подчеркивает высокую значимость дальнейших исследований данного направления именно в педиатрической популяции, где вклад этой оси в патогенез ожирения еще не получил достаточного освещения (таблица 1).

Таблица 1 – Сведения о механизмах оси «микробиота – КЦЖК – воспаление – ГПП-1», описанных в литературе

Путь	Механизм	Эффект	Источники
КЦЖК (бутират)	КЦЖК (бутират, С4) – воздействуют на энтероэндокринные L-клетки через рецепторы FFAR2/3 (GPR41/43), что стимулирует секрецию ГПП-1 и снижает продукцию провоспалительных цитокинов.	↑ ГПП-1; ↓ ИЛ-6, ФНО-α; укрепление барьера	Ducastel et al., 2020 [271]; Zeng et al., 2023 [109]; Самойлова и соавт., 2022 [66]
ЛПС (Enterobacterales)	Активация Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) на иммунных клетках, что запускает провоспалительный каскад и формирование хронического воспаления	↓ ГПП-1; ↑ ИЛ-6, ФНО-α	Bliss & Whiteside, 2018 [90]; Iqbal et al., 2025 [280]; Скворцова и соавт., 2024 [41]
ГПП-1 как медиатор	ГПП-1 как медиатор – действует через ГПП-1R, экспрессируемые на иммунных и эпителиальных клетках; это приводит к снижению ИЛ-6, СРБ и проницаемости кишечного барьера, ограничивая системное воспаление	↓ проницаемости, ↓ воспаления (– 20–40% ИЛ-6)	Wong et al., 2022 [122]; Heiss et al., 2021 [266]

Считается, что одним из факторов, способствующих поддержанию воспаления при ожирении у детей, могут быть изменения основного обмена, проявляющиеся снижением энергозатрат относительно расчетных значений. Для оценки основного обмена у детей применяют метод непрямой калориметрии, позволяющий регистрировать потребление кислорода и

выделение углекислого газа, а также расчетные уравнения, валидированные в педиатрии [190, 241, 245]. Однако у детей с тяжелым ожирением предсказательные уравнения нередко дают существенные ошибки: как завышают, так и занижают фактические величины основного обмена [191, 228]

Абсолютные значения основного обмена у детей с ожирением, как правило, выше, чем у сверстников с нормальной массой тела, что объясняется большей безжировой массой [187]. Вместе с тем процент от расчетного REE может быть снижен, что трактуется как проявление адаптивного снижения энергозатрат. В крупном исследовании 60,6% детей были отнесены к нормометаболикам, 25,5% — к гиперметаболикам, и лишь 13,9% — к гипометаболикам [191]. В то же время данные катамнестического наблюдения свидетельствуют о том, что энергетический обмен у детей с ожирением может демонстрировать разнонаправленную динамику. При этом у большинства детей сохранялась исходная направленность метаболизма с преобладанием жирового окисления и низкой скоростью утилизации углеводов, что отражает индивидуальные особенности энергетической адаптации и не позволяет рассматривать снижение процента от расчётного основного обмена как универсальный механизм при ожирении у детей [11].

Эти данные показывают, что феномен адаптивного термогенеза встречается относительно редко, а большинство детей с ожирением имеют нормальные или повышенные энергозатраты, что подтверждают и другие работы [143, 262]. Прямых данных о связи снижения процента от расчетного основного обмена с выраженностью воспалительных изменений немного. В отечественном исследовании П.Л. Окорокова и соавт. (2022) у подростков с ожирением при повышенной секреции ИЛ-6 выявлено снижение относительного основного обмена, что может указывать на сопряженность энергетических и воспалительных механизмов [33]. В другой работе этой группы установлена высокая распространенность саркопенического ожирения у детей (88,7%), что также может способствовать относительному снижению

энергозатрат [34]. Таким образом, у детей с ожирением основной обмен характеризуется повышенными абсолютными величинами и одновременным снижением процента от расчетного значения, что трактуется как адаптивное ограничение энергозатрат. Однако вопрос о том, в какой мере это снижение действительно способствует поддержанию хронического воспаления, остается открытым и требует дальнейших исследований, особенно в педиатрических когортах.

Хроническое метаболическое воспаление при ожирении у детей может сопровождаться снижением функциональных возможностей организма. Одним из наиболее чувствительных показателей в этом отношении является максимальное потребление кислорода (МПК( $VO_2max$ )), которое отражает работу дыхательной, сердечно-сосудистой и мышечной систем при нагрузке. У детей и подростков с ожирением значения МПК( $O_2$ ), пересчитанные на килограмм массы тела, достоверно ниже, чем у сверстников с нормальной массой:  $44,2 \pm 3,2$  против  $32,0 \pm 4,1$  мл/кг·мин ( $p < 0,001$ ) [278]. При нормировке на безжировую массу различия нивелируются [295], что указывает на ведущую роль состава тела. Важным является то, что МПК( $O_2$ ) отрицательно коррелирует с маркерами воспаления. Установлены достоверные связи с вчСРБ ( $r = -0,341$ ), лептином ( $r = -0,639$ ) и фибриногеном ( $r = -0,520$ ) [97]. Многофакторный анализ показал, что именно лептин и фибриноген являются наилучшими предикторами уровня МПК( $O_2$ ). Снижение этого показателя сопровождается большей утомляемостью и ограниченной переносимостью физической нагрузки [97]. В отечественных работах также отмечена тесная связь между функциональными характеристиками и воспалительным статусом. Так, у подростков с ожирением снижение аэробных резервов ассоциировалось с повышенной секрецией ИЛ-6 и более выраженными нарушениями толерантности к нагрузке (Огороков и соавт., 2022). В других исследованиях этой группы выявлены особенности распределения тощей массы и наличие саркопенического ожирения [27], что также отражается на показателях максимального потребления кислорода и функциональной

адаптации [35, 36]. Таким образом, снижение МПК( $O_2$ ), нормированного на массу тела, рассматривается как характерная особенность детей с ожирением и сопряжено с признаками хронического воспаления и ограничением переносимости нагрузок. Однако механизмы этой взаимосвязи и роль воспалительных цитокинов в ее формировании остаются предметом дальнейших исследований.

Одним из возможных объяснений снижения энергетических и функциональных резервов при ожирении у детей является воздействие воспалительных цитокинов на обменные процессы и митохондриальную функцию. Показано, что ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  стимулируют инфильтрацию жировой ткани макрофагами и повышают уровень системного воспаления [238], что ведет к снижению окислительной способности митохондрий и уменьшению эффективности энергетических процессов [78, 110]. Хроническое воспаление рассматривается как общий механизм нарушения энергетического равновесия, затрагивающий метаболизм углеводов и липидов и усугубляющий инсулинорезистентность [284]. Российские исследования также подтверждают тесную связь воспалительных маркеров с обменными процессами у детей с ожирением. В работе Бурмицкой Ю.В. и соавт.(2023) уровень ИЛ-6 у подростков с ожирением был почти вдвое выше по сравнению с контролем, а при III степени ожирения достигал 0,80 пг/мл [1]. В исследовании Королевой М.А. и соавт. установлено трехкратное повышение адипоцитокинового индекса токсичности. обмена и снижением толерантности к нагрузке [21]. Эти данные согласуются с положением о том, что воспаление напрямую сопряжено с функциональными ограничениями при ожирении у детей. Накопленные данные указывают, что ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и СРБ модулируют энергетический обмен, снижая его эффективность и ограничивая адаптационные возможности организма. Вместе с тем их прямая связь с количественными показателями функциональной адаптации в педиатрической популяции пока недостаточно определена [143], что подчеркивает актуальность дальнейших исследований в этом направлении.

Нарушения пищевого поведения широко распространены среди детей и подростков с ожирением и включают гиперфагию, эмоциональное переедание и ночные эпизоды аппетита. Они связаны не только с психосоциальными трудностями, но и с активацией патофизиологических механизмов. Так, у детей с ожирением выявляется повышение СРБ и ИЛ-6 на фоне эпизодов переедания [117], что отражает хроническое воспаление низкой интенсивности [231]. Ключевую роль могут играть гормоны насыщения. Снижение секреции ГПП-1 сопровождается ослаблением чувства сытости и способствует формированию гиперфагии [261]. Нарушения лептинового сигналинга также связаны с эмоциональным перееданием у подростков [274]. Таким образом, клинические проявления нарушений аппетита отражают не только психологические факторы, но и биологическую дисрегуляцию системы насыщения.

Существенное значение имеет микробиота кишечника. У детей с ожирением описано снижение микробного разнообразия и уменьшение доли *Akkermansia* [62], что ассоциируется с ростом провоспалительных цитокинов [151] и инсулинорезистентностью [152]. В мексиканской когорте увеличение доли *Firmicutes* и *Proteobacteria* сопровождалось маркерами эндотелиальной дисфункции [81]. Подобные результаты получены и в азиатской популяции: у китайских детей дисбиоз сочетался с ожирением и изменением профиля КЦЖК [153]. КЦЖК рассматриваются как посредники между микробиотой и регуляцией аппетита. Снижение продукции бутирата связано с нарушением секреции ГПП-1 [146] и лептина [84]. Это подтверждает, что дисбиоз и изменения КЦЖК могут лежать в основе гиперфагического поведения.

Интервенционные исследования показывают возможность коррекции данных нарушений. Добавление пищевых волокон и пребиотиков [119], в частности инулина, увеличивает разнообразие микробиоты, снижает воспалительные маркеры и улучшает регуляцию аппетита [138]. В тайской когорте подобные вмешательства улучшали метаболический профиль и снижали риск эпизодов переедания [87].

Таким образом, нарушения пищевого поведения у детей с ожирением обусловлены не только психосоциальными факторами, но и комплексом биологических механизмов — дисбиозом, хроническим воспалением и нарушением сигналов насыщения.

Утомляемость — один из наиболее частых симптомов у детей с ожирением, который следует рассматривать не как субъективную жалобу, а как проявление системных патофизиологических процессов [135]. Современные исследования подтверждают ее тесную связь с хроническим воспалением: повышение уровней СРБ [108], ИЛ-6, лептина и других маркеров системного и эндотелиального воспаления [183, 251] ассоциировано с ухудшением переносимости физических нагрузок [160] и субъективными жалобами на усталость [86].

Одним из ключевых механизмов формирования утомляемости является снижение кардиореспираторной выносливости [96] и потребления кислорода [80], подтвержденное как кросс-секционными [145], так и лонгитюдными исследованиями [88]. Эти функциональные ограничения сочетаются с признаками митохондриальной дисфункции — снижением окислительных процессов [14, 46, 97] и что также вносит вклад в формирование хронической утомляемости, ассоциированной с нарушениями энергетического обмена и низкоуровневым воспалением при ожирении у детей [101].

Таким образом, клинические проявления — нарушения пищевого поведения и утомляемость — у детей с ожирением связаны с воспалительными, метаболическими и микробиотическими механизмами. Их значение выходит за рамки субъективных жалоб, поскольку они ограничивают физическую активность, формируют патологические пищевые паттерны и снижают качество жизни. С учетом клинической и патогенетической значимости данных проявлений важной задачей является выявление их биологических коррелятов и определение вклада в прогрессирование ожирения у детей.

Ожирение у детей и подростков сопровождается широким спектром клинических проявлений, которые существенно варьируют даже при сопоставимых значениях SDS ИМТ. Среди соматических осложнений часто выявляются артериальная гипертензия, встречающаяся у 40–89% подростков с тяжёлым ожирением [17, 195, 257], инсулинорезистентность, регистрируемая у 40–60% пациентов и нередко проявляющаяся акантозис нигриканс [140, 194], а также нарушения полового развития: преждевременное половое созревание у девочек, задержка пубертата у мальчиков и риск формирования синдрома поликистозных яичников [167, 216]. К числу характерных соматических симптомов относятся нарушения сна, включая апноэ сна, которое выявляется у 10–30% детей и подростков и ассоциировано с хронической усталостью и когнитивными нарушениями [102, 167]. Важную роль играют и психосоциальные нарушения: риск клинически значимой депрессии у детей с ожирением почти вдвое выше по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела [209], а нарушения пищевого поведения и эмоциональная лабильность нередко усугубляют течение заболевания [206].

Таким образом, клинический спектр ожирения в детском возрасте выходит далеко за пределы избыточной массы тела и отражает сложное взаимодействие сердечно-сосудистых, эндокринных, соматических и психосоциальных факторов, что стало основанием для попыток его стратификации. Одним из первых подходов было введение понятия «метаболически здоровое ожирение» (МЗО), описанного в исследованиях взрослых как состояние повышенного ИМТ при отсутствии инсулинорезистентности, дислипидемии и артериальной гипертензии. В педиатрической практике границы данного состояния остаются неопределёнными [131]. Вместе с тем показано, что даже у детей, формально соответствующих критериям МЗО, нередко выявляется субклиническое воспаление с повышением уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов [293]. Это ставит под сомнение устойчивость такого состояния и

поддерживает точку зрения о его транзитном характере, предшествующем формированию неблагоприятных вариантов течения ожирения [197].

Долгосрочные исследования показывают, что дети с МНО со временем часто переходят в «метаболически нездоровое ожирение» (МНЗО), особенно при сохранении высокой степени ожирения и отсутствии коррекции образа жизни [92]. Исследования подростков показывают, что МЗО связан с более низким риском инсулинорезистентности, но не исключает развитие сердечно-сосудистых осложнений в будущем [93]. Ключевым механизмом, определяющим переход от МЗО к МНЗО, считается активация хронического воспаления и дисбаланс адипокинов [161]. Это подчеркивает ограниченность оценки только по ИМТ, поскольку одинаковые значения индекса массы тела могут сочетаться с разным метаболическим профилем. В отечественной литературе отмечается интерес к поиску дифференцированных подходов к описанию ожирения у детей, включая анализ клинических характеристик. Так, было показано, что среди детей с ожирением доля МНЗО достигает почти 80%, при этом наиболее частыми осложнениями выступают гиперурикемия, инсулинорезистентность и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени [56]. В другом российском исследовании выявлены генетические детерминанты, ассоциированные с вариациями течения ожирения в детском возрасте [211].

Таким образом, концепция МЗО/МНЗО полезна как первый шаг стратификации, однако её диагностическая ценность ограничена: она не учитывает патофизиологические механизмы — воспаление, особенности состава тела и обмена веществ. Именно это стало основанием для перехода к более глубокому изучению клинико-патогенетических особенностей ожирения у детей. Современные подходы включают мультиомные исследования, объединяющие данные метаболомики, протеомики, микробиоты и эпигенетики. Такой анализ позволяет выявлять кластеры детей с различным риском осложнений [203], что принципиально невозможно при использовании только антропометрии [204]. Показано, что мультиомные

модели превосходят отдельные биомаркеры по точности предсказания метаболического статуса и осложнений [201]. Например, интеграция данных микробиоты с метаболомными профилями позволяет выявить биомаркеры, ассоциированные со стеатозом [164] и воспалением у детей с ожирением [198]. Машинное обучение и кластерный анализ используются для выделения скрытых подтипов ожирения, не различимых по ИМТ, но характеризующихся разным риском метаболического синдрома [74, 184]. В когортных исследованиях продемонстрировано, что такие модели предсказывают неблагоприятные исходы точнее традиционных критериев [283].

В педиатрической практике эти методы пока применяются ограниченно, но их потенциал подтвержден систематическими обзорами, где мультиомные профили признаны перспективным инструментом для персонализированной медицины [202]. В РФ мультиомные подходы начали применяться в исследованиях у взрослых [205]. В отечественных исследованиях также предпринимались попытки стратификации ожирения на основе микробиотических характеристик. Так, показано, что состав кишечной микробиоты у пациентов с метаболически здоровым и нездоровым ожирением различается: при МНЗО чаще выявлялось повышение *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* и снижение *Firmicutes* [40].

Однако, классическое разделение на МЗО/МНЗО не отражает всего многообразия клинических проявлений ожирения у детей. В последние годы появляются публикации, указывающие на наличие дополнительных подтипов, однако эти данные носят локальный и разрозненный характер. В ряде исследований описаны группы детей, у которых нарушения кишечной микробиоты сопровождаются снижением продукции КЦЖК, в частности бутирата, и сочетаются с активацией воспалительного ответа [124, 186]. Подобные изменения связывают также с регуляцией инкретинов, включая ГПП-1, что подчеркивает возможную роль кишечного звена в формировании метаболических осложнений. Другие работы указывают на связь поведенческих проявлений (повышенная утомляемость, нарушения сна,

эпизоды переедания) с биомаркерами воспаления и дисбалансом адипокинов. Сообщается, что такие симптомы могут сопровождаться повышением лептина и снижением адипонектина [256], а также признаками системного воспаления [73]. Объективизация этих характеристик у детей пока недостаточна, а единые подходы к их диагностике не разработаны. Также описаны дети с выраженным накоплением висцерального жира и высоким SDS ИМТ, у которых отмечаются более высокие уровни лептина и резистина при одновременном снижении адипонектина, что сочетается с признаками хронического воспаления [233, 273]. Однако степень воспалительной активации в этой группе варьирует, даже при сопоставимой степени ожирения, что указывает на возможное участие дополнительных модифицирующих факторов. В российских исследованиях акцентируется вариабельность клинических характеристик и связанных с ними патофизиологических изменений у детей с ожирением. Так, исследования показывают роль адипокинов в воспалительных механизмах ожирения [273], а клиничко-метаболические наблюдения выявляют значительные различия в составе тела и частоте осложнений у детей с одинаковым ИМТ [56].

Таким образом, ожирение в детском возрасте следует рассматривать не только как избыточное накопление жировой ткани, но и как состояние, сопровождающееся значительным разнообразием клинических проявлений и патогенетических механизмов. Даже при одинаковом ИМТ у разных пациентов отмечаются принципиально различные профили осложнений — от артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и нарушений полового созревания до расстройств сна, хронической усталости и психоэмоциональной дезадаптации. Концепция МЗО/МНЗО отражает лишь первую попытку систематизации, однако её диагностическая ценность ограничена, поскольку она не учитывает воспалительные механизмы, дисбаланс адипокинов, особенности состава тела и роль кишечной микробиоты. Современные мультиомные подходы и клиничко-патогенетический анализ позволяют приблизиться к пониманию истинной гетерогенности детского ожирения, но

полученные данные остаются фрагментарными, во многом основанными на исследованиях во взрослых когортах или небольших выборках. Отсутствие целостной модели клинико-патогенетической стратификации подчёркивает необходимость дальнейших комплексных исследований, направленных на выявление устойчивых закономерностей и формирование персонализированных подходов не только к диагностике и лечению, но и к профилактике ожирения в детской популяции.

### **1.3 Современные профилактические и терапевтические стратегии при ожирении у детей**

Ранние этапы жизни ребёнка рассматриваются как критический период формирования риска ожирения. Именно в первые 1000 дней — от зачатия до двух лет — закладываются траектории роста, которые во многом определяют долгосрочный прогноз [226, 242]. Наибольшие возможности для профилактических вмешательств приходятся на возраст 12–24 месяцев, когда уже видны неблагоприятные тенденции в динамике SDS ИМТ, но ещё сохраняется пластичность для коррекции [207, 243]. При этом ключевыми детерминантами неблагоприятной траектории остаются ожирение матери до беременности, гестационный диабет и избыточная прибавка массы во время беременности, а также высокая масса при рождении и ускоренный набор массы [163, 188] в первые два года жизни. Грудное вскармливание, напротив, рассматривается как потенциально защитный фактор, хотя данные о его влиянии остаются менее однозначными [141, 199].

Современные профилактические подходы включают контроль перинатальных факторов риска, поддержку грудного вскармливания, внедрение семейно-школьных программ и использование фармакотерапии у подростков по показаниям [47]. Однако доказательная база остаётся фрагментарной: перинатальные факторы изучены, но их связь с траекториями роста, в возрастном промежутке 12–24 месяцев, обладающем наибольшим потенциалом для вмешательств, исследована недостаточно; школьно-

семейные программы демонстрируют краткосрочный эффект, но не обладают долгосрочной устойчивостью; цифровые технологии применяются, но клинически валидированы ограниченно и чаще рассматриваются как терапевтический, а не профилактический инструмент.

В последние годы активно внедряются цифровые технологии, включая носимые устройства, мобильные приложения и инструменты искусственного интеллекта, позволяющие объективизировать мониторинг физических и поведенческих факторов риска [71, 265]. Вместе с тем большинство исследований ограничены по длительности и объёму выборки, а интеграция цифровых инструментов в педиатрическую практику осложняется отсутствием стандартизации и высокой стоимостью [107, 275]. Таким образом, несмотря на наличие разнообразных подходов к профилактике ожирения, остаются нерешёнными ключевые вопросы: каким образом интегрировать перинатальные и поведенческие факторы риска в единую систему ранней стратификации; как обеспечить стандартизированный мониторинг SDS роста с определением пороговых значений для своевременного вмешательства; и каким образом повысить долгосрочную устойчивость семейно-школьных и цифровых программ. Эти обстоятельства подчёркивают необходимость дальнейших комплексных исследований, направленных на системный анализ раннего развития и разработку персонализированных стратегий профилактики в педиатрической популяции.

Модификация образа жизни традиционно рассматривается в качестве основного направления профилактики и терапии ожирения у детей, включая изменения в рационе питания, повышение уровня физической активности и внедрение семейных и школьных программ [44]. Результаты систематических обзоров и метаанализов подтверждают, что наибольшую эффективность демонстрируют комплексные вмешательства, сочетающие диету, физические нагрузки и поведенческие компоненты. Они обеспечивают небольшое, но статистически значимое снижение массы тела и ИМТ у детей и подростков [134, 168, 193, 217]. Добавление поведенческой терапии усиливает эффект,

особенно в семейных и школьных программах, где вовлекаются родители и трансформируется среда — например, за счет ограничения доступа к сладким напиткам и увеличения потребления овощей и фруктов [168, 217].

Однако эффекты большинства интервенций оцениваются как умеренные и нестойкие. Вмешательства, ограниченные лишь диетой или физической активностью, оказываются значительно менее результативными, чем комплексные подходы [193]. При этом у детей младшего школьного возраста и у пациентов с избыточной массой, а не выраженным ожирением, ответ на терапию оказывается наиболее благоприятным [237]. Российские данные подтверждают эффективность комплексных стратегий: так, образовательные школьные программы длительностью от 6 до 72 месяцев способствовали снижению ИМТ у детей с ожирением [8], а диетотерапия в сочетании с изменением образа жизни улучшала метаболические показатели [59]. В то же время долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными. Большинство программ приводит к краткосрочному снижению массы тела, но по завершении вмешательства часто фиксируется возврат к исходным значениям. По данным проспективных наблюдений, через два года только у менее 10% детей сохраняется значимое снижение ИМТ [174, 237]. Среди причин рецидивов называют генетические факторы, метаболическую адаптацию, гормональные сдвиги и снижение мотивации к изменениям образа жизни [229, 237]. В отечественных исследованиях дополнительно подчеркивается, что отсутствие долгосрочной поддержки и недостаточная интеграция школьных и семейных компонентов ограничивают устойчивость эффекта [54].

Современные концепции подчеркивают необходимость многоуровневых подходов, включающих не только индивидуальные вмешательства, но и поддержку семьи, школы и общества в целом, поскольку именно комплексные стратегии рассматриваются как наиболее перспективные для обеспечения устойчивого результата [112, 168, 217]. Таким образом, модификация образа жизни остается базовой стратегией лечения ожирения у

детей, обеспечивающей умеренное краткосрочное снижение массы тела. Однако долгосрочная устойчивость результатов невысока, а частота рецидивов остается значительной.

Нутритивные вмешательства рассматриваются как перспективное дополнение к стандартной терапии ожирения у детей. Их предполагаемые механизмы включают модуляцию кишечной микробиоты, регуляцию энергетического обмена, снижение воспаления и улучшение чувствительности к инсулину. Назначение пребиотиков у детей, таких как инулин и олигофруктоза, способствуют росту *Bifidobacterium spp.*, уменьшают жировую массу, уровень триглицеридов и воспалительных маркеров, а также улучшают контроль аппетита [157, 221]. Пробиотики, особенно мультиштаммовые, демонстрируют снижение ИМТ, окружности талии, общего холестерина, лептина и уровней провоспалительных цитокинов [136]. Синбиотики, объединяющие эффекты пребиотиков и пробиотиков, показали дополнительное уменьшение SDSИМТ и липидов, однако в отдельных исследованиях отмечалось легкое повышение гликемии натощак, требующее дальнейшей оценки безопасности [136, 220].

Отдельное внимание уделяется лактоферрину как компоненту лечебного питания. Этот белок обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием: он снижает экспрессию ВК -6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , регулирует активность TLR4–NF $\kappa$ B, повышает экспрессию PPAR- $\gamma$  и SIRT-1, что ассоциируется с улучшением инсулинорезистентности и углеводного обмена [171, 200, 244, 276]. В клинических исследованиях у детей школьного возраста добавление лактоферрина способствовало снижению аппетита [137], а у подростков с ожирением и железодефицитной анемией он оказался эффективнее стандартной терапии железом, улучшая показатели гематологического статуса и снижая ИЛ-6 и гепсидин [105].

Российские исследования подтверждают значимость нутритивной коррекции в комплексной терапии. В работе Е.В. Павловской и соавт. показано, что специализированные гипокалорийные диеты с

модифицированным макронутриентным составом у подростков улучшают белковый обмен, снижают чувство голода и повышают показатели качества жизни, при сопоставимом влиянии на массу тела по сравнению со стандартной диетой [13]. В другой публикации того же коллектива подчеркивается ключевая роль питания в лечении неалкогольной жировой болезни печени у детей [51]. В отечественных обзорах подчеркивается, что успешная профилактика и терапия детского ожирения невозможны без интеграции нутритивных стратегий, направленных на раннюю коррекцию нарушений обмена [18].

В последние годы носимые устройства активно внедряются в клиническую практику для объективного мониторинга физической активности, сна, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и количества шагов у детей с ожирением. Их основным преимуществом является возможность регистрации данных в повседневных условиях, что делает возможным более точную оценку поведенческих привычек и приверженности к программам вмешательства. Валидация установила достаточную точность современных устройств в регистрации шагов, ЧСС и сна. Чувствительность для определения фаз сна и периодов активности достигает 85–95%, тогда как специфичность для выявления эпизодов бодрствования остается ограниченной. Точность расчета энергозатрат варьирует в зависимости от производителя и типа активности [142, 218, 263]. Отдельные работы указывают, что мониторинг ЧСС и количества шагов демонстрирует наибольшую воспроизводимость, что делает эти параметры приоритетными для применения в клинических программах [210].

Использование носимых устройств в программах лечения ожирения способствует повышению физической активности, улучшению качества сна и формированию здоровых привычек. Так, метаанализ показал увеличение количества шагов на 8–10% за период до полугода при применении цифровых браслетов, при этом приверженность детей и подростков к их ношению достигает 90–95% [279, 281, 285, 287]. Анализ больших массивов данных

показал, что низкая активность, нерегулярный сон, повышенная ЧСС и неблагоприятный социально-экономический статус ассоциированы с более высоким риском ожирения у подростков [282]. Это открывает возможности для применения цифровых биомаркеров в ранней стратификации риска, хотя их клиническая валидизация пока остается ограниченной [240, 286].

В отечественных исследованиях также предпринимаются шаги к интеграции цифрового мониторинга. Так, программа контроля питания и физической активности у детей с ожирением и бронхиальной астмой показала свою эффективность: за 3–6 месяцев у пользователей увеличивалось количество шагов, снижался SDS ИМТ и улучшались показатели контроля заболевания [70]. Этот опыт демонстрирует потенциал цифровых платформ как инструмента не только для оценки, но и для модификации поведенческих параметров.

Таким образом, носимые устройства и цифровые платформы открывают новые перспективы в ведении детей с ожирением, позволяя объективно регистрировать физическую активность, сон и ЧСС. Однако большинство существующих решений ограничивается функцией сбора информации. В настоящее время отсутствуют программы (приложения), которые могли бы использоваться в реабилитации как интерактивный инструмент, обеспечивающий не только мониторинг, но и расчет индивидуальных зон физической нагрузки по данным непрямой калориметрии (метаболографии), что существенно может повысить эффективность, а также предоставление обратной связи ребенку и врачу. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработок в данном направлении.

Следует учитывать, что детское ожирение характеризуется значительной гетерогенностью течения и ответа на немедикаментозные вмешательства. Для части пациентов модификация образа жизни, даже при использовании современных цифровых технологий, оказывается недостаточно эффективной. Именно у этих детей актуализируется необходимость назначения фармакологической поддержки, среди доступных

вариантов которой особое внимание в последние годы уделяется агонистам рецептора ГПП-1. Среди этой группы препаратов наибольшую изученность имеет лираглутид, одобренный для применения у подростков старше 12 лет, а недавно получены данные и у детей младшего школьного возраста [75, 179].

Проведенные рандомизированные исследования показали, что лираглутид достоверно превосходит плацебо по влиянию на антропометрические показатели у детей и подростков, а профиль безопасности в целом соответствует данным, полученным у взрослых: чаще отмечаются обратимые желудочно-кишечные нежелательные явления. Однако за пределами этих «клинических» исходов остаются ключевые патогенетические вопросы. Ни в одном из исследований у детей и подростков не проводилась оценка основного обмена (resting energy expenditure, REE) и состава тела с учетом безжировой массы и фазового угла. Это ограничивает понимание того, как терапия воздействует на фундаментальные механизмы энергетического гомеостаза при ожирении. Особенно важным остается вопрос о риске метаболической адаптации, то есть снижения энергозатрат сверх ожидаемого уровня на фоне потери массы тела. У взрослых такой феномен описан достаточно подробно [132, 133], и он рассматривается как один из факторов рецидива набора массы тела и ограничения долгосрочной эффективности лечения. Для педиатрической популяции данных нет, и остается неизвестным, способен ли лираглутид изменять выраженность этого процесса. Безжировая масса является главным детерминантом основного обмена и играет критическую роль в обеспечении энергетических потребностей растущего организма. Потеря или недостаточное сохранение скелетно-мышечной массы может способствовать формированию неблагоприятного метаболического профиля и увеличивать вероятность повторного набора массы [53]. Отсутствие объективных данных о динамике скелетно-мышечной массы и фазового угла на фоне терапии лираглутидом делает невозможной оценку того, насколько эта фармакологическая стратегия

поддерживает или, напротив, подрывает энергетическую устойчивость организма у подростков.

Не менее важным остается вопрос о долгосрочной устойчивости полученных изменений. В имеющихся исследованиях отмечалась частичная утрата эффекта после прекращения терапии, однако без параллельной оценки показателей энергообмена и состава тела невозможно определить, какие механизмы лежат в основе этой динамики. Дополнительного изучения требуют и психосоциальные последствия применения лираглутида у подростков, включая его влияние на пищевое поведение и качество жизни [150, 252]. Таким образом, имеющаяся доказательная база подтверждает, что лираглутид является перспективным вариантом терапии ожирения у детей и подростков. Однако отсутствуют данные о его влиянии на основной обмен, безжировую массу и риск метаболической адаптации. Учитывая, что именно эти параметры определяют патогенез ожирения и устойчивость эффекта лечения, дальнейшие исследования должны быть направлены на углубленное изучение метаболических механизмов действия препарата в педиатрической популяции.

Переход от универсальных схем лечения к персонализированным стратегиям является одним из ключевых трендов современной педиатрии. В последние годы особое внимание уделяется применению машинного обучения (МО) и цифровых технологий, позволяющих учитывать индивидуальные клинические и поведенческие характеристики пациентов для оптимизации терапии ожирения. Модели МО, основанные на данных электронных медицинских записей, антропометрии и анамнеза, демонстрируют высокую точность в прогнозировании риска ожирения (AUC 0,76–0,89) и позволяют выделять группы риска еще в дошкольном возрасте [223, 224, 227]. Дополнительное направление связано с анализом микробиоты: использование методов случайного леса позволяет выявлять бактериальные таксоны, ассоциированные с метаболическими и воспалительными нарушениями, что

открывает возможности для ранней стратификации детей с ожирением и выбора таргетных вмешательств [104, 158].

Помимо прогнозирования риска, активно развиваются цифровые инструменты поддержки лечения. Мобильные приложения и чат-боты демонстрируют потенциал для повышения приверженности и самоконтроля у детей с ожирением. Так, чат-бот Tess показал высокую вовлеченность и положительные отзывы подростков [98, 144], тогда как текстовый бот в пилотном рандомизированном контролируемом исследовании инициировал в среднем около восьми обменов сообщениями с каждым пациентом в сутки [254]. Систематические обзоры показывают, что мобильные приложения с функцией самоконтроля могут способствовать умеренному снижению веса и улучшению пищевого поведения у детей, однако качество доступных исследований остается неоднородным и требует дальнейшего укрепления доказательной базы [113, 125]. Персонализация терапии детского ожирения на основе машинного обучения и цифровых технологий открывает перспективы более точной стратификации и повышения приверженности. Однако клиническая ценность таких решений пока остается предметом дискуссии, и требуется дальнейшая работа по их валидации и адаптации к педиатрической практике.

Таким образом, ожирение у детей и подростков остаётся одной из ключевых педиатрических проблем, сопровождаясь высоким риском метаболических, функциональных и психосоциальных осложнений. Современные данные подтверждают многофакторную природу заболевания, формируемую под влиянием семейных и перинатальных факторов, хронического метаболического воспаления, нарушений кишечной микробиоты, особенностей энергетического обмена и поведенческих детерминант. Вместе с тем существующие универсальные профилактические и терапевтические программы демонстрируют ограниченную эффективность, что связано со значительной клинической неоднородностью течения ожирения у детей.

Несмотря на значительный объём исследований, остаются недостаточно изученными структура хронического метаболического воспаления у детей и вклад отдельных её звеньев (цитокинового, эндотелиального, адипокинового); взаимосвязи кишечной микробиоты, продукции короткоцепочечных жирных кислот и инкретиновой регуляции; особенности функциональной метаболической адаптации (аэробной производительности и основного обмена) как возможного механизма поддержания воспаления; а также биологические основы поведенческих симптомов, включая утомляемость, нарушения сна и гиперфагическое поведение. Недостаточно данных и о том, как перечисленные механизмы взаимодействуют между собой и определяют клинические характеристики заболевания у конкретного ребёнка.

Обобщённый анализ литературы подчёркивает необходимость углублённого исследования патогенетических механизмов детского ожирения с интеграцией данных о воспалительных маркерах, состоянии микробиоты, производстве метаболитов, энергетическом обмене и поведенческих характеристиках. Такой подход позволит уточнить биологические основы заболевания и повысить эффективность мер профилактики, лечения и реабилитации, обеспечивая их устойчивость в долгосрочной перспективе.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

Работа проведена в период с октября 2022 года по июнь 2025 года на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н. Семёнов Ю.А.). Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с планом научных исследований УГМУ (Регистрационный номер: АААА-А16-116060710054-7 от 07.06.2016 г.).

Набор пациентов, сбор клинического материала и комплексное лабораторно-инструментальное обследование осуществлялись на базе ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбург (главный врач – к.м.н. Соколова А.С.). Биохимические, иммунологические и гормональные исследования выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (руководитель – к.м.н. Полушина Л.Г.). Исследование кишечной микробиоты методом ПЦР в реальном времени проведено в лаборатории генетических и эпигенетических основ прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека (руководитель – к.м.н. Зорников Д.Л.) с использованием набора реагентов «Энтерофлор®» (ООО «ДНК-Технология»). Определение уровня фекального кальпротектина выполнено в лаборатории иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Анализ профиля КЦЖК в кале (С2, С3, С4) методом газовой хромато-масс-спектрометрии проведен в лаборатории ООО «Инвитро» (г. Екатеринбург). Мониторинг физической активности и питания осуществлялся на облачной цифровой платформе «Врач–пациент» с возможностью дистанционной передачи и последующего анализа индивидуальных данных.

Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «ДГКБ № 11» (протокол № 83 от 15.11.2022). Всеми родителями детей и подростков, а также самими подростками старше 15 лет было подписано информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Объем и источники исследуемых данных представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Объем и источники исследуемых данных (включая массивы цифрового мониторинга)

Источник данных	Период	Количество единиц информации
Научные статьи, монографии, клинические рекомендации, законодательные материалы	2021–2025	423
Анкета эпидемиологического исследования (семейная форма, антропометрия, n=3777)	2020–2024	5894
Анкета клинической оценки поведенческих и нейровегетативных жалоб (3-кратное заполнение)	2021–2025	1014
Истории развития ребенка (форма №112/у)	2022–2025	590
Медицинские карты стационарного больного (форма №003/у)	2022–2025	1235
Общий и биохимический анализ крови	2022–2025	11115
Анализ микробиоты кишечника (ПЦР, «ЭНТЕРОФЛОР-Дети»)	2022–2024	12040
КЦЖК	2022–2024	480
Фекальный кальпротектин	2022–2024	480
Непрямая респираторная калориметрия (покой и нагрузка, протокол Брюса)	2022–2025	956
Биоимпедансный анализ состава тела	2022–2025	720
Сфигмография (артериальная жесткость, ЛПИ)	2022–2025	240
Мониторинг физической активности (ЧСС, энергозатраты)	2022–2025	Объемные массивы цифровых данных (big data), N=1580930
Дневники питания (система «Врач–пациент»)	2022–2025	Объемные массивы цифровых данных (big data), N=58630
Итого (без Big data) 34187 ед. информации		
Итого (с Big data) 1660747 ед. информации		

Таким образом, совокупный объем исследуемого материала составил 34 187 единиц информации (без учета массивов цифрового мониторинга). С учетом объемных массивов цифровых данных — мониторинга физической активности и электронных дневников питания — общий массив исследования

достиг 1 660 747 единиц информации, что подчеркивает масштаб и комплексный характер проведенной работы.

Для достижения целей и задач применялись сплошные и выборочные методы формирования статистических совокупностей, а также набор методов исследования: библиографический, аналитический, клинический, лабораторно-инструментальный, сравнительный, статистический. Сбор материала осуществлялся в рамках непрерывного наблюдения или при формировании статистических выборок.

Структура диссертационного исследования включала 8 последовательных этапов, взаимосвязанных и логически дополняющих друг друга. Общая схема дизайна исследования и последовательность этапов представлены на рисунке 1. Далее приведено подробное описание каждого этапа исследования.



Рисунок 1 – Структура диссертационного исследования

**ЭТАП 1.** Популяционное исследование нутритивного статуса и факторов риска. На первом этапе проводилось эпидемиологическое исследование, направленное на оценку распространенности нарушений питания и выявление ключевых поведенческих и средовых факторов риска. В исследование включены две независимые когорты школьников: дети в возрасте 6–9 лет ( $n=2991$ ) и подростки 12–15 лет ( $n=786$ ). Использовались

стандартизированные антропометрические измерения и унифицированный опросник, включавший вопросы о питании, двигательной активности, продолжительности сна и особенностях семейной и школьной среды. На основании полученных данных была сформирована единая база для эпидемиологического анализа, что позволило получить референсные для региона оценки распределения категорий нутритивного статуса и набор валидированных поведенческих предикторов.

**ЭТАП 2.** Формирование клинической выборки. На втором этапе осуществлялся отбор детей для клинико-аналитического блока исследования. Всего в клиническую часть исследования включено 172 ребенка 6–9 лет и 40 подростков 12–15 лет с ожирением, а также 68 и 86 детей соответствующего возраста без ожирения. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Критерии включения для младшей группы предусматривали возраст 6–9 лет, SDS ИМТ  $\geq 2,0$  (ВОЗ, 2009) [288], диагноз экзогенно-конституционального ожирения (МКБ-10: E66.0) [32], наличие информированного согласия родителей или законных представителей и отсутствие аллергии на компоненты специализированного продукта (для подгруппы интервенции). Для подростков в возрасте 12–15 лет критериями включения являлись: SDS ИМТ  $\geq 2,0$ , масса тела более 60 кг, отсутствие положительной динамики на фоне немедикаментозных вмешательств в течение не менее 12 месяцев, согласие родителей и, при возрасте старше 15 лет, самого подростка, а также готовность к наблюдению и соблюдению режима.

Общие критерии невключения для обеих возрастных групп: вторичные формы ожирения (гипоталамическое, синдромальные, нейроэндокринные, моногенные), сахарный диабет 1-го типа, заболевания щитовидной железы и другие эндокринопатии; прием антибиотиков, пробиотиков или системных гормональных препаратов за три месяца до включения; участие в иных клинических исследованиях; отзыв информированного согласия; развитие серьезных нежелательных явлений. Для подгруппы 6–9 лет дополнительным критерием невключения являлась аллергия на молоко и его производные.

### ЭТАП 3. Ретроспективный анализ ранних траекторий роста

На третьем этапе проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, направленное на анализ ранних траекторий физического развития у детей, сформировавших ожирение к 6-летнему возрасту, в сопоставлении с детьми с нормальной массой тела. Исследование выполнено по данным медицинской документации (форма № 112/у).

В анализ включены истории развития 307 детей, рождённых доношенными, из двух временных когорт: 1997–1998 и 2013–2016 годов рождения. Набор материала осуществлялся в два периода на базе поликлинических подразделений Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Детская городская клиническая больница № 11» (г. Екатеринбург).

В рамках первого периода (2014–2016 гг.) были собраны ретроспективные данные о массе и длине тела при рождении, а также в возрасте 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев у детей, состоявших на диспансерном наблюдении с диагнозом ожирения, установленным с 6-летнего возраста ( $n=61$ ), и у их сверстников с нормальной массой тела ( $n=49$ ). Во втором периоде (2022–2024 гг.) аналогичные данные были получены для детей более поздней когорты с расширенной оценкой антропометрических показателей в возрасте 1, 3, 6, 9, 12, 15 и 18 месяцев (дети с ожирением в 6 лет —  $n = 129$ ; дети с нормальной массой тела —  $n = 68$ ).

Оценка физического развития проводилась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2006; 2009) [288]. С использованием программного обеспечения WHO Anthro рассчитывались показатели массы тела к возрасту (weight-for-age Z-score, WAZ) при рождении, длины тела к возрасту (length-for-age Z-score, LAZ) и массы тела к длине (weight-for-length Z-score, WLZ) в указанные возрастные интервалы.

Критериями включения в основную группу являлись: доношенное рождение, наличие диагноза экзогенно-конституционального ожирения,

установленного в возрасте 6 лет (SDS ИМТ по нормам ВОЗ 2009 г.  $> 2,0$ ), и полнота доступных антропометрических данных. В контрольную группу включались доношенные дети с нормальными значениями SDS ИМТ в возрасте 6 лет (от  $-1$  до  $+1$  SDS).

Для оценки влияния внутриутробных факторов и раннего нутритивного статуса на последующие траектории роста дополнительно анализировались показатели массы тела к возрасту при рождении и в 18 месяцев жизни. В соответствии с классификацией ВОЗ (2006), к крупным для гестационного возраста относили детей с показателем SDS массы к возрасту при рождении более  $+1,0$  стандартного отклонения; к малым для гестационного возраста — детей, рождённых с массой тела менее 2500 г при сроке гестации  $\geq 38$  недель.

Проведённый ретроспективный анализ позволил охарактеризовать особенности раннего постнатального роста и выявить различия траекторий физического развития, ассоциированные с формированием ожирения в дошкольном возрасте.

#### **ЭТАП 4. Интегральная оценка хронического метаболического воспаления и ассоциированных факторов риска**

На данном этапе проведена расширенная клиническая, лабораторная и инструментальная оценка состояния детей с ожирением. В исследование были включены дети с ожирением и дети контрольной группы, обследованные до начала проведения каких-либо терапевтических вмешательств. Участники проходили обследование, включавшее антропометрические измерения с расчетом SDS ИМТ, биоимпедансный анализ состава тела, а также непрямую респираторную калориметрию в покое (основной обмен) и при физической нагрузке по протоколу Брюса с определением максимального потребления кислорода (МПК( $VO_2max$ )).

Дополнительно выполнялась оценка сосудистых параметров методом сфигмографии (лодыжечно-плечевой индекс, скорость пульсовой волны), биохимическое исследование крови (глюкоза, инсулин, показатели липидного профиля, амилаза), а также определение маркеров системного и

эндотелиального воспаления, включая высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , адипонектин, VEGF и селектины E и P.

Состояние кишечного звена оценивалось посредством анализа состава микробиоты методом количественной полимеразной цепной реакции, определения уровня фекального кальпротектина и исследования профиля короткоцепочечных жирных кислот кала. Для характеристики клинических проявлений и поведенческих особенностей использовались структурированные опросники для родителей и детей. В отдельных подгруппах дополнительно применялись носимые устройства для объективной регистрации параметров физической активности.

Полученные данные использовались для комплексной клинической характеристики ожирения и последующего интегративного анализа патогенетических механизмов формирования хронического метаболического воспаления.

**ЭТАП 5.** Персонализированная нутритивная интервенция. На данном этапе изучался противовоспалительный и метаболический эффект специализированного продукта, включенного в индивидуализированную программу питания и образа жизни. Дизайн предусматривал открытое проспективное сравнение: 80 детей с ожирением 6–9 лет были распределены на основную группу (n=40) и группу сравнения (n=40). Курс интервенции продолжался 28 дней, контрольные визиты осуществлялись через 14 дней после завершения курса, а катамнестическое наблюдение — в течение 12–18 месяцев. Оценка включала антропометрию, биоимпеданс, калориметрию в покое и при нагрузке, сосудистые показатели, маркеры воспаления (вчСРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , адипонектин, ГПП-1, VEGF, селектины, ЛПС), ПЦР-анализ микробиоты, исследование КЦЖК и фекального кальпротектина, а также объективную регистрацию параметров активности (шаги, частота сердечных сокращений, энергозатраты) с использованием системы дистанционного мониторинга «Врач–пациент».

**ЭТАП 6.** Цифровой мониторинг и алгоритм персонализированного ведения. Шестой этап был направлен на обеспечение объективного контроля поведенческих характеристик и безопасности терапии, а также на установление взаимосвязей между динамикой физической активности и показателями воспаления и метаболической адаптации. Для этого использовались носимые устройства, регистрирующие количество шагов, частоту сердечных сокращений, энергозатраты и сон, а также электронные дневники питания. Индивидуальные метаболические потребности рассчитывались на основании данных непрямой калориметрии и максимального потребления кислорода. Автоматизированная обработка данных осуществлялась в зарегистрированной программе для ЭВМ «Будь здоров».

**ЭТАП 7.** Фармакотерапия агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутид). Седьмой этап был посвящен оценке клинической эффективности и патофизиологических эффектов терапии агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутид) у подростков. Дизайн представлял собой открытое наблюдательное сравнение: 40 пациентов в возрасте 12–15 лет были разделены на группу терапии лираглутидом (n=20; доза до 3,0 мг/сут в течение 24 недель) и группу сравнения (n=20). Катамнестическое наблюдение продолжалось 12 месяцев. Оценка включала антропометрию, биоимпеданс с анализом жировой массы, калориметрию (основной обмен и его адаптацию), сосудистые показатели, базовые биохимические параметры и определение вчСРБ. Критерии включения и невключения соответствовали описанным на этапе 2 для подростковой группы, с дополнительным требованием отсутствия эффекта от немедикаментозной терапии в течение не менее 12 месяцев.

**ЭТАП 8.** Разработка и верификация персонализированных решений. Заключительный этап был направлен на формализацию фенотип-ориентированных стратегий и цифровых инструментов поддержки клинических решений.

В результате проведённого исследования сформирована система фенотип-ориентированных персонализированных решений, направленных на коррекцию хронического метаболического воспаления и повышение эффективности терапии у детей и подростков с ожирением. Практическая реализация полученных результатов обеспечена регистрацией соответствующих результатов интеллектуальной деятельности.

1. Способ нормализации показателей метаболического воспаления у детей 6–9 лет (заявка № 2024140097/14 от 27.12.2024, решение о выдаче патента от 21.08.2025; регистрационные документы от 25.09.2025).

2. Способ прогнозирования эффективности лечения подростков с использованием агониста рецепторов ГПП-1 (Патент на изобретение RU 2845236 C1, 15.08.2025. Заявка № 2024140119 от 27.12.2024).

3. Программа для ЭВМ «Будь здоров» (свидетельство № 2024688003 от 22.11.2024).

4. Базы данных «Микробиота толстого кишечника детей с ожирением 6–9 лет» (свидетельство № 2024626096 от 17.12.2024) и «Клинико-лабораторные показатели детей 6–9 лет с ожирением» (свидетельство № 2024626097 от 17.12.2024).

Для подтверждения практической применимости разработанных персонализированных стратегий проведена итоговая оценка эффективности и динамическое наблюдение. Продолжительность наблюдения составила до 18 месяцев у детей младшего возраста и до 12 месяцев у подростков, получавших фармакотерапию. Конечные точки включали динамику массы тела и жировой массы, показатели основного обмена и его адаптации, уровни маркеров воспаления, функциональные параметры (МПК ( $VO_2\max$ ), суточное количество шагов), а также показатели безопасности и переносимости вмешательств.

Наблюдение осуществлялось в условиях междисциплинарного сопровождения с участием педиатра, диетолога, психолога и специалиста по

физической реабилитации, что обеспечивало комплексную оценку клинической эффективности и устойчивости достигнутых эффектов.

## **2.2 Методы исследования и лечения**

### **2.2.1 Библиографический метод**

Для анализа современных подходов к диагностике, патогенезу и лечению ожирения у детей применялся библиографический метод. Особое внимание уделялось литературным данным о роли кишечной микробиоты, системного и метаболического воспаления, сосудистой дисфункции, а также внедрению цифровых и персонализированных подходов в педиатрии. Поиск публикаций проводился в базах данных PubMed, Medline, SpringerLink, NCBI, eLIBRARY, CyberLeninka и disserCat. Всего проанализировано 295 источника, включая 70 отечественных и 225 зарубежных. Полученные материалы использовались при формировании целей исследования, обосновании его актуальности, а также при сравнении собственных результатов с данными литературы.

2.2.2 Аналитический метод применялся для обоснования дизайна исследования и выделения ключевых направлений наблюдения. Он включал систематизацию данных, полученных из литературного обзора, популяционного этапа и клинических наблюдений. Особое внимание уделялось патогенетическим механизмам ожирения у детей: особенностям кишечной микробиоты, энергетического обмена, сосудистой жесткости, проявлениям метаболически опосредованного воспаления и поведенческим факторам. Результаты аналитической обработки определили подход к стратификации выборки, структуру этапов и методы оценки эффективности вмешательств, а также послужили основой для разработки цифровых инструментов мониторинга.

2.2.3 Клинические методы. Клиническое обследование проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [32], с обязательной стандартизацией

сбора анамнеза, физикального осмотра и оценки соматического статуса. Осмотр включал определение степени и типа ожирения, распределения жировой ткани, состояния кожных покровов, мышечного тонуса и гармоничности телосложения. Артериальное давление измерялось по стандартной методике с учетом возрастных нормативов.

Анамнез включал сведения о перинатальных факторах, сроках гестации, типе вскармливания, раннем развитии, возрасте начала избыточного набора массы тела, пищевом и двигательном поведении, особенностях сна и эмоционального состояния. Отдельно учитывалась наследственная отягощенность по ожирению, сахарному диабету 2-го типа, метаболическому синдрому и артериальной гипертензии. Для комплексной оценки качества жизни и поведенческих особенностей у детей с ожирением использовалась шкала PedsQL 4.0, включающая домены физического, эмоционального, социального и школьного функционирования. Жалобы фиксировались на основании анкет родителей и детей и сопоставлялись с результатами объективного обследования.

У участников проспективных программ (6–9 и 12–15 лет) проводилось динамическое наблюдение с регистрацией массы тела, роста, SDS ИМТ, а также с контролем соблюдения программы питания и физической активности. Мониторировались переносимость и возможные побочные эффекты. Оценивались субъективные параметры: самочувствие, поведение и удовлетворенность лечением.

2.2.4 Оценка физического развития и состава тела. Измерение роста и массы тела проводилось на сертифицированном оборудовании (SECA 877, SECA 217). Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) и SDS ИМТ по методу LMS (Cole et al.) [103] с использованием референсных кривых Всемирной организации здравоохранения (2007–2009). Для автоматизации расчетов применялся собственный скрипт на Python, реализующий алгоритм вычисления z-score.

Состав тела определялся методом биоимпедансного анализа (ABC-01 «Медасс», Россия) с расчетом показателей тощей массы, активной клеточной массы, жировой массы, общего содержания воды и фазового угла. В отдельных подгруппах дополнительно проводилось измерение толщины кожно-жировых складок калипером КМЦ-01 (Россия) в стандартных точках (трицепс, подлопаточная область, живот). Полученные данные сопоставлялись с результатами биоимпедансного анализа для уточнения соматотипа и распределения жирового компонента.

Комплексная оценка антропометрических и биоимпедансных данных использовалась для стратификации фенотипов ожирения и последующего анализа их клинико-патогенетических особенностей.

#### 2.2.5 Лабораторные методы

Комплекс лабораторных исследований включал оценку метаболических, гормональных, воспалительных и микробиологических характеристик. Все анализы выполнялись в аккредитованных лабораториях с использованием сертифицированных методик.

Биохимические показатели крови (глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности, общий белок, мочевины, креатинин) определялись фотометрическими и ферментативными методами на анализаторах Mindray (Китай).

Воспалительные маркеры: СРБ, вчСРБ, ЛПС — определялись методом иммунотурбидиметрии и иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и производителей КНР.

Гормональные и цитокиновые показатели: инсулин, адипонектин, ИЛ-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ГПП-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), селектины Е и Р — определялись методом ELISA с использованием наборов Cloud-Clone Corp. (США) и «Вектор-Бест» (Россия).

Микробиота кишечника оценивалась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием набора «ЭНТЕРОФЛОР® Дети» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

Метаболическая активность микробиоты определялась по профилю КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляной, изоформ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (Agilent 7890A/5975C, США) в лаборатории ООО «ИНВИТРО» (Екатеринбург).

Фекальный кальпротектин определялся методом ELISA с использованием тест-системы Bühlmann fCAL® ELISA (Швейцария) на фотометре ImmunoChem-2100. Исследование выполнялось в лаборатории ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».

#### 2.2.6 Инструментальные методы

Основной обмен определялся методом непрямой респираторной калориметрии с использованием системы Fitmate (Cosmed, Италия), сертифицированной для педиатрии. Обследование проводилось натощак, в покое, после 15-минутного отдыха. На основании показателей потребления кислорода ( $VO_2$ ) автоматически рассчитывались показатели основного обмена (Resting Energy Expenditure, REE) и суточной энергетической потребности.

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование проводилось по протоколу Брюса на тредмиле с регистрацией максимального потребления кислорода (МПК( $VO_{2max}$ )), частоты сердечных сокращений, анаэробного порога и метаболических эквивалентов (METs). Эти показатели использовались для расчета тренировочных зон и планирования индивидуальной физической активности.

Сосудистая функция оценивалась методом сфигмографии с использованием системы ABI System 100 PWV (Boso Bosch+Sohn GmbH, Германия). Определялись лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) как показатель периферического кровотока и скорость пульсовой волны (СПВ) как маркер артериальной жесткости. Ультразвуковое исследование печени выполнялось

на аппарате Philips Affiniti 50 (Нидерланды) для исключения гепатомегалии и стеатоза в соответствии с клиническими рекомендациями.

2.2.7 Цифровые технологии динамического наблюдения. С целью персонализации вмешательств, повышения приверженности и организации длительного наблюдения применялись цифровые технологии дистанционного мониторинга. Центральным элементом сопровождения являлась платформа «Врач–пациент», обеспечивавшая автоматизированный сбор и анализ данных о физической активности (шаги, частота пульса, энергозатраты, сон) с носимых устройств (Xiaomi Smart Band 6, синхронизированных с Google Fit).

Пищевое поведение регистрировалось с помощью электронного дневника, интегрированного в систему. Программа «Будь здоров» (свидетельство № 2024688003 от 22.11.2024, Роспатент) использовалась для расчета индивидуальной траектории коррекции образа жизни, включая планирование питания и физической активности. Особенностью программы являлось использование реальных метаболических параметров (REE,  $VO_2max$ ) вместо усредненных нормативов.

2.2.8 Методы лечения. Тактика вмешательства определялась индивидуально с учетом возраста, степени ожирения, клинических показаний и метаболических нарушений. Все пациенты проходили очный курс реабилитации на базе ГАУЗ СО «ДГКБ №11» (Екатеринбург), включавший занятия лечебной физкультурой и психологическое сопровождение.

У детей 6–9 лет ( $n=80$ ) применялись мероприятия по модификации образа жизни: индивидуализированная диетотерапия (на основе данных респираторной калориметрии, адаптированная модель диеты DASH-диета (Dietary Approaches to Stop Hypertension)) [180, 264], персонализированная физическая активность (на основании кардиореспираторного тестирования), психолого-педагогическая поддержка и цифровой мониторинг. Основная группа ( $n=40$ ) дополнительно получала специализированный продукт «Иммунокол ЛП» (лиофилизат молозива КРС, RU.77.99.32.004.R.002269.08.23

от 11.08.2023) по 3 г дважды в день в течение 28 суток; контрольная группа (n=40) получала только немедикаментозную терапию.

У подростков 12–15 лет (n=40) программа включала коррекцию питания (в соответствии с «Нормами физиологических потребностей...», 2008) с содержанием белка не менее 16% от суточной калорийности и физическую активность, подобранную по зонам частоты сердечных сокращений. Основная группа (n=20) получала фармакотерапию препаратом лираглутид (аналог ГПП-1) в дозе до 3,0 мг подкожно 1 раз в сутки в течение 24 недель; контрольная группа (n=20) — только немедикаментозную терапию. Назначение препарата осуществлялось врачом под лабораторным и антропометрическим контролем.

Статистический и биоинформатический анализ клинико-омических взаимосвязей. Статистическая обработка данных выполнялась в пакете IBM SPSS Statistics, версия 22.0. Для автоматизации расчетов по микробиологическим и цифровым данным использовались собственные скрипты на Python 3.6. Выбор методов определялся распределением данных, типом переменных и структурой выборки. Нормальность проверялась критерием Шапиро–Уилка. При нормальном распределении показатели описывались как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), при отклонении от нормального — как медиана и межквартильный размах ( $Me [Q1; Q3]$ ).

Сравнение независимых групп проводилось t-критерием Стьюдента либо U-критерием Манна–Уитни; для повторных измерений — парным t-критерием Стьюдента либо критерием Вилкоксона. Для категориальных переменных применялись  $\chi^2$ -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Относительный риск (RR) оценивался с 95% доверительным интервалом. Корреляционный анализ выполнялся по Пирсону (при нормальном распределении) или по Спирмену (при ненормальном).

Кластерный анализ фенотипов. Для стратификации патогенетических фенотипов использовались стандартизированные (z-оценки) переменные ключевых осей: воспалительные маркеры (в том числе интегральный индекс

воспаления, вчСРБ), показатели метаболической эффективности (МПК( $O_2$ ), % от прогнозируемого REE), поведенческие индексы и цифровые характеристики активности (шаги, частота пульса и др.). Основной метод — k-средних с априорно заданным числом кластеров  $k=3$ ; устойчивость решения проверялась повторными запусками с различной инициализацией центроидов и сопоставлением профилей z-оценок. Для предварительной оценки структуры данных и интерпретации центроидов использовались диаграммы профилей (z-score plots). Межкластерные различия по переменным проверялись параметрическими или непараметрическими тестами в зависимости от распределения. Логистическая регрессия (логит-модели). Для прогноза принадлежности к фенотипам применялись бинарные логистические модели. В качестве предикторов рассматривались клинико-функциональные и лабораторные показатели, включая вчСРБ, МПК( $VO_{2max}$ ), показатели суточной активности (например, шаги) и поведенческие индексы (например, выраженность утомляемости). Результаты представлялись как отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами; оценка дискриминации — по площади под ROC-кривой (AUC), калибровка — по критерию Хосмера–Лемешоу и псевдо- $R^2$  (Нагелкерке). Для выбора оптимального диагностического порога в ROC-анализе использовался критерий Юдена; дополнительно сообщались чувствительность и специфичность при выбранном пороге. Проверка мультиколлинеарности осуществлялась по факторам инфляции дисперсии (VIF). Биоинформатический анализ микробиоты. Вычислялись показатели альфа-разнообразия (индексы Шеннона и Симпсона) и бета-разнообразия (коэффициент сходства Брея–Кертиса). Различия между группами проверялись методом анализа сходства (ANOSIM). Для визуализации структурных различий применялся метод главных координат (PCoA). Отбор информативных таксонов осуществлялся алгоритмом «случайный лес» с оценкой важности признаков. Все статистические тесты были двусторонними; уровень статистической значимости устанавливался на  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

### 3.1 Факторы риска развития ожирения у детей (эпидемиологические данные)

В популяционном исследовании, направленном на выявление поведенческих и средовых факторов риска избыточной массы тела и ожирения у детей, приняли участие 3777 детей в возрасте 6–15 лет, проживающих на территории Свердловской области, Российская Федерация. Все участники были распределены на две возрастные группы 6–9 лет ( $n = 2991$ ) и 12–15 лет ( $n = 786$ ).

Анализ распределения категорий нутритивного статуса (по SDS ИМТ) показал наличие половых различий как у детей 6–9 лет ( $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ), так и у подростков 12–15 лет ( $\chi^2$ ,  $p=0,045$ ). В младшей группе ожирение чаще встречалось у мальчиков (10,7% против 6,1% у девочек;  $p < 0,001$ ), тогда как недостаточность питания — у девочек (18,4% против 13,7%;  $p < 0,001$ ). В подростковой группе сохранялась та же тенденция: мальчики чаще имели избыточную массу тела и ожирение (19,5% и 8,2% против 13,0% и 5,6% у девочек;  $p=0,045$ ), тогда как девочки чаще демонстрировали нормальный нутритивный статус (59,5% против 52,8%) и недостаточность питания (18,4% против 13,2%), рисунок 2 и 3.

У доношенных детей 6–9 лет масса тела при рождении была выше в группах с избыточной массой и ожирением по сравнению с детьми с нормальным или недостаточным питанием ( $p < 0,001$ ). Продолжительность грудного вскармливания существенно не различалась между группами ( $p=0,434$ ).

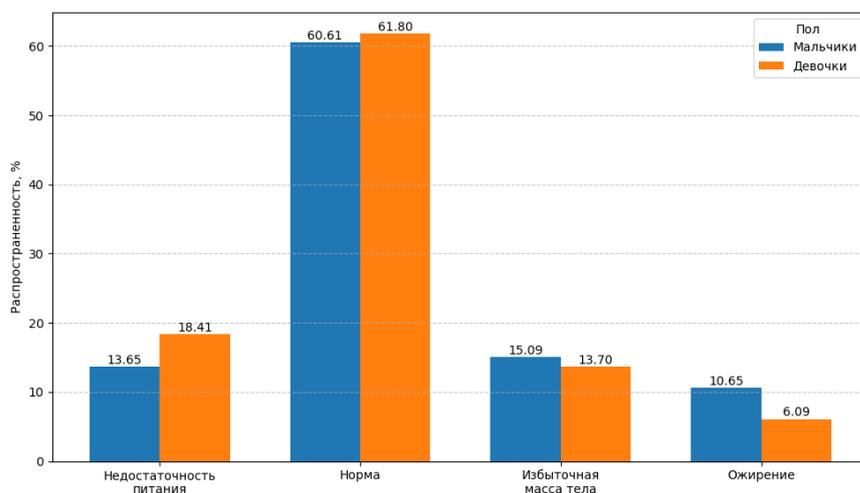


Рисунок 2 - Распределение категорий нутритивного статуса у детей 6–9 лет по полу (n = 2991),  $p < 0,001$

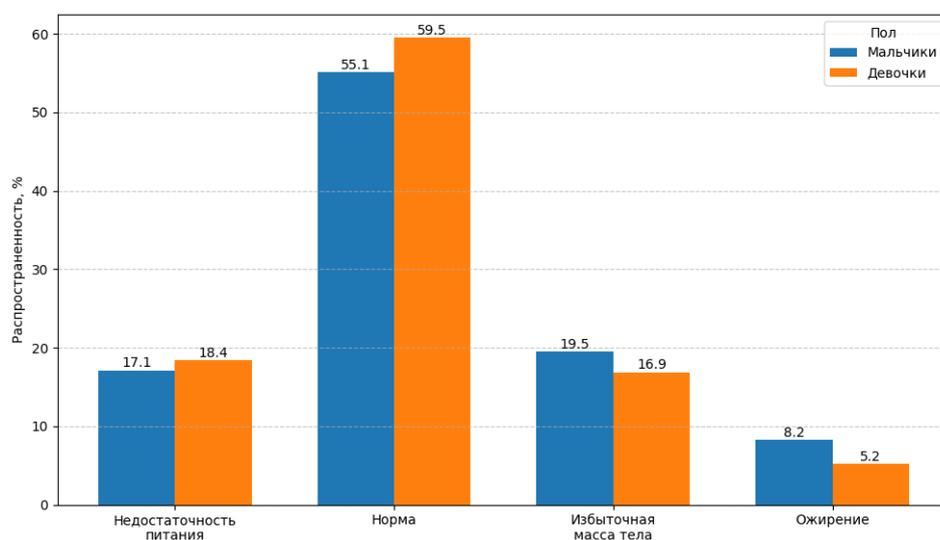


Рисунок 3 - Распределение категорий нутритивного статуса у подростков 12–15 лет по полу (n = 786),  $p = 0,0453$

Продолжительность внеурочных спортивных занятий не различалась между детьми с разным нутритивным статусом ни в младшей, ни в старшей возрастной категории (ANOVA,  $p=0,456$  и  $p=0,585$  соответственно). Основным способом передвижения до школы во всех подгруппах оставалось пешее хождение. При этом при сравнении способов возвращения из школы выявлены достоверные различия: у детей 6–9 лет с ожирением чаще фиксировалась доставка на личном транспорте ( $\chi^2$ ,  $p=0,009$ ), аналогичная тенденция отмечена и у подростков 12–15 лет ( $\chi^2$ ,  $p=0,046$ ). Эти различия представлены на рисунках 4 и 5.

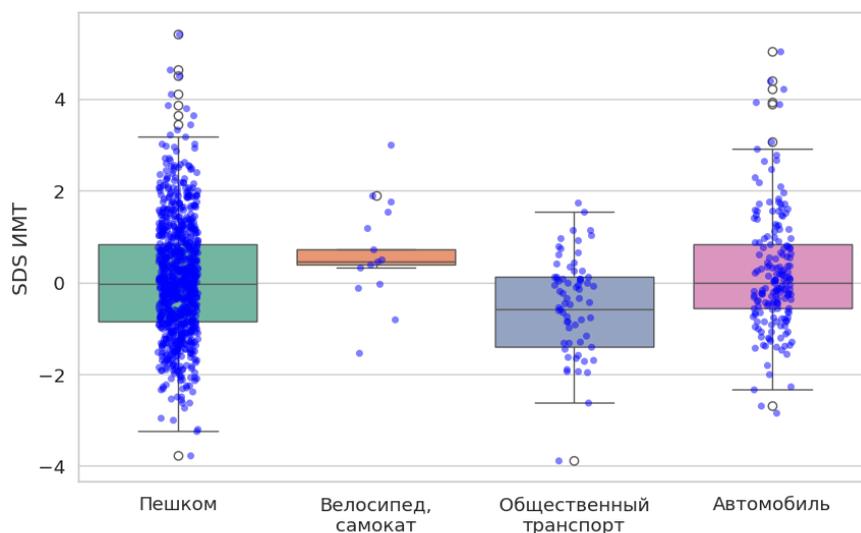


Рисунок 4 - Зависимость SDS ИМТ от способа возвращения из школы у детей 6–9 лет ( $p = 0,009$ )

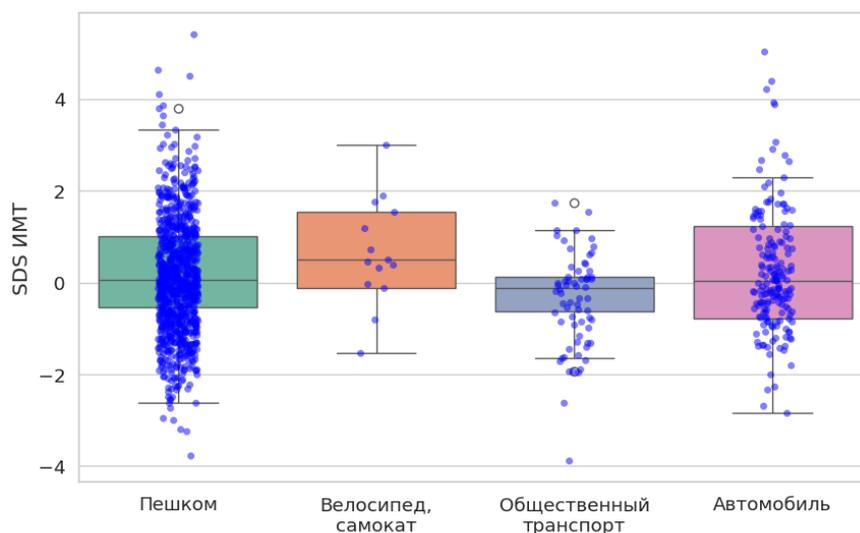


Рисунок 5 - Зависимость SDS ИМТ от способа возвращения из школы у подростков 12–15 лет ( $p = 0,046$ )

Таким образом, показатели организованной физической активности у детей с различным нутритивным статусом оказались сопоставимыми, тогда как различия затрагивали преимущественно повседневные формы активности. Более частое использование личного транспорта для возвращения из школы у детей с ожирением может рассматриваться как косвенный маркер меньшей двигательной вовлеченности и более высокого уровня родительской опеки.

Анализ частоты потребления пищевых продуктов выявил ожидаемые различия. У детей 6–9 лет с ожирением чаще отмечалось регулярное

употребление мясных блюд по сравнению с детьми с недостаточной массой тела ( $p=0,050$ ), что отражает калорийно-белковую направленность рациона. В группе 12–15 лет ожирение ассоциировалось с более высоким потреблением сладких закусок и десертов ( $p=0,006$ ), подтверждая роль простых углеводов в пубертатном возрасте (рисунок 6). По остальным продуктовым категориям значимых различий не выявлено; данные представлены графически для наглядности.

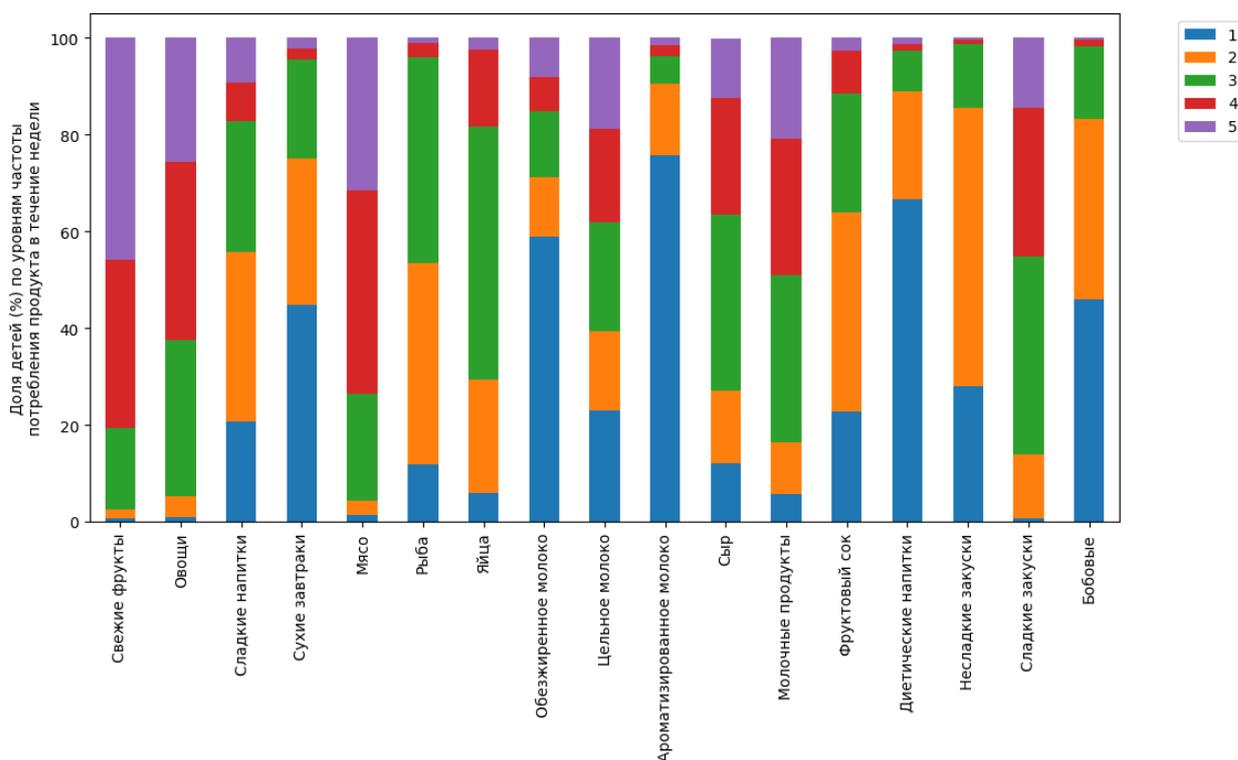


Рисунок 6 – Частота употребления продуктов питания у детей 6–15 лет по шкале от 1 до 5 (от "никогда" до "ежедневно")

Анализ наследственных и семейных факторов, потенциально ассоциированных с нутритивным статусом детей младшего школьного возраста, показал статистически значимые различия только в показателях индекса массы тела родителей. Средний ИМТ как матерей, так и отцов детей с ожирением и избыточной массой тела оказался достоверно выше по сравнению с семьями детей с нормальной и недостаточной массой тела (ANOVA,  $p < 0,001$ ). Этот результат подтверждает вклад семейного контекста, в частности родительского фенотипа, в формирование пищевого поведения и массы тела у детей младшего возраста.

По остальным переменным — семейному анамнезу по гипертензии, сахарному диабету и дислипидемии — статистически значимых различий между группами не зафиксировано ( $p > 0,3$ ). Аналогично, уровень образования родителей, рассматриваемый как возможный маркер социально-экономического положения и информированности о принципах здорового образа жизни, не подтвердил ассоциации с нутритивным статусом ребенка в данной возрастной выборке.

Таким образом, среди проанализированных факторов наиболее выраженную связь с наличием нарушений питания продемонстрировали антропометрические показатели родителей, особенно матерей, что подчеркивает значимость семейных привычек и генетических предрасположенностей в формировании избыточной массы тела у детей младшего школьного возраста.

Для оценки вклада различных факторов в формирование нутритивного статуса у детей младшего школьного возраста проведен многофакторный анализ с использованием общей линейной модели (General Linear Model, GLM). Модель включала ключевые факторы образа жизни, раннего развития, соматического и семейного контекста, предварительно проанализированные на предыдущем этапе с использованием однофакторного дисперсионного анализа:

1. Физическая активность и образ жизни: количество часов внеурочных спортивных занятий в неделю, способ передвижения до/из школы, удаленность образовательного учреждения от места проживания;
2. Характеристики питания: частота потребления основных групп пищевых продуктов (по данным родительских анкет);
3. Ранний постнатальный период: масса тела при рождении, продолжительность грудного вскармливания, гестационный возраст при рождении.

4. Семейный контекст: ИМТ матери и отца, уровень образования родителей, наличие семейного анамнеза по артериальной гипертензии, сахарному диабету и дислипидемии.

Модель была стандартизирована по полу и возрасту, что позволило устранить возможное смешивающее влияние этих переменных.

Наибольшую силу ассоциации продемонстрировали следующие переменные: ИМТ матери ( $\beta = 0,045$ ,  $p < 0,001$ ) и отца ( $\beta = 0,046$ ,  $p < 0,001$ ); рост ребенка ( $\beta = 0,062$ ,  $p < 0,001$ ); масса тела при рождении ( $\beta = 0,0002$ ,  $p = 0,030$ ). Подробные результаты многофакторного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Предикторы SDS-ИМТ у детей 6–9 лет (общая линейная модель)

Предиктор	Коэффициент ( $\beta$ )	p	95% ДИ (нижняя – верхняя)
Константа	-10,67	<0,001	[-12,85; -8,49]
Пол (жен,)	-0,18	0,050	[-0,366; 0,005]
Рост ребенка, см	0,062	<0,001	[0,044; 0,080]
ИМТ матери	0,045	<0,001	[0,022; 0,067]
ИМТ отца	0,046	<0,001	[0,022; 0,070]
Масса ребенка при рождении, г	0,0002	0,030	[0,0000188; 0,000]

Примечание: Характеристики модели:  $R^2 = 0,177$ ;  $F(5, 601) = 25,91$ ;  $p < 0,0001$ ; AIC = 1889; BIC = 1915. p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Анализ показал статистически значимые ассоциации между SDS по ИМТ и такими факторами, как ИМТ родителей, рост ребенка, масса тела при рождении и пол. Влияние ИМТ матери и отца оказалось сопоставимым по величине вклада, подчеркивая значимость наследственно-семейного фона. Также была установлена достоверная связь между более высоким ростом и повышенным значением SDS-ИМТ (на моментобследования), что может отражать особенности соматотипа у детей с избыточной массой тела.

Полученные результаты подтверждают, что формирование избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста связано с действием комплекса факторов, включающих особенности перинатального и

раннего постнатального развития, параметры питания и физической активности, а также семейный и социальный контекст.

Выявленные статистически значимые ассоциации имеют важное клинико-эпидемиологическое значение и соответствуют современным представлениям о полиэтиологической природе детского ожирения. Представленные данные не только дополняют результаты однофакторного анализа, но и подчеркивают важность комплексного подхода к оценке риска формирования нарушений нутритивного статуса у детей. Выявленные ассоциации обосновывают необходимость дальнейшего углубленного анализа с применением биомолекулярного и кластерного подхода.

### **3.2 Клиническая характеристика детей с ожирением**

Дальнейший анализ в группах обследованных детей с ожирением и контрольных выборках позволил более детально охарактеризовать жалобы, анамнез и особенности течения заболевания.

В целях обеспечения полноты клинической характеристики детей с ожирением и выявления возможных связей с ранее описанными индивидуальными и анамнестическими особенностями, анализ жалоб осуществлялся поэтапно:

1. На первом этапе проведено сравнение частоты жалоб у детей с ожирением и у детей с нормальной массой тела.

2. На втором этапе выполнено внутригрупповое сравнение между детьми младшего и подросткового возраста с целью выявления возрастных различий в структуре жалоб.

3. На третьем этапе проанализированы ассоциации жалоб с показателями физического развития (SDS ИМТ), длительностью ожирения и другими ранее зафиксированными параметрами.

Такой подход позволяет не только описать клинический профиль детей с ожирением, но и наметить направления для последующей стратификации пациентов с учетом различий в симптоматике и анамнезе.

В ходе анамнестического и клинического обследования была проведена систематизация жалоб, отражающих особенности аппетита, эмоционального и физического состояния, сна и общего самочувствия у детей с ожирением. Для комплексной оценки поведенческих и психоэмоциональных характеристик использовалась валидированная шкала PedsQL 4.0, охватывающая четыре ключевых домена: физическое, эмоциональное, социальное и школьное функционирование. Вопросы шкалы дополнялись индивидуальными анкетами, заполняемыми родителями и/или самими детьми, что позволило зафиксировать как субъективные жалобы, так и объективно интерпретируемые проявления.

Структура анализа была выстроена с ориентацией на указанные домены, при этом особое внимание уделялось жалобам, отражающим пищевое поведение, сон, эмоциональные реакции и соматические проявления, ассоциированные с избыточной массой тела. Это соответствует современным представлениям о клиническом профиле детей с ожирением, включающем поведенческие, соматические и психоэмоциональные компоненты.

Анализ жалоб у детей с ожирением выявил широкий спектр отклонений, охватывающих как особенности пищевого поведения, так и эмоционально-поведенческие реакции. Наибольшее диагностическое значение имеют жалобы, отражающие дисрегуляцию аппетита, склонность к перееданию и психоэмоциональные особенности, что подтверждается как данными литературы, так и результатами настоящего исследования.

У детей с ожирением 6–9 лет достоверно чаще по сравнению с контрольной группой регистрировались повышенный аппетит (57,0% против 25,0%;  $p < 0,001$ ), эпизоды вечернего переедания (33,7% против 10,3%;  $p = 0,001$ ) и эмоциональное переедание, возникающее преимущественно на фоне тревожности или стресса (34,9% против 8,8%;  $p < 0,001$ ). Сходные тенденции отмечены у подростков 12–15 лет: эмоциональное переедание указывалось в 55,0% случаев против 15,1% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), а чувство голода вскоре после еды — в 42,5% против 14,0% ( $p = 0,002$ ).

Пищевые предпочтения в сторону сладких и мучных продуктов отмечались более чем у 65% детей с ожирением в обеих возрастных группах, что также достоверно превышало показатели контроля ( $p < 0,001$ ).

Жалобы, отражающие обратную сторону регуляции аппетита — такие как снижение аппетита или отказ от еды — встречались редко и не отличались между группами (9,3% и 7,4% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Эмоционально-поведенческие симптомы — тревожность, раздражительность, плаксивость — также чаще регистрировались у детей с ожирением, особенно в подростковом возрасте. Однако различия не всегда достигали статистической значимости: например, частота указания на повышенную тревожность составила 30,0% у подростков с ожирением против 18,6% в контрольной группе ( $p = 0,14$ ). Подобные проявления, по всей видимости, отражают комплексное взаимодействие между ожирением и эмоциональной регуляцией, при этом нарастание частоты к подростковому возрасту согласуется с данными литературы.

Полученные результаты позволяют выделить наиболее характерные жалобы у детей с ожирением, среди которых доминируют признаки нарушения пищевого поведения — преимущественно эмоционального и внешне обусловленного типа.

Анализ соматических жалоб и нарушений сна выявил ряд характерных симптомов, достоверно чаще встречающихся у детей с ожирением. Так, утомляемость наблюдалась у 31,4% детей младшего возраста с ожирением против 17,6% в контрольной группе ( $p = 0,033$ ), а в подростковом возрасте данный показатель достигал 45,0% (против 18,6%;  $p = 0,004$ ), что может отражать как физическую, так и психоэмоциональную перегрузку.

Среди жалоб, ассоциированных с нарушением сна, у детей с ожирением чаще регистрировались эпизоды храпа и апноэ по наблюдению родителей (23,8% у младших и 30,0% у подростков против 8,8% и 8,1% в контрольных группах соответственно;  $p < 0,05$ ), а также указания на плохой сон и частые пробуждения, особенно в подростковой группе (37,5% против 16,3%;

$p = 0,014$ ). Эти проявления могут свидетельствовать о ранних признаках дыхательных и нейровегетативных расстройств при ожирении у детей.

Жалобы на головные боли также чаще встречались у подростков с ожирением (37,5% против 11,6%;  $p = 0,003$ ), тогда как у младших детей статистически значимых различий выявлено не было. Одышка при физической нагрузке отмечена у каждого четвертого ребенка с ожирением 6–9 лет и более чем у трети подростков, что отражает ограничение физической активности и снижение толерантности к нагрузке. У подростков с ожирением значительно чаще, чем в контрольной группе, отмечались симптомы, ассоциированные с повышением артериального давления — головокружения, ощущение сердцебиения, пульсации в висках (27,5% против 4,7%;  $p < 0,001$ ), тогда как у младших детей подобные жалобы встречались реже и не достигали уровня статистической значимости (таблица 4).

Таблица 4 – Частота жалоб на общее самочувствие и нарушения сна у детей с ожирением и в контрольной группе

Жалобы	6–9 лет: ожирение (n=172)	6–9 лет: норма (n=68)	p	12–15 лет: ожирение (n=40)	12–15 лет: норма (n=86)	p
Быстрая утомляемость	54 (31,4%)	12 (17,6%)	0,033	18 (45,0%)	16 (18,6%)	0,004
Жалобы на плохой сон (бессонница, частые пробуждения)	38 (22,1%)	9 (13,2%)	0,12	15 (37,5%)	14 (16,3%)	0,014
Храп или апноэ во сне (по наблюдению родителей)	41 (23,8%)	6 (8,8%)	0,011	12 (30,0%)	7 (8,1%)	0,001
Головные боли	29 (16,9%)	7 (10,3%)	0,24	15 (37,5%)	10 (11,6%)	0,003
Боль в животе	34 (19,8%)	10 (14,7%)	0,37	8 (20,0%)	12 (14,0%)	0,35
Жалобы на потливость, приливы жара	20 (11,6%)	4 (5,9%)	0,22	9 (22,5%)	5 (5,8%)	0,011

Жалобы	6–9 лет: ожирение (n=172)	6–9 лет: норма (n=68)	p	12–15 лет: ожирение (n=40)	12–15 лет: норма (n=86)	p
Одышка при физической нагрузке	40 (23,3%)	5 (7,4%)	0,005	14 (35,0%)	8 (9,3%)	<0,001
Симптомы, ассоциированные с повышением АД (головокружения, сердцебиение, пульсация в висках)	18 (10,5%)	2 (2,9%)	0,067	11 (27,5%)	4 (4,7%)	<0,001

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таким образом, у детей с ожирением чаще регистрировались жалобы соматического и вегетативного характера, усиливающиеся с возрастом и продолжительностью заболевания.

### 3.2 Семейный анамнез

Анализ семейного анамнеза показал, что наиболее распространенные варианты хронической неинфекционной патологии родителей — артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа — достоверно чаще встречались у ближайших родственников детей с ожирением по сравнению с контрольной группой.

Наиболее выраженные различия отмечены по наличию ожирения у ближайших родственников: в младшей возрастной группе (6–9 лет) этот показатель составил 58,1% против 28,4% в контроле ( $p < 0,001$ ), а у подростков 12–15 лет — 67,5% против 45,3% соответственно ( $p=0,018$ ). Для артериальной гипертензии различия также были значимыми у детей 6–9 лет (47,7% против 32,1%;  $p=0,009$ ), тогда как у подростков отмечалась лишь тенденция (52,5% против 33,7%;  $p=0,054$ ). Аналогичная картина наблюдалась для дислипидемии: у младших детей различия были достоверными (42,4% против

21,3%;  $p < 0,001$ ), тогда как у подростков достигали лишь пограничного уровня значимости (50,0% против 32,6%;  $p=0,062$ ).

Сахарный диабет 2 типа и нарушения углеводного обмена у родственников встречались у 20,9% детей 6–9 лет против 11,8% в контроле ( $p=0,084$ ), а в подростковой группе различия оказались достоверными — 35,0% против 15,1% ( $p=0,021$ ). Семейная отягощенность по двум и более метаболическим нарушениям (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа) выявлена у 22,7% детей 6–9 лет с ожирением против 8,8% в контроле ( $p=0,014$ ) и у 32,5% подростков против 18,6% ( $p=0,049$ ).

Поведенческие особенности семейного уклада также продемонстрировали различия в младшей возрастной группе: нерегулярные приемы пищи (40,1% против 22,1%;  $p=0,012$ ), использование пищевых поощрений (36,0% против 18,0%;  $p=0,011$ ) и низкая физическая активность родителей (46,5% против 27,9%;  $p=0,014$ ) достоверно чаще встречались в семьях детей с ожирением. У подростков аналогичные различия также отмечались (например, низкая физическая активность родителей — 55,0% против 40,7%), но статистической значимости не достигли ( $p > 0,05$ ). Эпизоды хронического семейного стресса или развод родителей наблюдались чаще у детей с ожирением, преимущественно в младшей группе (30,2% против 19,1%;  $p=0,094$ ), однако статистически значимых различий выявлено не было.

Таким образом, полученные данные подтверждают важную роль семейных факторов — как наследственных, так и поведенческих — в формировании ожирения у детей. Более прочная корреляция между ИМТ родителей и подростков ( $r=0,43$ ;  $p < 0,01$ ) по сравнению с младшими детьми ( $r=0,26$ ;  $p=0,032$ ) может отражать как генетическую предрасположенность, так и накопление факторов, поддерживающих избыточную массу тела в течение длительного времени. (рисунок 7).

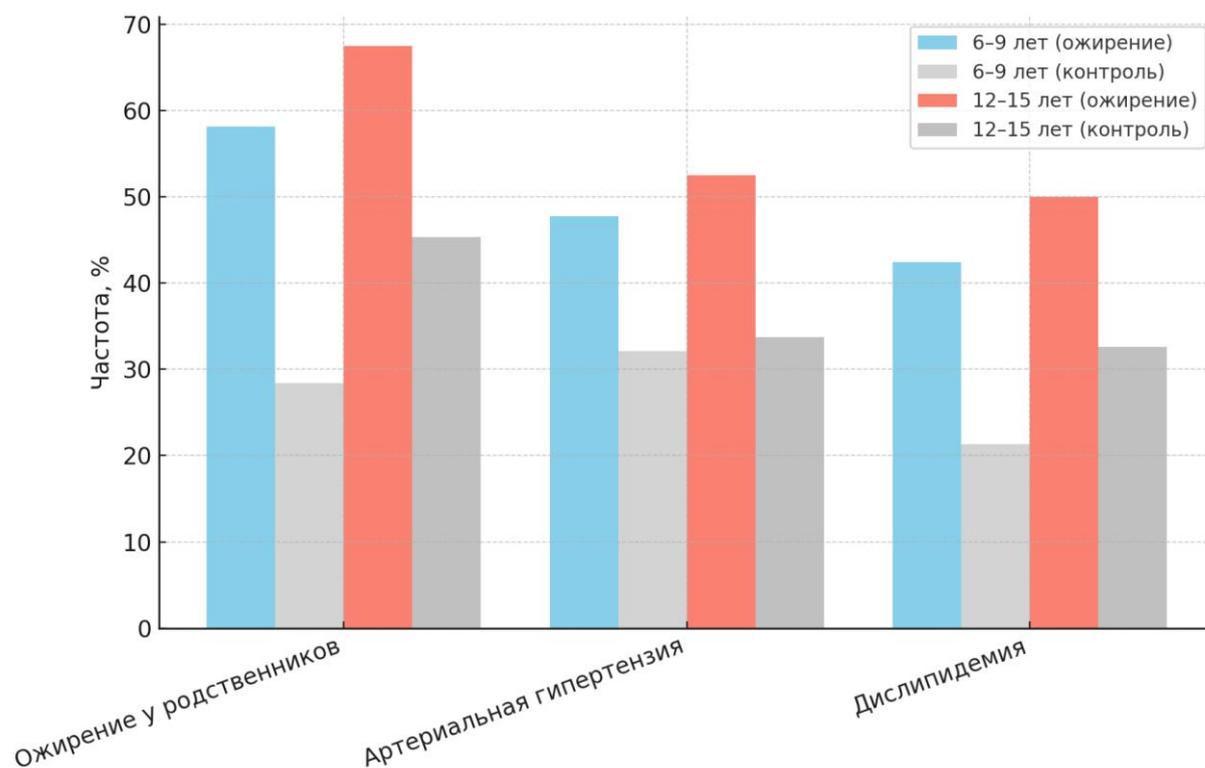


Рисунок 7 - Частота ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии у ближайших родственников детей с ожирением по сравнению с контрольными группами (6–9 и 12–15 лет). Примечание. На рисунке представлены только три ключевых фактора семейного анамнеза, так как именно они отражают наиболее устойчивые ассоциации с ожирением у детей, подтвержденные статистически и имеющие клиническое значение.

Эти показатели считаются основными маркерами семейной предрасположенности к метаболическим нарушениям и являются наиболее изученными предикторами риска в педиатрической популяции.

Дети с ожирением достоверно чаще оказывались единственными в семье: в младшей возрастной группе — 51,0% против 38,0% у детей с нормальной массой тела ( $p=0,021$ ), тогда как у подростков эта разница была менее выраженной и статистически не достигала значимости (55,0% против 45,3%;  $p=0,263$ ). Такая особенность семейной структуры может усиливать влияние родительской модели питания и физической активности, ограничивать спонтанную двигательную активность и сопровождаться более высокой родительской тревожностью, что в совокупности повышает риск развития ожирения [154, 215].

Сравнительный анализ факторов, отражающих состояние здоровья матери и течение беременности, показал выраженные различия между группами. Ожирение до беременности отмечалось у 37,8% матерей детей 6–9 лет и у 40,0% матерей подростков с ожирением, что в 2–2,5 раза превышало показатели контрольных групп (8,8% и 8,1% соответственно;  $p=0,002$  и  $p=0,014$ ). Избыточная прибавка массы тела во время беременности также чаще встречалась у матерей детей с ожирением (39,0% и 47,5% против 23,5% и 29,1% в контроле;  $p=0,045$  и  $p=0,061$ ). Существенные различия выявлены и по гестационному сахарному диабету: 24,4% и 27,5% у матерей детей с ожирением против 8,8% и 11,6% в контрольных группах ( $p=0,038$  и  $p=0,049$ ).

Психосоциальный стресс во время беременности оказался значимым фактором только в подростковой группе: 37,5% против 17,4% в контроле ( $p=0,048$ ). В то же время такие осложнения, как преэклампсия, инфекции во время беременности и фетоплацентарная недостаточность, хотя и встречались несколько чаще у матерей детей с ожирением, статистически значимых различий не продемонстрировали (все  $p > 0,05$ ). Таким образом, полученные данные подтверждают ведущую роль ожирения матери до беременности и гестационного сахарного диабета, а также психосоциальных факторов в перинатальном формировании риска ожирения у ребенка (таблица 5).

Анализ параметров роста у детей 6–9 лет с ожирением и в контрольной группе показал сопоставимость перинатальных антропометрических пропорций. Так, SDS веса к возрасту при рождении ( $p=0,121$ ), SDS длины к возрасту при рождении ( $p=0,473$ ) и SDS веса к длине при рождении ( $p=0,291$ ) статистически значимо не различались между группами. SDS длины к возрасту в 18 месяцев также оставался сходным ( $p=0,737$ ). К возрасту 18 месяцев выявлена тенденция к увеличению SDS веса к длине у детей с ожирением ( $1,86 \pm 1,40$  против  $0,76 \pm 0,79$ ;  $p=0,09$ ). При этом средняя продолжительность грудного вскармливания была достоверно меньше в группе ожирения ( $6,76 \pm 6,5$  против  $10,8 \pm 8,5$  мес;  $p=0,017$ ). Прирост массы более  $+0,67$  SDS за первые 18 месяцев жизни чаще встречался у детей с

ожирением (62,7% против 48,0%), однако различия не достигли статистической значимости ( $p=0,639$ ). Различия в темпах постнатального роста формировались уже в первые два года жизни и зависели от нутритивного статуса при рождении. У детей, рожденных крупными для гестационного возраста (КГВ), начиная с 12 месяцев отмечались достоверно более высокие значения SDS массы к длине по сравнению с детьми нормальными для гестационного возраста (НГВ) и малыми для гестационного возраста (МГВ): в 12 мес ( $p=0,033$ ), 15 мес ( $p=0,018$ ), 18 мес ( $p=0,001$ ) и 24 мес ( $p=0,033$ ). У детей, рожденных с нормальной массой для гестационного возраста, наблюдалось постепенное смещение SDS массы к длине вверх, тогда как у МГВ выраженного прироста не выявлено, и показатели оставались ближе к медианным значениям.

Таблица 5 – Перинатальные факторы риска у детей с ожирением и в контрольных группах

Перинатальный фактор	Ожирение 6–9 лет (n=172)	Контроль 6–9 лет (n=68)	p	Ожирение 12–15 лет (n=40)	Контроль 12–15 лет (n=86)	p
Ожирение матери до беременности	65 (37,8%)	6 (8,8%)	0,002	16 (40,0%)	7 (8,1%)	0,014
Избыточная прибавка массы тела при беременности	67 (39,0%)	16 (23,5%)	0,045	19 (47,5%)	25 (29,1%)	0,061
Гестационный сахарный диабет	42 (24,4%)	6 (8,8%)	0,038	11 (27,5%)	10 (11,6%)	0,049
Психосоциальный стресс	54 (31,4%)	14 (20,6%)	0,123	15 (37,5%)	15 (17,4%)	0,048

Примечание. В таблице представлены перинатальные факторы, по которым выявлены достоверные различия или тенденции ( $p < 0,1$ ). Остальные показатели (преэклампсия, инфекции во время беременности, фетоплацентарная недостаточность) статистически значимых различий между группами не имели ( $p > 0,05$ ). Статистическая значимость различий между группами оценивалась с использованием  $\chi^2$ -теста; p — значение вероятности различий.

Различия в темпах постнатального роста формировались уже в первые два года жизни и зависели от нутритивного статуса при рождении. Дети,

рожденные крупными для гестационного возраста (КГВ), начиная с 12 месяцев имели достоверно более высокие значения SDS массы к длине по сравнению с НГВ и МГВ: в 12 мес ( $p=0,033$ ), 15 мес ( $p=0,018$ ), 18 мес ( $p=0,001$ ) и 24 мес ( $p=0,033$ ). У детей, рожденных с нормальной массой для гестационного возраста, отмечалось постепенное смещение SDS массы к длине вверх, тогда как у МГВ выраженного прироста не наблюдалось, показатели оставались ближе к медианным значениям (рисунок 8).

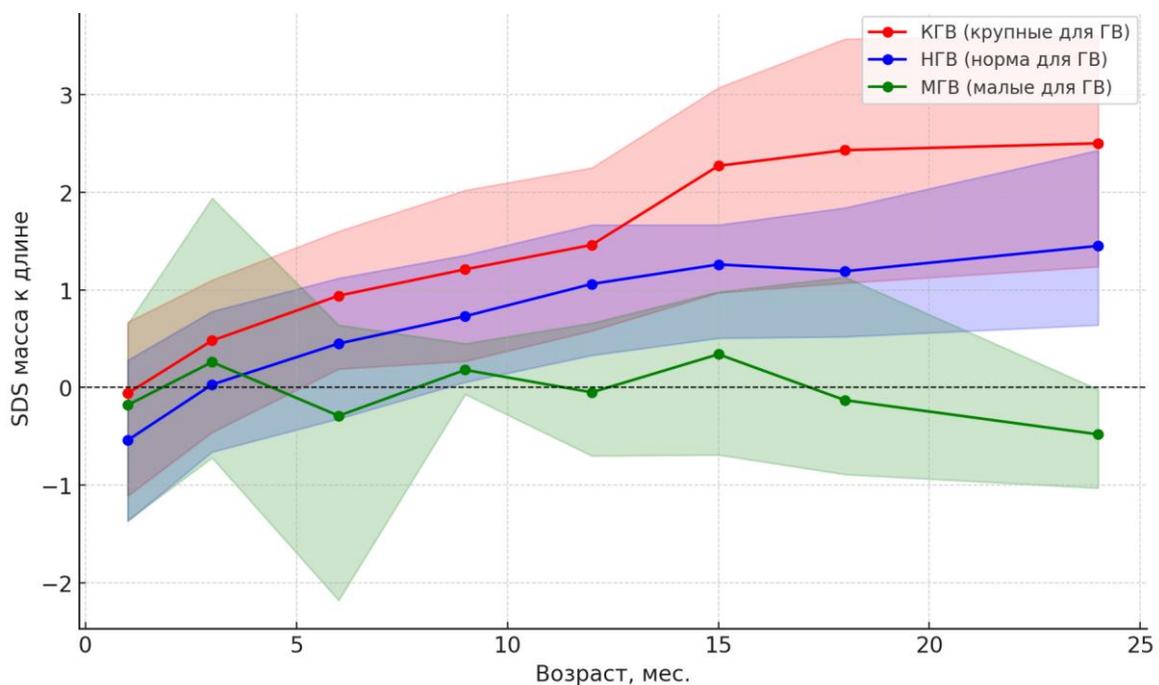


Рисунок 8- Траектория SDS массы к длине у детей в зависимости от нутритивного статуса при рождении (КГВ — крупные, НГВ — нормальные, МГВ — малые для гестационного возраста) с 95% доверительными интервалами. Примечание: У детей, рожденных КГВ, начиная с 12 месяцев отмечалось достоверное опережение SDS массы к длине по сравнению с НГВ и МГВ: 12 мес ( $p=0,033$ ), 15 мес ( $p=0,018$ ), 18 мес ( $p=0,001$ ), 24 мес ( $p=0,033$ ). Несмотря на частичное перекрытие доверительных интервалов, результаты статистического анализа подтверждают значимость различий, что отражает устойчивость выявленного эффекта.

У детей с ожирением уже в первые два года жизни выявлены различия в темпах постнатального роста: при сопоставимых показателях при рождении у них наблюдалась тенденция к более высоким SDS массы к длине к 18 месяцам,

а также более короткая продолжительность грудного вскармливания ( $p=0,017$ ). Дети, рождённые крупными для гестационного возраста, уже с 12 месяцев демонстрировали достоверное опережение траектории SDS массы к длине, прогрессивно нарастающее к 24 месяцам. Это подтверждает, что риск ожирения формируется на ранних этапах постнатального развития. На рисунках 9 и 10 показано расхождение траекторий роста, начинающееся с 12 месяцев и особенно выраженное после 15 месяцев, когда у части детей отмечается ускоренное увеличение массы тела без соответствующего опережающего линейного роста.

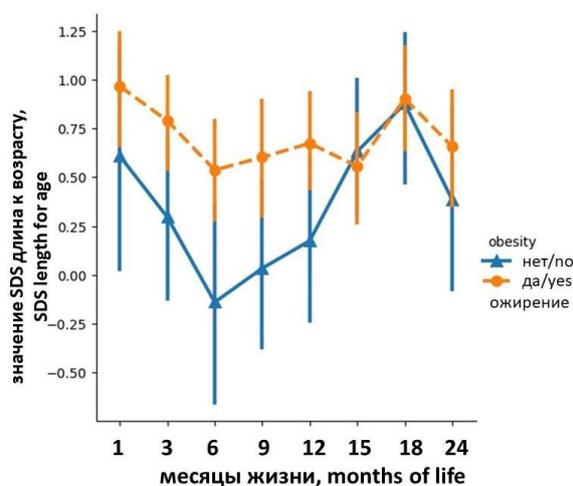


Рисунок 9 – Траектории линейного роста (SDS длины к возрасту) у детей 2013–2016 гг. рождения в зависимости от наличия ожирения в возрасте 6–9 лет

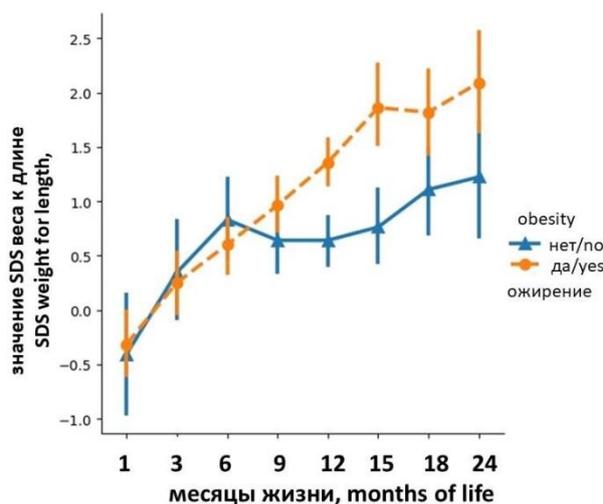


Рисунок 10 – Траектории прироста массы тела относительно длины (SDS массы к длине) у детей 2013–2016 гг. рождения в зависимости от наличия ожирения в возрасте 6–9 лет

Таким образом, результаты анализа указывают на то, что ключевым возрастным интервалом, в течение которого у части детей начинается формироваться неблагоприятная траектория физического развития, ассоциированная с повышением риска ожирения, является период между 12 и 24 месяцами жизни. В это время отмечается ускоренное увеличение массы тела при относительно стабильных показателях длины тела. В это время отмечается ускоренное увеличение массы тела при относительно стабильных показателях длины тела, что впоследствии проявляется выраженными нарушениями физического развития. На момент включения в исследование у всех детей с ожирением имелись антропометрические отклонения за счет избытка массы тела (Приказ Минздрава России № 211н от 14.04.2025). В младшей возрастной группе среднее значение SDS по индексу массы тела составило  $3,15 \pm 0,93$ , а SDS по росту —  $1,62 \pm 0,91$ . В контрольной группе показатели были достоверно ниже:  $0,85 \pm 0,61$  и  $0,75 \pm 0,61$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

У подростков с ожирением средние значения составили  $3,00 \pm 0,65$  SDS по ИМТ и  $1,07 \pm 1,06$  SDS по росту, что также достоверно превышало показатели контрольной группы ( $0,22 \pm 0,68$  и  $0,43 \pm 0,72$  соответственно, оба  $p < 0,001$ ). Половой состав во всех подгруппах был сопоставим: доля мальчиков составила от 53,5% до 60%, статистически значимых различий не выявлено (все  $p > 0,5$ ). Анализ степеней ожирения показал, что в обеих возрастных группах преобладали дети со II и III степенью. Среди детей 6–9 лет I степень ожирения диагностирована у 23,5%, II степень — у 32,4%, III степень — у 28,7%, морбидная степень — у 15,4%. У подростков доля составила 22,5%, 37,5%, 32,5% и 7,5% соответственно.

По данным ретроспективного анамнеза, у 5,8% детей 6–9 лет и у 10% подростков признаки ожирения отмечались уже к возрасту 2 лет. Манифестация ожирения в возрасте до 5 лет зафиксирована у 118 (68,6%) детей младшей группы и у 7 (17,5%) подростков (оба  $p < 0,001$ ). Средняя

длительность ожирения составила  $3,1 \pm 1,3$  года в группе 6–9 лет и  $5,2 \pm 1,8$  года у подростков ( $p < 0,001$ ).

Проведенное физикальное обследование позволило выявить широкий спектр клинических признаков, варьирующих в зависимости от возраста, стадии полового развития и выраженности ожирения. У девочек младшего школьного возраста (6–9 лет) в отдельных случаях уже в возрасте около 8 лет отмечались признаки опережающего полового созревания — развитие молочных желез на стадии Ma2. Эти данные позволяют предположить влияние избыточной массы тела на ускорение темпов пубертата. В то же время у части подростков мужского пола (12–15 лет) с выраженным ожирением зафиксированы признаки замедленного, догоняющего полового развития (2 стадия по Таннеру при возрасте старше 13 лет), что может указывать на нарушение регуляции оси гипоталамус–гипофиз–гонады.

Возрастная структура кожных и сосудистых проявлений также отличалась. У подростков достоверно чаще встречались стрии кожи (55,0% против 28,5%,  $p=0,002$ ), acanthosis nigricans (45,0% против 19,8%,  $p < 0,001$ ) и жирная себорея кожи лица (35,0% против 11,0%,  $p < 0,001$ ), что может отражать более длительное течение ожирения и наличие инсулинорезистентных сдвигов. Однако, важно отметить, что некоторые из этих признаков наблюдались и у детей младшего возраста — предположительно до формирования выраженных метаболических нарушений, что делает их потенциально значимыми для ранней диагностики.

Также выявлены различия в показателях вегетативной регуляции и артериального давления. Признаки симпатoadреналовой гиперактивации (тахикардия, гипергидроз, лабильность АД) наблюдались у 27,5% подростков и 12,2% младших детей ( $p=0,015$ ), установленный диагноз «Артериальная гипертензия» — у 22,5% и 10,5% соответственно ( $p=0,038$ ), при этом средние уровни систолического АД составили ( $123,5 \pm 9,7$  мм рт. ст. у подростков против  $107,8 \pm 8,9$  мм рт. ст. у младших), а диастолического ( $74,15 \pm 7,8$  мм рт. ст. у подростков против  $67,20 \pm 7,80$  у детей 6-9 лет), таблица 6.

Таким образом, уже на этапе первичного физикального осмотра были выявлены клинические наблюдения, которые могут быть использованы как ориентиры для последующего анализа лабораторных и инструментальных данных. Они позволяют предположить, что у разных пациентов ожирение сопровождается различным клиническим профилем, формирующимся задолго до появления выраженных нарушений обмена. Эти особенности были использованы в дальнейшей аналитике как предварительные ориентиры для последующего комплексного анализа, направленного на выявление устойчивых клинических закономерностей.

Таблица 6 – Частота клинических признаков у детей с ожирением по результатам физикального обследования (сравнение возрастных групп)

Признаки	6–9 лет (n=172)	12–15 лет (n=40)	р- значение
Центральный тип ожирения (абдоминальное распределение)	146 (84,9%)	36 (90,0%)	0,42
Стрии кожи	49 (28,5%)	22 (55,0%)	0,002
Acanthosis nigricans (потемнение кожи в складках)	34 (19,8%)	18 (45,0%)	<0,001
Фолликулярный кератоз	28 (16,3%)	10 (25,0%)	0,17
Себорея, жирная кожа лица и головы	19 (11,0%)	14 (35,0%)	<0,001
Признаки симпатoadреналовой гиперактивации (тахикардия, гипергидроз, лабильность АД)	21 (12,2%)	11 (27,5%)	0,015
Половая стадия по Таннеру $\geq 3$	—	19 (47,5%)	—

Примечание: р — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Анализ осложнений и коморбидных состояний у детей с ожирением выявил выраженные возрастные различия и вариабельность клинических проявлений. Наиболее часто встречающимися нарушениями в обеих возрастных группах оказались расстройства углеводного обмена — у 16,9 % детей 6–9 лет и 30,0 % подростков ( $p=0,044$ ), неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит) — 15,7 % и 32,5 % соответственно ( $p=0,012$ ), а также артериальная гипертензия — 10,5 % и 22,5 % ( $p=0,038$ ).

В подростковой группе обращает на себя внимание высокая доля клинически значимых сочетаний: у 30,2 % одновременно выявлены признаки стеатоза печени, артериальной гипертензии и кожные проявления инсулинорезистентности (acanthosis nigricans). У 41,9 % подростков зарегистрировано сочетание стрий, акантоза и повышенного артериального давления — признаки, указывающие на возможную тенденцию к более тяжелому течению заболевания (таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность состояний, включенных в перечень коморбидных нарушений при ожирении согласно клиническим рекомендациям (у детей двух возрастных групп)

Состояние	6–9 лет (n=172)	12–15 лет (n=40)	р- значение
Нарушения углеводного обмена (НТГ, НГН, ИР, СД)	29 (16,9 %)	12 (30,0 %)	0,044
Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз/стеатогепатит)	27 (15,7 %)	13 (32,5 %)	0,012
Артериальная гипертензия	18 (10,5 %)	9 (22,5 %)	0,038
Дислипидемия	23 (13,4 %)	7 (17,5 %)	0,466
Ускоренное половое развитие	10 (5,8 %)	0 (0,0 %)	-
Задержка полового развития	0 (0,0 %)	4 (10,0 %)	-
Синдром гиперандрогении (гирсутизм, акне)	7 (4,1 %)	5 (12,5 %)	0,058
Синдром апноэ-гипопноэ сна	4 (2,3 %)	3 (7,5 %)	0,100
Нарушения опорно-двигательной системы (Блаунт, остеоартрит, спондилолистез)	0 (0)	3 (7,5 %)	-
Желчнокаменная болезнь	0 (0 %)	0 (0 %)	-

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; НГН — нарушение гликемии натощак; ИР — инсулинорезистентность; СД — сахарный диабет; р — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Сопутствующие состояния встречались у значительной части детей с ожирением, хотя статистически значимых различий между возрастными группами по большинству показателей выявлено не было (все  $p > 0,1$ ), рисунок 11. Наиболее часто фиксировались функциональные расстройства ЖКТ: запоры — у 10,5% детей 6–9 лет и 17,5% подростков ( $p=0,223$ ), дискинезия

желчевыводящих путей — у 14,0% и 20,0% ( $p=0,312$ ). Признаки гастроэзофагеального рефлюкса встречались реже (5,8% и 10,0%;  $p=0,289$ ).

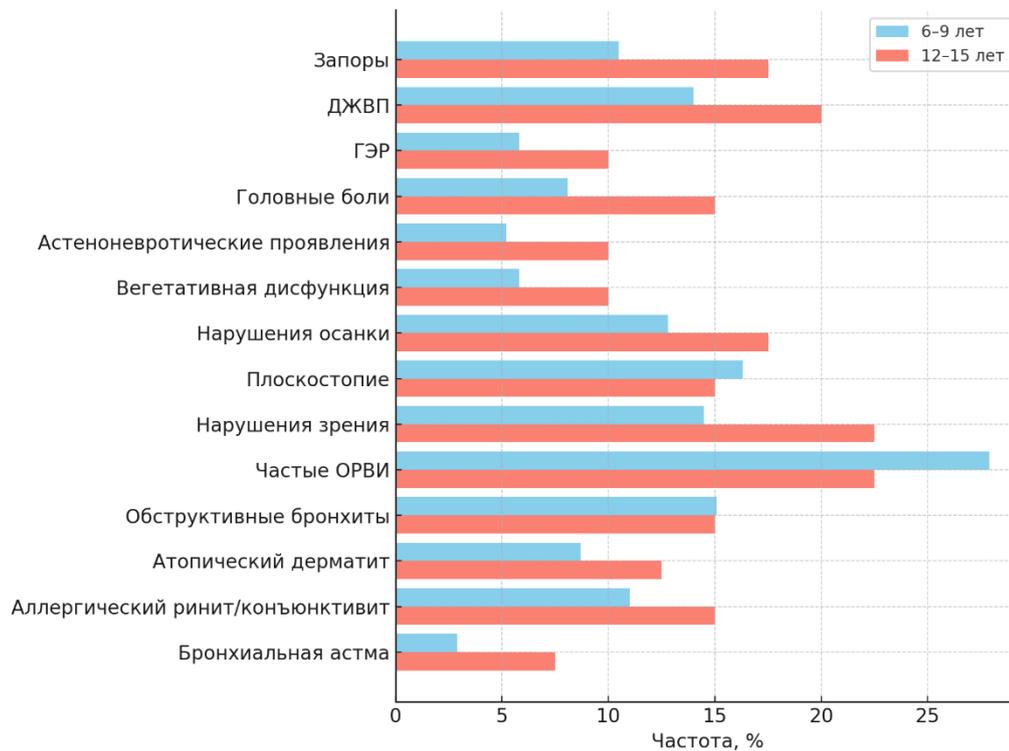


Рисунок 11 - Распространенность сопутствующих состояний у детей с ожирением в зависимости от возраста (6–9 и 12–15 лет). По данным  $\chi^2$ -теста статистически значимых различий между возрастными подгруппами не выявлено (все  $p > 0,05$ ). Наиболее часто фиксировались частые ОРВИ, патология органа зрения, функциональные расстройства ЖКТ и нарушения осанки. Несмотря на отсутствие достоверных различий, у подростков чаще встречались головные боли, астеноневротические проявления и аллергопатология. Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс; ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей; ОРВИ — острые респираторные вирусные инфекции; нарушения зрения – миопия, астигматизм.

Неврологические отклонения были представлены головными болями (8,1% и 15,0%;  $p=0,176$ ), астеноневротическими проявлениями (5,2% и 10,0%;  $p=0,261$ ) и вегетативной дисфункцией (5,8% и 10,0%;  $p=0,313$ ). Нарушения осанки отмечались у 12,8% детей и 17,5% подростков ( $p=0,427$ ), плоскостопие — у 16,3% и 15,0% ( $p=0,840$ ), снижение зрения — у 14,5% и 22,5% ( $p=0,213$ ). Респираторные заболевания, в частности частые ОРВИ (> 6 эпизодов в год), встречались у 27,9% детей и 22,5% подростков ( $p=0,491$ ), а обструктивные

бронхиты — у 15,1% и 15,0% ( $p=1,000$ ). Аллергические заболевания также имели сходную частоту: атопический дерматит — 8,7% и 12,5% ( $p=0,428$ ), аллергический ринит/конъюнктивит — 11,0% и 15,0% ( $p=0,488$ ), бронхиальная астма в ремиссии — 2,9% и 7,5% ( $p=0,164$ ).

Таким образом, наиболее распространенными сопутствующими состояниями у детей с ожирением являлись функциональные нарушения ЖКТ и опорно-двигательной системы, а также респираторные и аллергические заболевания. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между возрастными подгруппами ( $p > 0,05$ ), совокупность этих состояний формирует неблагоприятный фон, влияющий на качество жизни и адаптационные резервы организма.

Следующим этапом анализа стало исследование метаболических показателей, позволяющих оценить выраженность нарушений углеводного и липидного обмена, а также вовлечение органов-мишеней. Анализ биохимических показателей выявил статистически значимые возрастные различия. Уровень глюкозы у подростков 12–15 лет был выше, чем у детей 6–9 лет ( $5,31 \pm 0,48$  против  $5,01 \pm 3,68$  ммоль/л;  $p=0,000$ ), при этом частота превышения референсных значений составила 32,5% против 2,2% ( $p=0,001$ ). Это свидетельствует о более выраженных нарушениях углеводного обмена в подростковой группе.

Изменения липидного профиля также носили возрастную специфику: снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) отмечено у 42,5% подростков против 2,2% детей младшего возраста ( $p=0,000$ ), а гипертриглицеридемия — у 35,0% и 17,5% соответственно ( $p=0,012$ ). Повышение уровня общего холестерина и ЛПНП встречалось реже и не имело статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). У детей с ожирением основными метаболическими нарушениями были снижение ЛПВП и повышение триглицеридов (ТГ), преимущественно у подростков. Трансаминазы в среднем оставались в норме, однако у части детей отмечалось повышение, чаще АСТ (13,1% в младшей группе против 5,0% у подростков;

$p=0,145$ ), что отражает возрастную тенденцию без статистической значимости (таблица 8).

Таблица 8 – Биохимические показатели у детей с ожирением в зависимости от возраста

Показатель	6–9 лет, M±SD	n (%) отклонений	12–15 лет, M±SD	n (%) отклонений	p
Глюкоза, ммоль/л	5,01 ± 3,68	3 (2,2%)	5,31 ± 0,48	13 (32,5%)	0,000
ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,31	3 (2,2%)	1,01 ± 0,18	17 (42,5%)	0,000
ТГ, ммоль/л	0,91 ± 0,51	24 (17,5%)	1,12 ± 0,51	14 (35,0%)	0,006
АСТ, Ед/л	28,16 ± 8,45	18 (13,1%)	21,55 ± 5,07	2 (5,0%)	0,000

Примечание: Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение (M±SD). В графе «n (%) отклонений» указано число детей и их доля в группе, у которых показатель выходил за пределы референсных значений. Статистическая значимость различий между возрастными группами оценивалась методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для количественных переменных и  $\chi^2$ -теста для категориальных ( $p < 0,05$  считалось значимым).

Таким образом, уже в детском возрасте у пациентов с ожирением выявляются биохимические признаки метаболической дезадаптации, а в подростковом возрасте нарушения углеводного и липидного обмена приобретают более выраженный характер, что подтверждает их клиническую значимость в качестве ранних маркеров риска осложненного течения заболевания.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, выполненное всем детям в рамках клинического обследования, позволило выявить признаки, косвенно отражающие вовлечение печени как органа-мишени при ожирении. Наиболее частыми изменениями у детей 6–9 лет являлись увеличение размеров правой доли печени (73,0%) и ее неоднородная эхоструктура (15,0%). Увеличение размеров правой доли, как правило, сочеталось с нормальным эхосигналом, что может интерпретироваться как начальные проявления стеатоза без выраженных структурных нарушений. Тем не менее, в 15,3% случаев сочетание изменений эхоструктуры с

биохимическими признаками (гипертриглицеридемией и/или повышением АЛТ) указывает на ранние структурные изменения печени, соответствующие начальному этапу формирования НАЖБП

У подростков 12–15 лет, у которых также проводилось УЗИ печени, структурные изменения были более выраженными. В частности, неоднородная эхоструктура регистрировалась у 25 % обследованных, а увеличение размеров правой доли — у 80 %. В 25 % случаев эти изменения сопровождались биохимическими отклонениями (повышением уровня АЛТ и/или триглицеридов), что в совокупности позволяет предположить более высокую распространенность неалкогольной жировой болезни печени в данной возрастной группе. Эти данные коррелируют с достоверно более высокой частотой гипертриглицеридемии (35,0 %) и тенденцией к повышению АЛТ (7,5 %) у подростков по сравнению с детьми младшего возраста, подчеркивая прогрессирование обменных нарушений в пубертате. Таким образом, результаты ультразвукового исследования подтверждают наличие структурных изменений печени уже на доклиническом этапе у части детей с ожирением, с тенденцией к усилению выраженности и частоты этих признаков в подростковом возрасте.

Биоимпедансный анализ состава тела у детей с ожирением выявил выраженное патологическое накопление жировой ткани. Абсолютные значения жировой массы тела составляли в среднем  $15,27 \pm 6,83$  кг у детей 6–9 лет и  $39,06 \pm 9,73$  кг у подростков 12–15 лет. Во всех подгруппах полученные значения превышали 97-й центиль возрастно-половых нормативов как у мальчиков, так и у девочек, что свидетельствует о выраженном отклонении состава тела от физиологической нормы [5].

Показатели тощей массы тела находились на уровне  $28,26 \pm 6,89$  кг у детей младшего возраста и  $53,50 \pm 9,88$  кг у подростков, а скелетная мышечная масса составляла  $11,94 \pm 4,28$  кг и  $24,99 \pm 5,03$  кг соответственно. Абсолютные значения безжирового и мышечного компонентов также превышали верхние границы возрастных референсных диапазонов, что отражает общее

увеличение массы тела у детей с ожирением. Вместе с тем на фоне выраженного избытка жирового компонента относительный вклад безжировой и скелетной мышечной массы в структуру массы тела был снижен, что указывает на диспропорциональное перераспределение компонентов состава тела, характерное для ожирения.

Доля скелетной мускулатуры в структуре тощей массы составляла  $41,30 \pm 6,74 \%$  и  $45,73 \pm 6,69 \%$  и находилась в диапазоне возрастных нормативов, что может отражать компенсаторные процессы, направленные на поддержание функциональной адаптации растущего организма в условиях избыточной массы тела.

Фазовый угол, отражающий состояние клеточной массы и биоэлектрические свойства тканей, составлял  $5,64 \pm 0,52^\circ$  и  $5,40 \pm 1,36^\circ$  и не демонстрировал клинически значимых отклонений от нормативных значений, что указывает на относительную сохранность структурной целостности клеточных мембран у обследованных детей с ожирением.

Таким образом, базовое клинико-лабораторное и инструментальное обследование позволило выявить ключевые метаболические и соматические особенности детей с ожирением в разные возрастные периоды. Установленные различия отражают возрастную динамику нарушений, ассоциированных с ожирением, и подчеркивают необходимость индивидуализированного подхода к оценке тяжести состояния и формированию лечебной тактики.

### **Резюме**

В результате выполненного исследования установлено, что распространенность ожирения у детей школьного возраста имеет половые различия: у мальчиков достоверно чаще выявлялись избыточная масса тела и ожирение, тогда как у девочек — нормальный и пониженный нутритивный статус ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Существенные различия в образе жизни были связаны со способом возвращения из школы: дети с ожирением чаще доставлялись на

личном транспорте ( $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Наибольший вклад в формирование ожирения вносили семейные факторы: повышенный ИМТ родителей (ANOVA,  $p < 0,001$ ), а также ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия у родственников первой степени. Среди перинатальных факторов значимыми оказались ожирение матери до беременности ( $p < 0,05$ ) и гестационный сахарный диабет ( $p < 0,05$ ), что подтверждает определяющее значение наследственно-обусловленного и перинатального контекста.

На современном этапе показано, что у 68,6% детей манифестация ожирения происходит до 5 лет; достоверное опережение темпов прироста массы у детей, рожденных крупными для гестационного возраста, фиксируется уже с 12 месяцев жизни ( $p < 0,05$ ), что подчеркивает критическую роль раннего возраста в формировании риска ожирения.

Ожирение у детей характеризуется сочетанием изменений пищевого поведения (эмоциональное переедание — до 55%,  $p < 0,001$ ), нарушений сна (до 30%,  $p < 0,05$ ) и отклонений углеводного и липидного обмена (гипергликемия, снижение ЛПВП, гипертриглицеридемия,  $p < 0,05$ ), что указывает на системный характер заболевания уже в детском возрасте.

## ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ, ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

### 4.1 Метаболическое воспаление у детей с ожирением: системные и сосудисто-эндотелиальные компоненты

В настоящем исследовании воспаление у детей с ожирением рассматривалось как многокомпонентный процесс, включающий системные острофазные показатели, провоспалительные цитокины, сосудисто-эндотелиальные маркеры и адипокиновое звено. Для комплексной оценки характера и выраженности воспалительного ответа были рассчитаны интегральные показатели, отражающие активность отдельных звеньев воспалительного каскада (цитокинового, эндотелиального, острофазного).

Анализ полученных данных подтвердил наличие выраженных различий по воспалительным и адипокиновым маркерам между детьми с ожирением и контрольной группой. Наиболее существенные различия выявлены в уровне вчСРБ: медиана у детей с ожирением почти в 3,5 раза превышала таковую в контрольной группе (2,54 против 0,76 мг/л,  $p < 0,001$ ), а 46,7 % детей с ожирением демонстрировали значения вчСРБ выше 75-го перцентиля контрольной группы. Традиционный СРБ также был достоверно выше (1,84 против 1,22 мг/л,  $p = 0,001$ ), с превышением у 37,2 % детей.

Цитокиновое звено воспаления было активировано в меньшей степени, но также демонстрировало статистически значимые отличия. Уровни ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  были повышены у детей с ожирением ( $p = 0,003$ ), однако доля детей, у которых концентрации этих цитокинов превышали 75-й перцентиль контроля, была сравнительно невелика (16,1 % и 19,0 % соответственно). Это может свидетельствовать о межиндивидуальной гетерогенности активации цитокинового каскада или о более позднем его включении в патогенез по сравнению с острофазным ответом.

Сосудисто-эндотелиальный компонент воспаления также был выражен у детей с ожирением: уровни селектина Е и селектина Р были значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), а 22,6 % и 23,4 % детей, соответственно, демонстрировали значения выше 75-го перцентиля контроля. Уровень VEGF, напротив, не различался между группами ( $p = 0,874$ ), что, возможно, отражает его меньшую чувствительность к метаболическому воспалению в детском возрасте или влияние компенсаторных механизмов ангиогенеза. Особого внимания заслуживает снижение уровня адипонектина – ключевого противовоспалительного адипокина: медиана у детей с ожирением была достоверно ниже (9,98 против 10,58 мкг/мл,  $p = 0,011$ ), причем у 80,3 % детей его концентрации находились ниже 25-го перцентиля контрольной группы. Это подчеркивает роль дисбаланса в адипокиновом профиле в поддержании воспалительного фона и, вероятно, в развитии метаболических осложнений ожирения (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительный анализ воспалительных и адипокиновых маркеров у детей с ожирением и в контрольной группе

Показатель	Ожирение Me [Q1; Q3]	Контроль Me [Q1; Q3]	p	Доля детей с ожирением с уровнем выше $\uparrow 75\%$ контроля
вчСРБ, мг/л	2,54 [0,94; 3,87]	0,76 [0,33; 2,38]	<0,001	46,7 %
СРБ (традиц.), мг/л	1,84 [1,10; 3,11]	1,22 [0,70; 2,04]	0,001	37,2 %
ИЛ-6, пг/мл	8,40 [7,34; 10,38]	7,01 [6,67; 8,56]	0,003	16,1 %
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	11,31 [10,62; 11,97]	10,50 [9,74; 11,21]	0,003	19,0 %
VEGF, пг/мл	108,63 [86,51; 123,73]	106,13 [90,81; 122,98]	0,874	8,8 %
Селектин Е, нг/мл	183,9 [140,6; 270,4]	119,8 [101,8; 150,6]	<0,001	22,6 %
Селектин Р, нг/мл	451,9 [336,6; 705,4]	326,5 [269,1; 396,6]	<0,001	23,4 %
Адипонектин*, мкг/мл	9,98 [8,59–11,27]	10,58 [9,21–11,89]	0,011	80,3 % (ниже P25 контроля)

Примечание: \*Для адипонектина, как маркера с обратной направленностью, указана доля детей с ожирением, чьи значения оказались ниже 25 перцентиля контрольной группы; p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ по Спирмену показал, что воспалительные маркеры образуют единый взаимосвязанный континуум у детей с ожирением (рисунок 12). Центральное место занимает вчСРБ, положительно коррелирующий с традиционным СРБ ( $r=0,589$ ;  $p < 0,001$ ), ИЛ-6 ( $r=0,330$ ;  $p=0,024$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r=0,333$ ;  $p=0,021$ ), VEGF ( $r=0,423$ ;  $p=0,004$ ), селектином Р ( $r=0,296$ ;  $p=0,041$ ) и отрицательно — с адипонектином ( $r=-0,199$ ;  $p=0,043$ ). Традиционный СРБ также имел достоверные связи с VEGF ( $r=0,450$ ;  $p=0,006$ ) и селектином Е ( $r=0,468$ ;  $p=0,003$ ), что подчеркивает сопряженность системного и эндотелиального компонентов воспаления.

Дополнительно выявлена корреляция между ИЛ-6 и селектином Е ( $r=0,291$ ;  $p=0,050$ ), а также отрицательная связь между адипонектином и селектином Е ( $r=-0,280$ ;  $p=0,004$ ).

Графическое представление сети корреляций (рисунок 12) наглядно демонстрирует центральную роль вчСРБ и традиционного СРБ, их множественные связи с цитокиновыми и эндотелиальными маркерами, а также противоположное направление влияния адипонектина. Такая визуализация позволяет отчетливо выделить ключевые узлы воспалительного каскада и их взаимосвязь, подтверждая интеграцию системного, цитокинового, эндотелиального и адипокинового звеньев в рамках единого воспалительного процесса, характерного для детского ожирения.

Таким образом, воспаление при ожирении у детей представляет собой не единичный биомаркерный феномен, а комплексный, многоуровневый процесс, включающий как системный острофазный ответ (СРБ), так и специфические сигнальные звенья: цитокиновое (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), сосудисто-эндотелиальное (селектины, VEGF) и адипокиновое (включая адипонектин, см. далее). Между этими компонентами прослеживаются значимые взаимосвязи, позволяющие рассматривать воспаление как единую, но гетерогенно проявляющуюся систему, варьирующую в зависимости от индивидуального фенотипа.

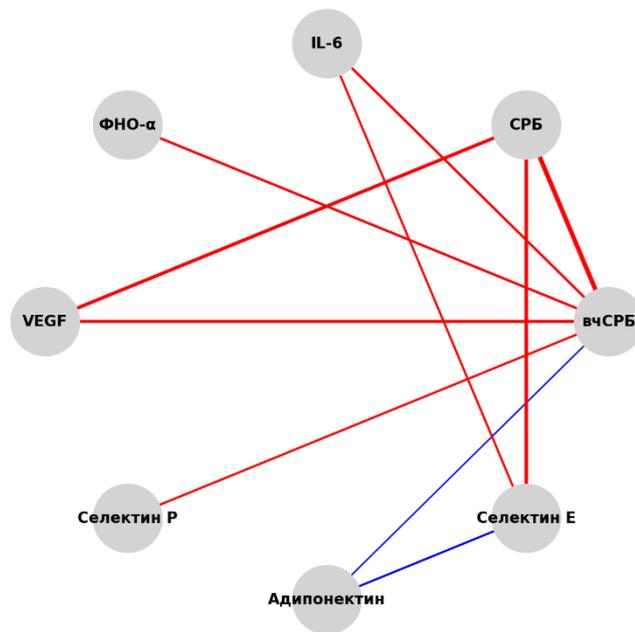


Рисунок 12 - Сеть корреляций воспалительных и адипокиновых маркеров у детей с ожирением. Примечание: красные линии отражают положительные корреляции, синие — отрицательные; толщина линии соответствует силе связи (коэффициент Спирмена,  $r$ ). В центре сети — вЧСРБ и традиционный СРБ, демонстрирующие множественные ассоциации с цитокиновыми и эндотелиальными маркерами; противоположное направление связей адипонектина указывает на его противовоспалительную роль

Для визуализации взаимодействия между основными компонентами воспалительного ответа были рассчитаны интегральные индексы на основе Z-оценок соответствующих маркеров: цитокиновый (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и эндотелиальный (селектин Р, селектин Е и VEGF). Построенная диаграмма демонстрирует, что воспалительная активность у детей с ожирением может быть разнонаправленной и асинхронной — например, с изолированным преобладанием сосудистого или цитокинового звена. Такой подход позволяет отразить патофизиологическую гетерогенность даже в пределах одной возрастной группы и стал основой для дальнейшего выделения стратификационных маркеров и расчета обобщенного воспалительного индекса.

На рисунке 13 представлено распределение детей с ожирением в двухмерном пространстве, отражающем выраженность цитокинового (ось Х:

Z-оценки ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и эндотелиального (ось Y: Z-оценки селектина P и селектина E) компонентов воспалительного ответа. Цвет маркеров соответствует уровню вЧСРБ: зеленым обозначены дети с вЧСРБ  $>2$  мг/л (высокий системный воспалительный фон), синим —  $\leq 2$  мг/л (относительно низкий уровень системного воспаления).

Распределение точек иллюстрирует гетерогенность воспалительных паттернов. В левом верхнем квадранте расположены дети с выраженной эндотелиальной активацией при умеренном цитокиновом компоненте. В правом нижнем квадранте напротив — наблюдается доминирование цитокинового звена при отсутствии признаков эндотелиальной дисфункции. В правом верхнем квадранте сосредоточены наблюдения с одновременным усилением обоих компонентов воспаления, преимущественно у детей с повышенным уровнем вЧСРБ — вероятно, именно они демонстрируют наиболее выраженные формы воспалительного ответа. Цветовая дифференциация подтверждает связь уровня системного воспаления с выраженностью цитокиновой и эндотелиальной активности (рисунок 13).

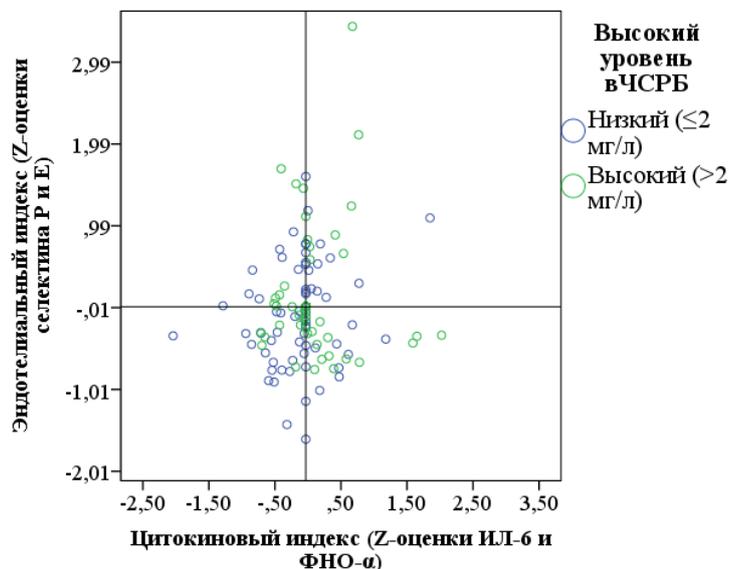


Рисунок 13 – Дифференциация компонентов воспалительного ответа у детей с ожирением (цитокиновый и эндотелиальный индексы, цветовая маркировка по уровню вЧСРБ)

Для оценки взаимосвязи между степенью ожирения и выраженностью воспалительного ответа был рассчитан интегральный индекс воспаления, включающий стандартизированные значения ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , высокочувствительного СРБ, селектина Е и селектина Р.

По данным однофакторного дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия между группами различной степени ожирения ( $F=4,956$ ;  $p=0,005$ ). На фоне прогрессирующего увеличения ИМТ наблюдается возрастание медианных значений интегрального индекса воспаления, наиболее выраженное при морбидном ожирении.

При этом в группе умеренного ожирения (I степень) отмечается наибольший разброс значений, что отражает гетерогенность воспалительных паттернов и подтверждает необходимость дальнейшей стратификации. Постепенное повышение индекса при переходе ко II–III степени и особенно при морбидной форме свидетельствует о формировании более однородного воспалительного профиля.

Установлено, что статистически значимые различия интегрального индекса воспаления наблюдаются между детьми с морбидным ожирением и группами I и II степени ( $p=0,006$  и  $p=0,025$  соответственно). Различия между I, II и III степенью ожирения статистической значимости не достигли ( $p > 0,05$ ). Эти данные подтверждают, что наиболее выраженное и однородное усиление воспалительной активности характерно именно для морбидной формы ожирения, тогда как при умеренной и выраженной степени наблюдается большая вариабельность показателей, рисунок 14.

Дополнительный интерес в рамках оценки воспалительных паттернов представляет анализ адипонектина — адипокина с выраженной противовоспалительной и эндотелий-протективной активностью. Несмотря на то что медианные значения адипонектина были сопоставимы в группах с разной степенью ожирения, большая межиндивидуальная вариабельность потребовала дополнительной оценки его роли в модуляции воспалительного ответа.

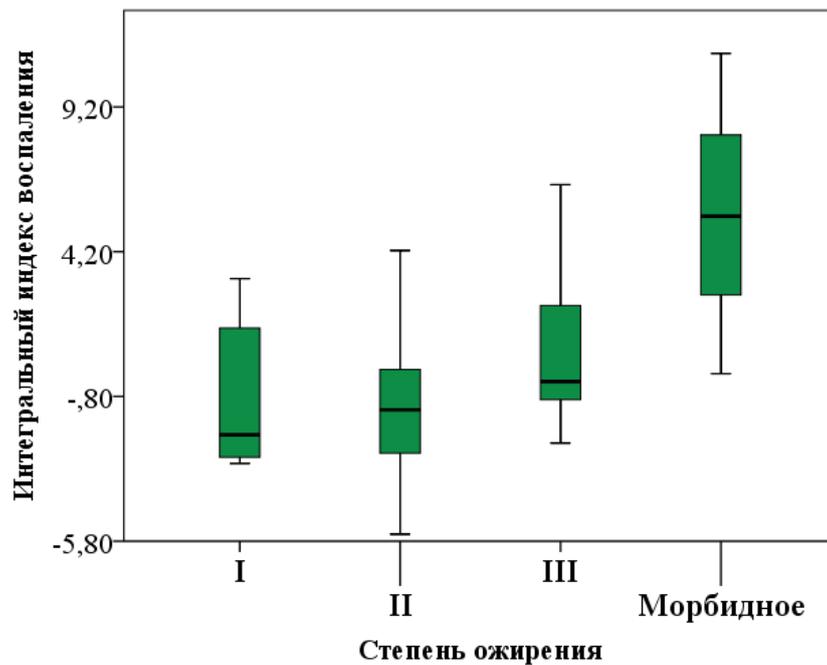


Рисунок 14 – Распределение интегрального индекса воспаления у детей с различной степенью ожирения (медиана и межквартильный размах)

Установлена достоверная ассоциация между уровнем адипонектина и сосудистыми маркерами воспаления. По результатам линейной регрессии, снижение концентрации адипонектина связано с повышением уровня селектина E ( $\beta = -0,264$ ;  $p = 0,007$ ;  $R^2 = 0,069$ ), что подтверждает его ангиопротективную роль. Это согласуется с современными представлениями о противовоспалительном действии адипонектина, в том числе на уровне эндотелия сосудов. Дополнительно построенные диаграммы рассеяния и распределения значений селектина E по квартилям адипонектина (Рис. 15 и 16) иллюстрируют данную взаимосвязь: при низких значениях адипонектина (Q1) наблюдается наиболее выраженное повышение селектина E.

У детей с ожирением воспалительный ответ формируется как многоуровневый процесс с усилением системного, цитокинового и эндотелиального звеньев и нарушением противовоспалительной регуляции, причем его выраженность нарастает при морбидной форме заболевания и обратно ассоциирована с уровнем адипонектина.

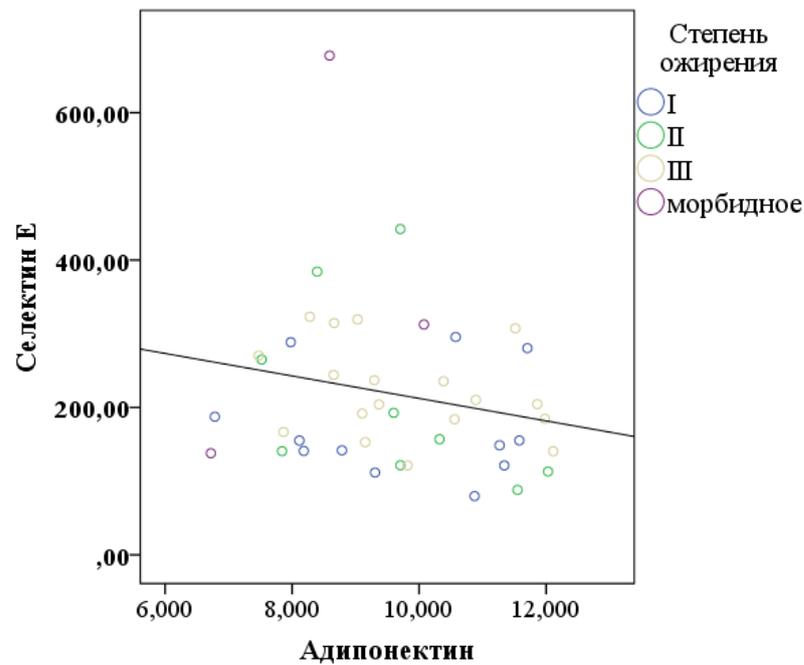


Рисунок 15 – Взаимосвязь уровня адипонектина и селектина E у детей с ожирением (диаграмма рассеяния с линией регрессии)

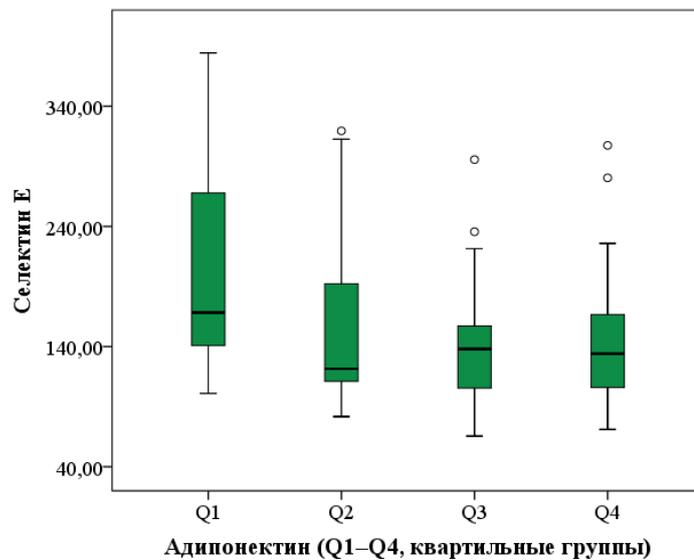


Рисунок 16 – Уровень селектина E в зависимости от квартильных групп адипонектина (Q1–Q4) у детей с ожирением

Анализ показателей сосудистой жесткости и периферического кровотока по данным сфигмографии у детей с ожирением (центральная скорость пульсовой волны (ЦСПВ), скорость пульсовой волны по плечевой артерии (СПВ-П), лодыжечно-плечевой индекс(ЛПИ)) показал, что медианные значения параметров находились в пределах возрастной нормы и

не различались между группами с разной степенью ожирения ( $p > 0,17$  по всем сравнениям, критерий Краскела–Уоллиса), табл. 10.

При оценке корреляций выявлены лишь отдельные значимые ассоциации: лодыжечно-плечевой индекс слева положительно коррелировал с уровнем вЧСРБ ( $r_s=0,258$ ;  $p=0,033$ ), скорость пульсовой волны по плечевой артерии отрицательно — с концентрацией адипонектина ( $r_s=-0,328$ ;  $p=0,007$ ), а ЛПИ справа — с относительным уровнем основного обмена (%REE;  $r_s=-0,435$ ;  $p < 0,001$ ), таблица 11. Другие показатели сосудистой ригидности достоверных связей с воспалительными, липидными и метаболическими параметрами не демонстрировали.

Таблица 10 – Показатели сосудистой ригидности и эластичности у детей с ожирением в зависимости от степени ожирения (медиана и межквартильный размах)

Степень ожирения	ЦСПВ	СПВ-П (левая)	СПВ-П (правая)	ЛПИ левая	ЛПИ правая
I степень	4,700 (4,150– 4,950)	8,400 (7,650– 8,650)	8,100 (7,250– 8,650)	1,0500 (0,9850– 1,0950)	1,0800 (0,9950– 1,1400)
II степень	4,750 (3,900– 5,100)	8,350 (7,075– 9,000)	8,300 (7,175– 8,750)	0,9900 (0,9400– 1,0450)	1,0350 (1,0000– 1,0850)
III степень	4,550 (4,325– 4,900)	8,200 (7,900– 8,500)	8,100 (7,800– 8,575)	1,0100 (0,9625– 1,0700)	1,0250 (0,9925– 1,0800)
Морбидное ожирение	4,300 (3,700– 4,900)	7,800 (7,000– 8,700)	8,000 (7,300– 8,400)	1,0700 (0,9400– 1,0900)	1,0300 (0,8200– 1,1600)
p (Краскел–Уоллис)	0,628	0,817	0,815	0,902	0,171

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 11 – Значимые корреляции сосудистых показателей с воспалительными маркерами, липидами и параметрами функциональной адаптации у детей с ожирением

Сосудистый показатель	Воспалительные маркеры и адипокины	Липиды, ГПП-1, ЛПС	Метаболизм и состав тела (основной обмен, МПК, жировая масса, отношение мышц к жировой ткани)
Лодыжечно-плечевой индекс, левая нога	вЧСРБ (rs = 0,258; p = 0,033)	—	—
Скорость пульсовой волны по плечевой артерии, левая	адипонектин (rs = -0,328; p = 0,007)	—	—
Лодыжечно-плечевой индекс, правая нога	—	—	Процент от расчетного основного обмена (%REE) (rs = -0,435; p < 0,001)

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ; r — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Таким образом, у большинства детей с ожирением сосудистая эластичность сохраняется на возрастном уровне, а выявленные слабые корреляции с вЧСРБ и адипонектином могут отражать начальные проявления субклинической эндотелиальной активации, не достигающие уровня выраженной сосудистой дисфункции.

#### 4.2 Кишечная микробиота, уровни КЦЖК и их связь с воспалением и ГПП-1

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ количественных и таксономических характеристик микробного сообщества толстого кишечника у детей с ожирением и у сверстников с нормальной массой тела. Полученные данные позволяют оценить структуру микробиоты и возможные функциональные сдвиги, ассоциированные с ожирением у детей.

В таблице 12 представлены количественные характеристики микробиоты толстого кишечника у детей с ожирением и с нормальной массой тела. Несмотря на гетерогенность микробного профиля, в группе ожирения

выявлены достоверные отличия по ряду ключевых таксонов, биологически ассоциированных с регуляцией воспаления и обмена веществ. У детей с ожирением зафиксировано снижение уровней *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, *Butyricimonas spp.*, *Bacteroides spp.* и *Akkermansia muciniphila* ( $p < 0,05$ ) — представителей таксонов, участвующих в продукции КЦЖК (в первую очередь, бутирата) и обладающих противовоспалительным потенциалом. Это снижение может быть связано с истощением бутират-продуцирующего пула микробиоты и нарушением метаболической сигнализации. Параллельно наблюдается повышение содержания *Enterobacterales* ( $p = 0,005$ ) и других грамотрицательных таксонов (включая *Dialister–Allisonella–Megasphaera–Veillonella*,  $p = 0,001$ ), способных продуцировать ЛПС, что может способствовать активации врожденного иммунного ответа и усилению низкоинтенсивного воспаления, таблица 12.

Таблица 12 – Сравнение количественных показателей таксонов кишечной микробиоты толстого кишечника методом ПЦР в исследуемых группах

Показатели	Ожирение, n=154	Нормальная масса тела, n=49	Референтный интервал	p Манна Уитни
Общее количество бактерий	9,6 [9,10-9,90]	9,20 [8,80-9,60]	>6,0	0,006
Нормальная микробиота	9,50 [9,10-9,79]	9,21 [8,91-9,61]	8,0-10,2	0,030
Условно-патогенная микробиота	7,03 [6,54-7,42]	6,83 [6,39-7,23]	5,9-8,5	0,175
<i>Bifidobacterium spp.*</i>	7,40 [6,70-8,00]	7,90 [7,50-8,15]	4,0-9,0	0,004
<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		0,739
<i>Bifidobacterium longum subsp. longum</i>	5,40 [3,90-6,10]	5,60 [3,55-6,30]		0,727
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0,00 [0,00-5,30]	3,90 [0,00-6,35]		0,048
<i>Bifidobacterium breve</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		0,915
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	5,90 [4,40-6,80]	5,50 [0,00-6,85]		0,255
<i>Bifidobacterium catenulatum ssp</i>	5,70 [4,47-6,60]	6,5 [5,20-7,30]		0,017
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i>	0,00 [0,00-0,70]	0,00 [0,00-3,30]		0,250

Показатели (продолжение таблица 12)	Ожирение, n=154	Нормальная масса тела, n=49	Референт ный интервал	p Манна Уитни
<i>Bifidobacterium dentium</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		0,877
<i>Coriobacteriia</i>	7,30 [6,90-7,70]	7,20 [6,80-7,65]	6,5-8,8	0,325
<i>Clostridium leptum gr</i>	9,30 [8,87-9,60]	8,90 [8,60-9,45]	6,5-10,0	0,038
<i>Dialister+Allisonella+Megasphaera+Veillonella</i>	7,70 [7,17-8,10]	7,10 [6,70-7,55]	6,0-8,7	0,001
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	8,00 [7,50-8,40]	7,40 [6,95-8,05]	0,0-8,8	0,006
<i>Lachnospiraceae</i>	8,50 [8,10-8,90]	8,50 [8,30-8,80]	7,5-10,0	0,727
<i>Lactobacillaceae</i>	4,30 [0,00-4,82]	4,50 [0,00-4,95]	0,0-8,8	0,814
<i>Streptococcus spp.</i>	6,70 [6,10-7,10]	6,50 [5,90-7,10]	5,5-8,6	0,585
<i>Lactococcus lactis</i>	5,00 [4,20-5,90]	5,10 [2,10-5,90]	0,0-8,0	0,983
<i>Alistipes spp.</i>	7,70 [7,10-8,20]	7,40 [6,95-8,20]	6,0-8,2	0,271
<i>Bacteroides spp.</i>	7,90 [7,30-8,50]	7,30 [6,75-7,95]	7,0-8,9	0,007
<i>Butyricimonas spp.</i>	6,20 [5,50-6,90]	5,70 [3,70-6,55]	5,0-7,0	0,047
<i>Parabacteroides spp.</i>	7,30 [6,60-7,82]	6,80 [6,30-7,45]	5,7-8,3	0,009
<i>Prevotella spp.</i>	6,75 [4,20-8,25]	4,40 [0,00-6,65]	0,0-9,0	0,000
<i>Akkermansia muciniphila</i>	6,15 [4,45-7,10]	6,60 [5,65-7,50]	0,0-8,5	0,017
<i>Desulfovibrio spp.</i>	5,50 [4,30-6,40]	5,70 [4,85-6,55]	0,0-7,0	0,685
<i>Methanobrevibacter spp.</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,0-8,0	0,843
<i>Clostridioides difficile</i>	5,90 [5,20-6,70]	5,80 [4,40-6,60]	4,7-7,0	0,489
<i>Clostridium perfringens gr</i>	4,35 [0,00-5,10]	4,50 [0,00-5,00]	0,0-6,0	0,523
<i>Enterobacteriales</i>	5,50 [4,27-6,20]	4,90 [0,00-5,50]	6,0-8,5	0,005
<i>E.coli</i>	5,15 [4,00-5,92]	4,70 [0,00-5,45]	5,5-8,2	0,164
<i>Enterococcus spp.</i>	5,20 [4,60-5,50]	4,90 [0,00-5,40]	0,0-7,0	0,039
<i>Erysipelotrichaceae</i>	6,45 [5,87-6,92]	6,20 [5,55-6,80]	5,7-7,5	0,063
<i>Fusobacteriaceae</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,0-6,5	0,690
<i>Peptoniphilaceae</i>	5,00 [4,60-5,30]	5,00 [4,55-5,45]	0,0-6,0	0,233
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,00 [0,00-4,20]	0,00 [0,00-4,25]	0,0-5,5	0,120
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,95 [0,00-4,30]	4,10 [0,00-4,50]	0,0-5,5	0,326
<i>Clostridium difficile gr</i>	5,90 [5,30-6,70]	5,90 [4,55-6,60]	4,7-7,0	0,335
<i>cdtA cdtB</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		0,081
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]	0,0-4,5	0,434
<i>mecA</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		0,640
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,00 [0,00-0,60]	0,00 [0,00-1,45]	0,0-4,4	0,890
<i>srr2</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		0,767
<i>Candida spp.</i>	5,25 [4,50-5,80]	6,10 [4,90-6,55]	0,0-6,5	0,000
<i>C.albicans</i>	0,00 [0,00-0,00]	0,00 [0,00-0,00]		1,0

Примечание к таблице: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

Анализ частоты выявления отклонений количественных показателей кишечной микробиоты от референтных интервалов показал, что в обеих исследуемых группах основная доля таксонов определялась в пределах нормы (Рис. 17 и 18). У детей с нормальной массой тела статистически чаще выявлялось снижение содержания *Veillonellaceae* ( $p=0,033$ ) и *Enterobacterales* ( $p=0,005$ ), что может свидетельствовать о меньшей представленности факультативно-анаэробных и условно-патогенных форм. В то же время повышенные концентрации *Candida spp.* фиксировались примерно у четверти детей как в основной, так и в контрольной группе, при этом различие между группами сохраняло статистическую значимость ( $p=0,003$ ).

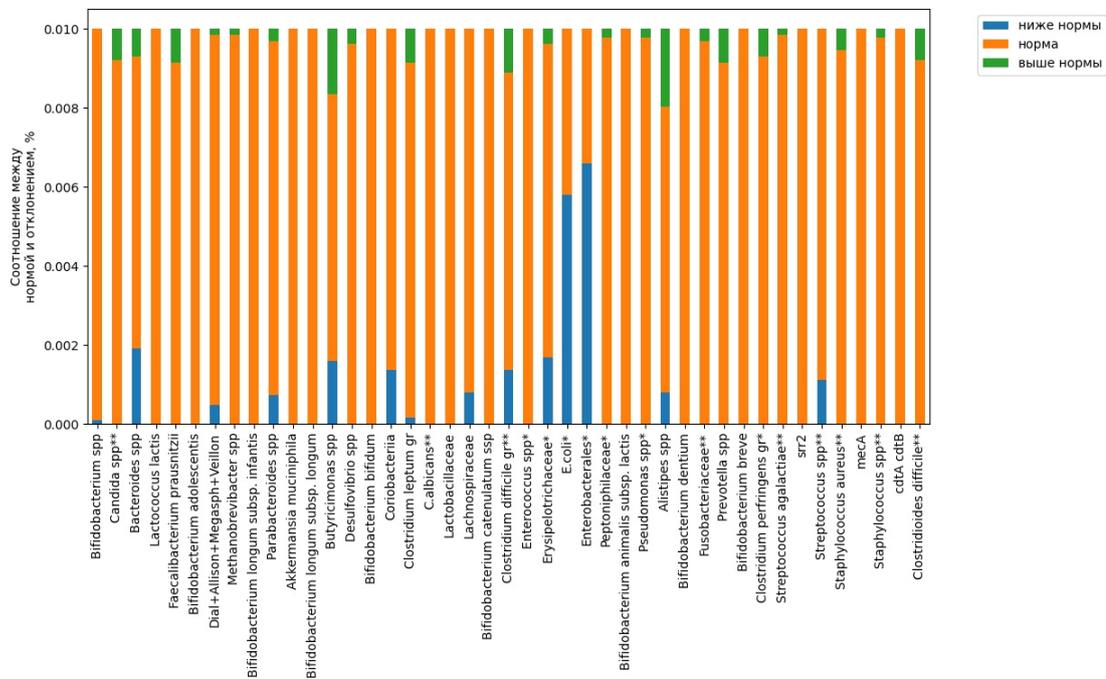


Рисунок 17 – Частота выявления отклонений количественных показателей кишечной микробиоты от референтных значений у детей с ожирением

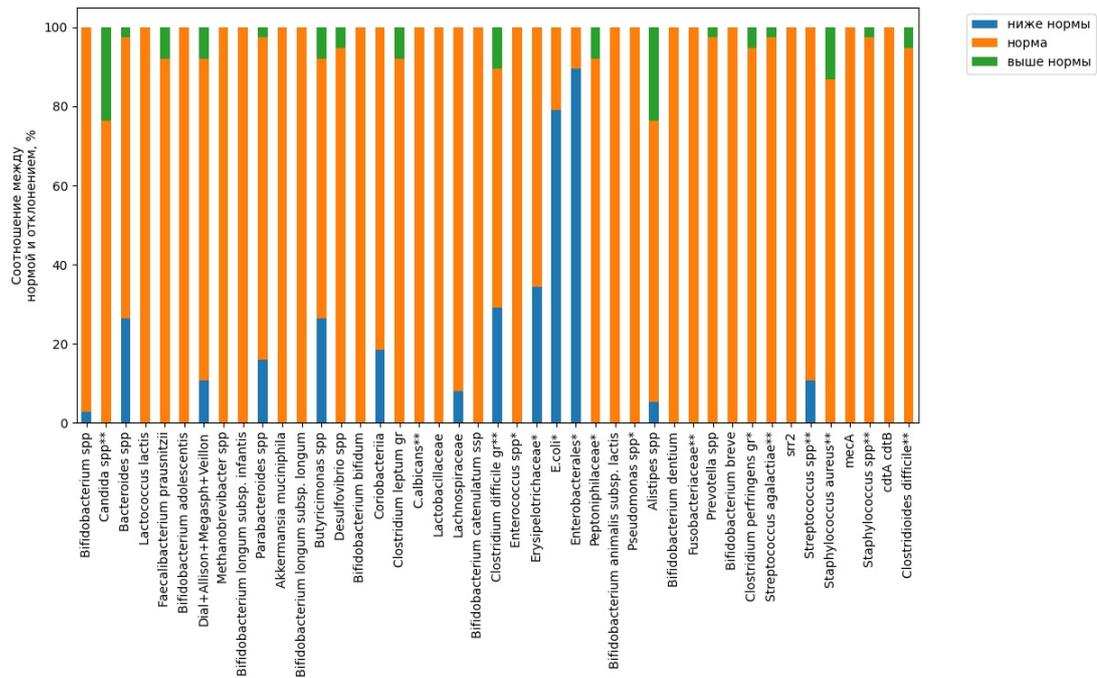


Рисунок 18 - Частота выявления отклонений количественных показателей кишечной микробиоты от референтных значений у детей с нормальной массой тела

Анализ альфа-разнообразия кишечной микробиоты, проведенный с использованием индексов Шеннона и Симпсона, позволил оценить внутригрупповое таксономическое разнообразие микробных сообществ, отражающее как общее богатство таксонов, так и равномерность их распределения.

По результатам сравнительного анализа, выполненного с применением критерия Манна — Уитни, статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено:  $p=0,288$  для индекса Шеннона и  $p=0,411$  для индекса Симпсона. Таким образом, показатели альфа-разнообразия оказались сопоставимыми у детей с ожирением и у детей с нормальной массой тела, что свидетельствует о сохранении общего видового состава и относительной равномерности микробиоты в пределах каждой группы (рисунок 19 и 20).

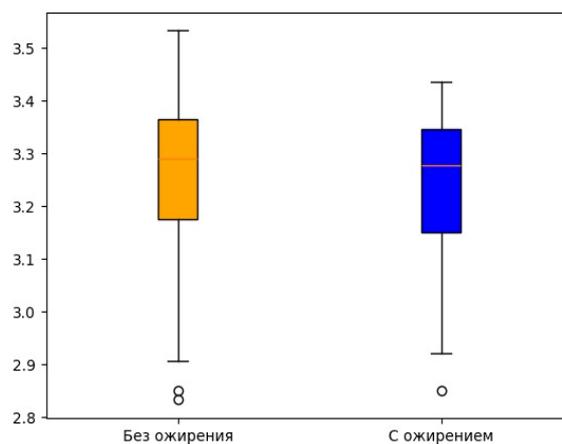


Рисунок 19 – Альфа-разнообразие кишечной микробиоты у детей с нормальной массой тела и с ожирением (индекс Шеннона) и Симпсона, медианы и межквартильный размах)

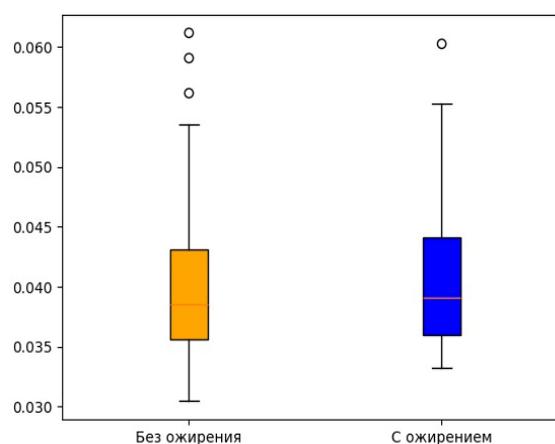


Рисунок 20 – Альфа-разнообразие кишечной микробиоты у детей с нормальной массой тела и с ожирением (индекс Симпсона)

Анализ  $\beta$ -разнообразия, выполненный с использованием метрики Брея–Кертиса и метода ANOSIM, продемонстрировал статистически значимые различия в структуре кишечной микробиоты между детьми с ожирением и детьми с нормальной массой тела ( $R=0,138$ ;  $p=0,002$ ). Полученное значение коэффициента  $R$  свидетельствует о достоверных, хотя и умеренно выраженных различиях микробных сообществ между группами.

Для визуального представления межгрупповых различий использован метод главных координат (PCA), отображающий микробные профили в двумерном пространстве. Каждая точка на графике соответствует индивидуальному образцу, расстояние между точками отражает степень

различия в таксономическом составе. Частичное перекрытие кластеров между группами подтверждает наличие дифференциации при сохранении общей структуры (Рис. 21).

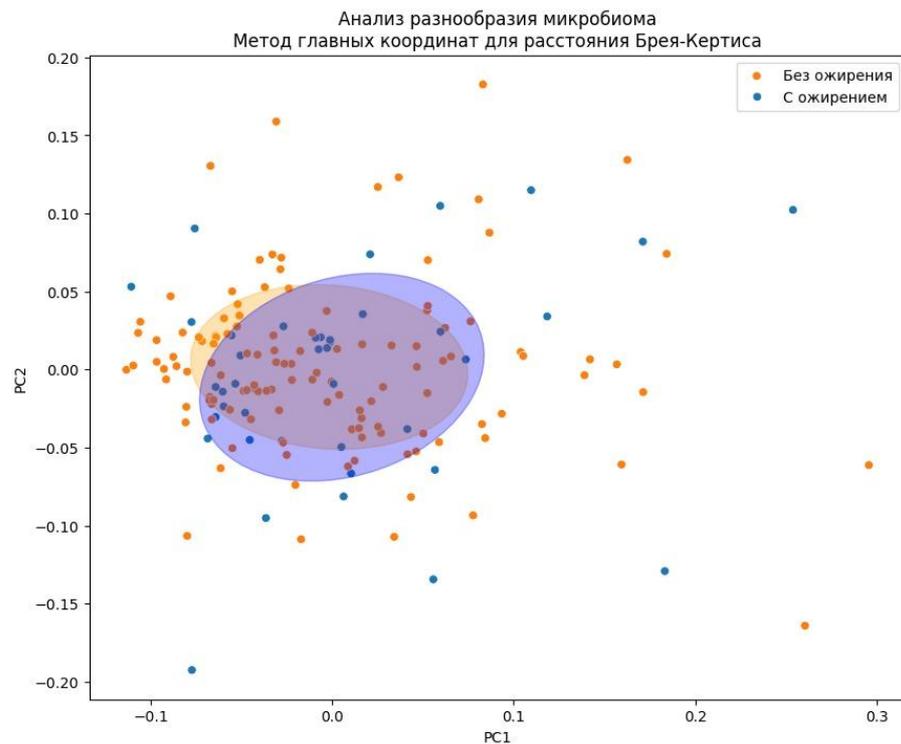


Рисунок 21 - Визуализация  $\beta$ -разнообразия кишечной микробиоты методом главных координат на основе расстояния Брея–Кертиса у детей с нормальной массой тела и с ожирением (анализ ANOSIM:  $R=0,138$ ;  $p=0,002$ )

Для оценки таксономического соотношения ключевых филумов кишечной микробиоты был проведен анализ пропорций *Bacillota* и *Bacteroidota*, ранее обозначавшихся как *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Несмотря на отсутствие достоверных различий в уровне *Bacillota* ( $p=0,068$ ), у детей с ожирением отмечено статистически значимое увеличение содержания *Bacteroidota* по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). В результате выявлено снижение соотношения *Bacillota/Bacteroidota* у детей с ожирением (1,92 [1,10–2,74] против 2,57 [2,09–3,43];  $p=0,004$ ), что может свидетельствовать о смещении микробной композиции в сторону таксонов, преобладающих при нарушении метаболического гомеостаза (Рис. 22 и Рис. 23).

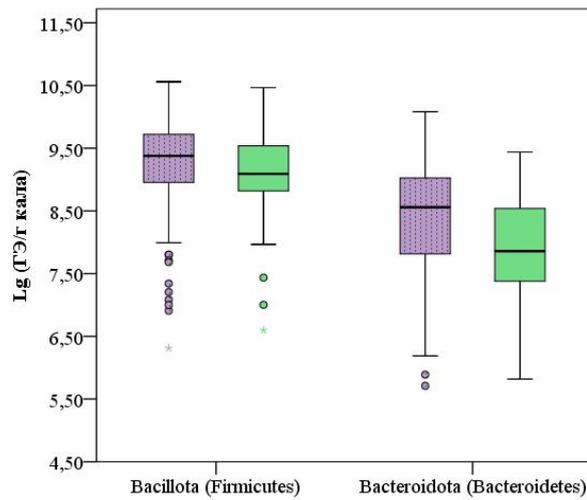


Рисунок 22 – Количество представителей филумов *Bacillota* и *Bacteroidota* (ГЭ/г кала) у детей с нормальной массой тела и с ожирением

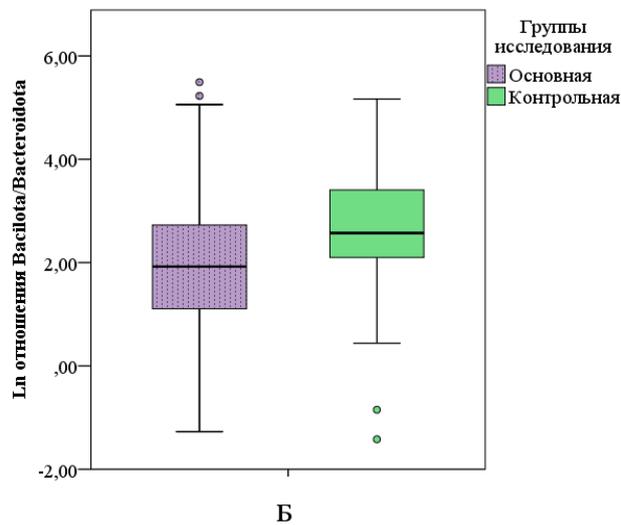


Рисунок 23 – Соотношение *Bacillota/Bacteroidota* в группах исследования

Дополнительно проанализировано отношение *Prevotella/Bacteroides* как маркера преобладающего микробного профиля, ассоциированного с различиями в характере питания и метаболическом статусе. У детей с ожирением данный показатель оказался достоверно выше по сравнению с контрольной группой (0,94 [0,50–1,08] против 0,57 [0,00–0,98];  $p=0,008$ ), что может отражать активацию углеводно-броидильных метаболических путей в составе микробиоты (Рисунок 24).

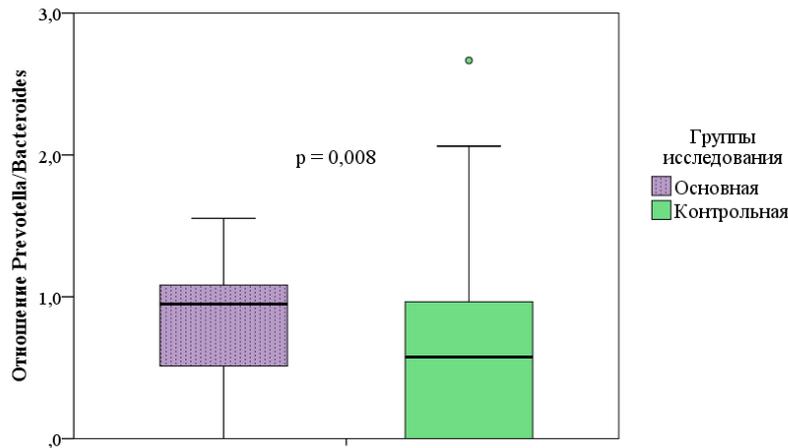


Рисунок 24 – Соотношение *Prevotella/Bacteroides* в группах исследования

С целью определения таксонов кишечной микробиоты, наиболее тесно ассоциированных с наличием ожирения, был применен алгоритм машинного обучения «случайный лес». Метод позволяет учитывать как линейные, так и нелинейные зависимости между признаками и предоставляет оценку их относительной значимости в построении модели.

Анализ проводился в двух направлениях: классификация (наличие ожирения) и регрессия (индекс массы тела в стандартных отклонениях, SDS ИМТ), что обеспечило комплексную оценку диагностического и прогностического потенциала микробных таксонов. Вклад каждого признака оценивался по снижению средней точности модели (Mean Accuracy Decrease) при его исключении.

В задаче классификации наиболее весомыми предикторами ожирения оказались *Candida spp.* и объединенная группа *Dialister–Allisonella–Megasphaera–Veillonella*. Исключение любого из них приводило к снижению точности модели на ~10%, что подчеркивает их ключевую роль. Сопоставимую, хотя и несколько меньшую прогностическую значимость (~5%) продемонстрировали *Akkermansia muciniphila* и *Enterobacterales*.

В модели регрессии, отражающей связь с уровнем SDS ИМТ, наблюдалось частичное совпадение ключевых таксонов. Перекрытие

доверительных интервалов указывает на отсутствие статистически значимых различий между ведущими переменными, что подтверждает устойчивость их вклада при различных типах анализа.

Среди дополнительных предикторов, обладающих меньшей индивидуальной значимостью, но усиливающих прогностическую точность модели, были выделены *Prevotella spp.*, *Alistipes spp.*, *Enterococcus spp.*, а также представители семейств *Erysipelotrichaceae* и *Peptoniphilaceae*.

Полученные результаты позволяют выделить совокупность микробных таксонов с различной степенью значимости, формирующих специфический микробиомный профиль, ассоциированный с ожирением у детей, и обладающих потенциалом для дальнейшего изучения в качестве биомаркеров (Рис. 25 и Рис. 26).

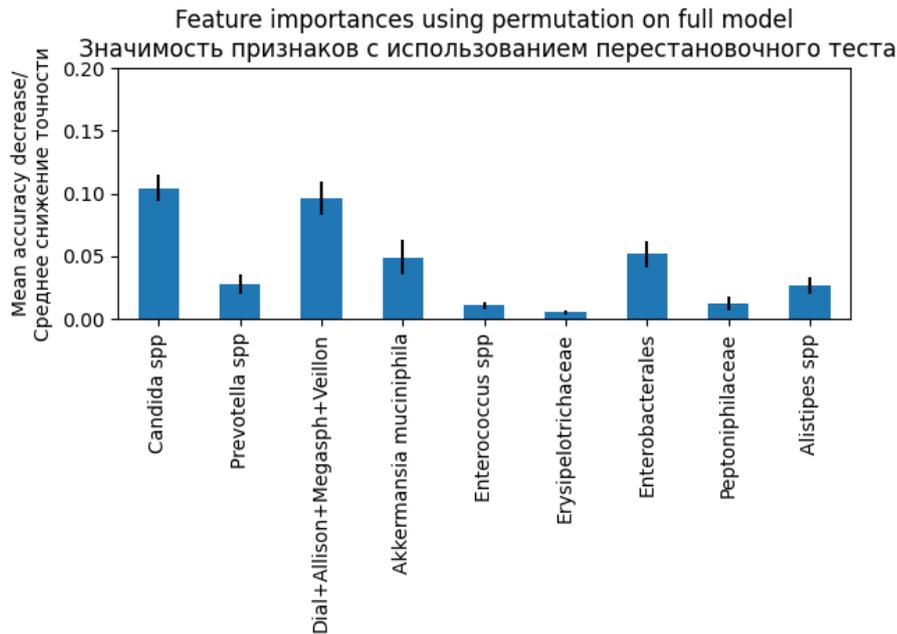


Рисунок 25 - Микробные таксоны, значимые для классификации наличия ожирения (алгоритм случайного леса)

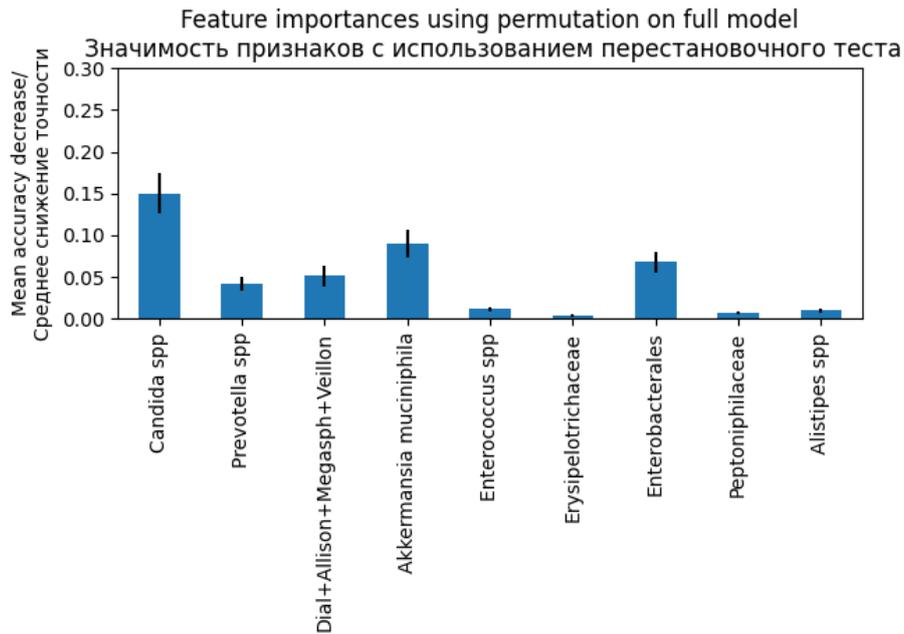


Рисунок 26 - Микробные таксоны, ассоциированные с уровнем SDS ИМТ (алгоритм случайного леса)

С целью валидации прогностической модели, основанной на микробиомных данных, проведено тестирование ее диагностических характеристик. Рисунок 27 представляет матрицу ошибок, построенную по результатам классификации тестовой выборки с использованием алгоритма «Случайный лес». Для оценки устойчивости модели исходная выборка была случайным образом разделена на обучающую и тестовую в соотношении 70:30. Тестовая подгруппа включала 60 детей, из них 44 с ожирением и 16 с нормальной массой тела. В матрице ошибок по строкам отражены истинные классы, а по столбцам — предсказанные моделью. Модель показала высокую чувствительность, корректно определив всех детей с ожирением (чувствительность - 100%), и хорошую специфичность, верно классифицировав 13 из 16 участников контрольной группы (специфичность - 81,3%). Совокупная точность модели составила 95%, что свидетельствует о высокой эффективности классификации микробиомных паттернов, ассоциированных с ожирением.

Полученные данные подтверждают применимость метода «Случайный лес» для идентификации микробиомных профилей, характерных для детского

ожирения, и подчеркивают его потенциал в задачах стратификации и раннего выявления метаболических нарушений (Рисунок 27).

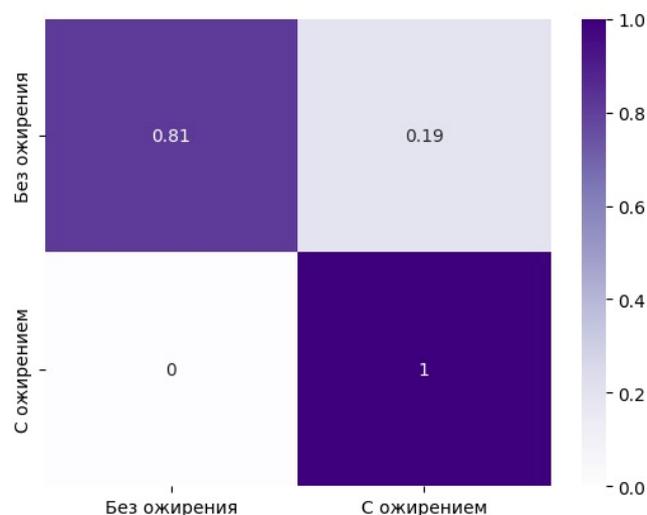


Рисунок 27 – Матрица ошибок классификационной модели «Случайный лес» для определения наличия ожирения у детей по микробиомным данным.

Выбор таксонов для углубленного анализа ассоциаций с ожирением был основан на результатах алгоритма «Случайный лес», позволившего идентифицировать наиболее информативные микробиомные признаки, связанные как с наличием ожирения, так и с уровнем стандартных отклонений индекса массы тела (SDS ИМТ). Для верификации этих результатов был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициентов Спирмена ( $r_s$ ) и Пирсона ( $r_p$ ), что позволило уточнить характер связей и подтвердить их биологическую значимость.

Положительная корреляция с SDS ИМТ была выявлена для следующих таксонов: *Prevotella spp.* ( $r_s=0,2563$ ,  $p=0,0009$ ;  $r_p=0,2647$ ,  $p=0,0006$ ); объединенной группы *Dialister*, *Allisonella*, *Megasphaera*, *Veillonella* ( $r_s=0,2178$ ,  $p=0,0051$ ;  $r_p=0,2010$ ,  $p=0,0098$ ); *Enterobacterales* ( $r_s=0,2399$ ,  $p=0,0020$ ;  $r_p=0,2035$ ,  $p=0,0090$ ).

Эти данные свидетельствуют о стабильной положительной ассоциации указанных микроорганизмов с более высокими значениями массы тела и подтверждают их потенциальную роль в патогенезе ожирения.

*Akkermansia muciniphila*, напротив, демонстрировала отрицательную корреляцию с SDS ИМТ:  $r_s = -0,2265$ ,  $p = 0,0035$ ;  $r_p = -0,3086$ ,  $p = 0,0001$ .

Это подтверждает предполагаемую защитную роль данного таксона, ранее описанную в литературе как один из наиболее перспективных маркеров метаболического здоровья.

Интерес представляет *Candida spp.*, для которой была зафиксирована умеренная отрицательная корреляция по Спирмену ( $r_s = -0,1876$ ,  $p = 0,0161$ ), при отсутствии статистически значимой связи по Пирсону ( $r_p = -0,0934$ ,  $p = 0,2191$ ). Это может свидетельствовать о нелинейной природе взаимосвязи и/или эффекте порога. Несмотря на это, высокая значимость *Candida spp.* в модели «Случайного леса» подчеркивает ее важность как потенциального микробного маркера, ассоциированного с нормальным весом у детей. Таким образом, корреляционный анализ подтверждает данные, полученные с использованием алгоритма машинного обучения, и позволяет выделить группу микробных таксонов, биологически и статистически значимо связанных с вариациями ИМТ в детской популяции.

Сравнительный анализ содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале показал статистически значимо более высокие уровни абсолютных концентраций уксусной, пропионовой и масляной кислот у детей с нормальной массой тела по сравнению с группой ожирения ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,025$ ;  $p = 0,006$  соответственно). Аналогичная динамика выявлена и для суммарного содержания всех кислот: медиана составила 6,61 ммоль/г в контрольной группе против 5,28 ммоль/г у детей с ожирением ( $p = 0,001$ ). Также достоверно ниже в группе с ожирением оказалось суммарное содержание разветвленных изокилот ( $p = 0,047$ ) и их относительное содержание ( $p = 0,040$ ).

При этом различия в относительном распределении отдельных кислот (доли уксусной, пропионовой, масляной) между группами были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Значения анаэробного индекса (отражающего соотношение основных КЦЖК и общую направленность ферментации) также

не различались между группами ( $p=0,812$ ), что свидетельствует о сопоставимом вкладе основных путей микробного метаболизма в обоих случаях. Таким образом, у детей с ожирением наблюдается общее снижение продукции КЦЖК, при сохранении относительного профиля кислот и соотношения анаэробной ферментации. Эти различия могут иметь значение в контексте оценки ассоциаций между уровнем КЦЖК и воспалительными маркерами, поскольку снижение продукции последних может отражать сдвиги в метаболической активности микробиоты и участвовать в формировании субклинического воспаления (таблица 13).

Таблица 13– Содержание КЦЖК в кале у детей 6–9 лет

Показатель	Контрольная группа (n=49), Ме [Q1; Q3]	Группа с ожирением (n=80), Ме [Q1; Q3]	p
Уксусная кислота, абсолютное содержание (ммоль/г)	3,72 [2,93; 4,68]	2,83 [2,01; 3,72]	0,003
Пропионовая кислота, абсолютное содержание (ммоль/г)	1,23 [0,90; 1,69]	1,06 [0,70; 1,51]	0,025
Масляная кислота, абсолютное содержание (ммоль/г)	0,97 [0,72; 1,41]	0,76 [0,54; 1,00]	0,006
Суммарное содержание изо-кислот (изоС4 + изоС5 + изоС6), ммоль/г	0,25 [0,18; 0,34]	0,22 [0,14; 0,28]	0,047
Относительное содержание уксусной кислоты, ед.	0,66 [0,63; 0,70]	0,68 [0,64; 0,72]	0,087
Относительное содержание пропионовой кислоты, ед.	0,16 [0,13; 0,18]	0,15 [0,13; 0,17]	0,109
Относительное содержание масляной кислоты, ед.	0,18 [0,16; 0,20]	0,17 [0,15; 0,19]	0,055
Относительное содержание изоСп, ед.	0,08 [0,06; 0,10]	0,07 [0,05; 0,09]	0,040
Индекс изоСп/Сп	0,44 [0,38; 0,49]	0,43 [0,35; 0,48]	0,341
Суммарное содержание всех кислот, ммоль/г	6,61 [5,65; 7,55]	5,28 [4,10; 6,25]	0,001
Анаэробный индекс (С2–С4)	-0,52 [-0,60; -0,43]	-0,51 [-0,60; -0,40]	0,812

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

После выявленных различий в концентрациях КЦЖК у детей с ожирением и нормальной массой тела, следующим этапом стало определение

возможных микробных продуцентов КЦЖК у детей с ожирением. С этой целью был проведен корреляционный анализ между уровнями уксусной (С2), пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот и относительным содержанием ключевых микробных таксонов.

Наиболее устойчивые положительные корреляции с уровнем уксусной кислоты (С2) показали представители родов *Faecalibacterium prausnitzii* ( $r=0,28$ ;  $p=0,003$ ), *Bacteroides spp.* ( $r=0,25$ ;  $p=0,007$ ) и *Bifidobacterium adolescentis* ( $r=0,23$ ;  $p=0,011$ ), что соответствует известным данным об их способности ферментировать полисахариды с образованием С2.

Для пропионовой кислоты (С3) достоверные связи установлены с *Bacteroides spp.* ( $r=0,26$ ;  $p=0,005$ ), а также с *Dialister/Veillonella* ( $r=0,22$ ;  $p=0,015$ ), отражая участие данных анаэробов в сукцинат-пропионатном пути ферментации.

Наиболее тесные связи для масляной кислоты (С4) обнаружены у *Faecalibacterium prausnitzii* ( $r=0,352$ ;  $p=0,015$ ), *Dialister* ( $r=0,336$ ,  $p=0,021$ ) *Butyricimonas* ( $r=0,296$ ,  $p=0,042$ ), что соответствует их известной роли в бутиратогенезе, таблица 14, рисунок 28.

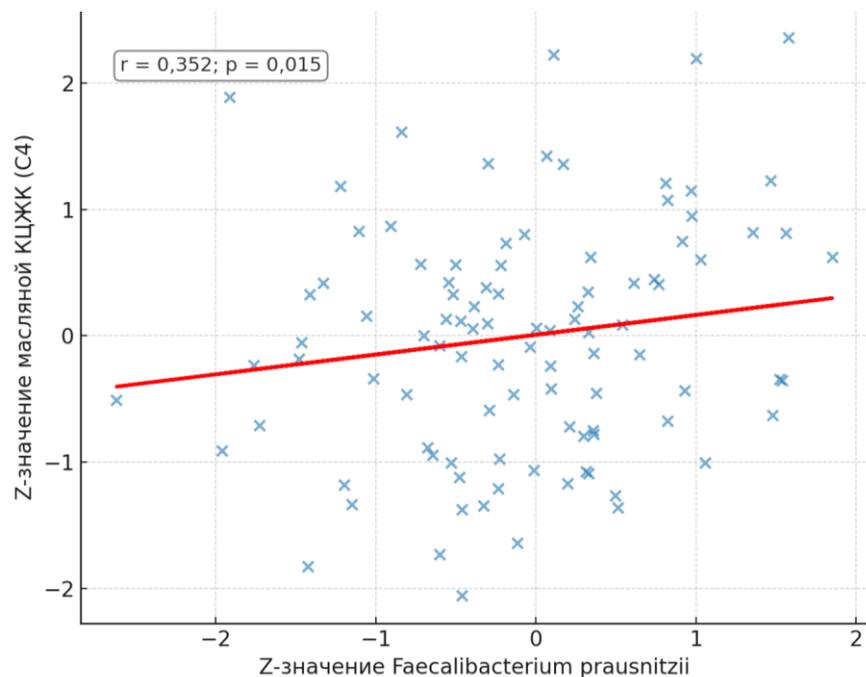


Рисунок 28 - Взаимосвязь между содержанием *Faecalibacterium prausnitzii* и уровнем масляной КЦЖК (С4) у детей с ожирением.

Таким образом, полученные результаты позволяют выделить группу таксонов — *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium adolescentis* — как наиболее вероятных продуцентов КЦЖК в исследуемой когорте. Это подтверждает, что изменения микробного состава могут непосредственно влиять на продукцию КЦЖК, а через них — опосредованно модулировать воспалительные каскады.

Таблица 14 – Корреляции между уровнем КЦЖК и микробными таксонами у детей с ожирением

КЦЖК (абсолютные значения)	Основные предполагаемые продуценты	Коэффициенты корреляции ( $r_s$ , $p$ )
Уксусная кислота (C2)	<i>Parabacteroides spp.</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>	$r=0,388$ , $p=0,007$ ( <i>Parabacteroides</i> ) $r=0,274$ , $p=0,059$ ( <i>F. praus.</i> ) $r=0,295$ , $p=0,041$ ( <i>Bifido.</i> )
Пропионовая кислота (C3)	<i>Parabacteroides spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Dialister spp.</i>	$r=0,342$ , $p=0,018$ ( <i>Parabacteroides</i> ) $r=0,309$ , $p=0,032$ ( <i>Bacteroides</i> ) $r=0,330$ , $p=0,023$ ( <i>Bifido.</i> )
Масляная кислота (C4)	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Butyricimonas spp.</i> , <i>Dialister spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i>	$r=0,352$ , $p=0,015$ ( <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ) $r=0,336$ , $p=0,021$ ( <i>Dialister</i> ) $r=0,296$ , $p=0,042$ ( <i>Butyricimonas</i> )

Примечание:  $p$  — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;  $r$  — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Для оценки взаимосвязи между продукцией КЦЖК и регуляцией инкретинового ответа проведена стратификация детей с ожирением по тертилям содержания масляной кислоты (бутирата). Полученные результаты показали, что при низком уровне бутирата (Q1) медианный уровень ГПП-1 составил 16,8 [12,4; 22,5] пмоль/мл, при среднем (Q2) — 16,1 [11,9; 21,3] пмоль/мл, тогда как при высоком (Q3) достоверно возрастал до 23,6 [18,8; 29,4] пмоль/мл ( $p < 0,001$ ). Одновременно наблюдалось снижение медианных значений вчСРБ (Q1: 1,3 [0,9; 2,4]; Q2: 1,7 [1,1; 3,1]; Q3: 1,1 [0,8; 2,2] мг/л;  $p=0,015$ ) и ЛПС (Q1: 0,48 [0,41; 0,56]; Q2: 0,52 [0,45; 0,60]; Q3: 0,44 [0,38; 0,50])

Ед/мл;  $p=0,020$ ), тогда как уровень кальпротектина статистически значимо не различался между группами ( $p=0,548$ ). Таким образом, повышение продукции бутирата у детей с ожирением ассоциировано с более низкой системной воспалительной активностью (вчСРБ), меньшей экспозицией ЛПС и одновременным увеличением уровня ГПП-1, что подтверждает его роль как медиатора между кишечной микробиотой, воспалительным ответом и гормональной регуляцией метаболизма (Рисунок 29).

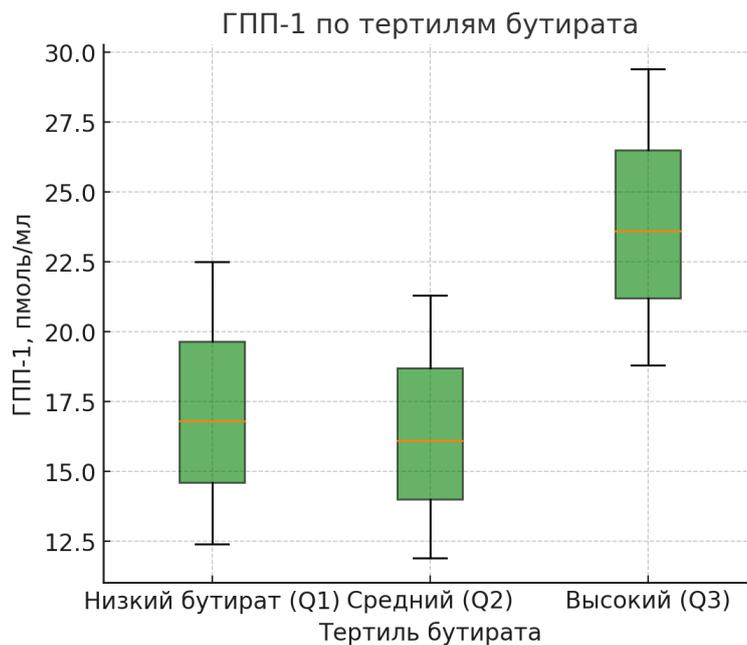


Рисунок 29 – Уровень ГПП-1 у детей с ожирением в зависимости от тертилей содержания бутирата (Q1–Q3). Отмечается достоверный рост концентрации ГПП-1 при увеличении уровня бутирата ( $p < 0,001$ )

При анализе корреляций уровня ЛПС с микробными таксонами была выявлена достоверная положительная связь с представителями *Enterobacterales* ( $r=0,191$ ;  $p=0,039$ ) и *Escherichia coli* ( $r=0,200$ ;  $p=0,030$ ), что подтверждает их вклад в продукцию ЛПС у детей с ожирением.

Для оценки локального воспалительного статуса была проведена стратификация по тертилям концентрации ЛПС и кальпротектина. В качестве функциональных метаболических маркеров рассматривались уровни ГПП-1, КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная) и вчСРБ. Анализ показал наличие статистически значимых различий в уровнях ГПП-1 ( $\chi^2=8,229$ ;  $p=0,016$ ) и масляной кислоты (С4,  $\chi^2=7,009$ ;  $p=0,030$ ) между детьми с низким, средним и

высоким уровнем ЛПС. У детей с высоким ЛПС медианный уровень ГПП-1 составлял 50,1 пг/мл, тогда как в группе с низким ЛПС — 53,8 пг/мл. Масляная кислота также была снижена: 0,532 против 0,617 мкмоль/г соответственно. При этом различия по вчСРБ и другим КЦЖК (уксусной, пропионовой кислотам) не достигали статистической значимости.

Полученные данные указывают на возможное участие ЛПС-индуцированного воспаления в подавлении продукции ГПП-1 и снижении синтеза КЦЖК. Это подтверждает роль ЛПС как одного из ключевых медиаторов кишечного дисбиоза и нарушенной инкретиновой регуляции у детей с ожирением (таблица 15, Рис. 30). В отличие от ЛПС, стратификация по тертилям кальпротектина не выявила достоверных различий ни по уровню ГПП-1 ( $p=0,532$ ), ни по значениям масляной кислоты (С4) ( $p=0,338$ ), ни по другим изучаемым показателям. Медианные значения ГПП-1, КЦЖК и вчСРБ были сопоставимыми во всех трех подгруппах. Таким образом, более чувствительным индикатором локального воспаления при ожирении у детей оказался именно ЛПС, ассоциированный с метаболическими и гормональными сдвигами.

Таблица 15 – Ассоциация уровня ГПП-1 с воспалительными маркерами (ЛПС, кальпротектин) и КЦЖК у детей с ожирением, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Низкий ЛПС (<80,3)	Средний ЛПС (80,3–127,2)	Высокий ЛПС (>127,2)	$p$ по ЛПС	Низкий кальпротектин (<22,3)	Средний кальпротектин (22,3–40,1)	Высокий кальпротектин (>40,1)	$p$ по кальпрот.
ГПП-1, пмоль/мл	53,8 (49,0; 61,8)	52,1 (47,6; 58,7)	50,1 (43,5; 56,0)	0,016	51,0 (45,0; 57,7)	53,4 (48,4; 58,0)	55,6 (47,9; 59,6)	0,532
вчСРБ, мг/л	2,57 (0,84; 3,37)	2,35 (0,91; 4,40)	2,71 (1,09; 4,41)	0,755	2,47 (1,26; 3,22)	2,61 (1,00; 5,89)	2,65 (1,09; 4,10)	0,714
Уксусная кислота (С2), ммоль/г	1,75 (1,34; 2,59)	1,65 (0,88; 2,83)	1,91 (1,07; 2,89)	0,862	1,98 (0,86; 2,52)	1,62 (0,97; 2,63)	1,91 (1,54; 3,18)	0,268

Показатель	Низкий ЛПС (<80,3)	Средний ЛПС (80,3–127,2)	Высокий ЛПС (>127,2)	<i>p</i> по ЛПС	Низкий кальпротектин (<22,3)	Средний кальпротектин (22,3–40,1)	Высокий кальпротектин (>40,1)	<i>p</i> по кальпрот.
Пропионовая кислота (С3), ммоль/г	0,63 (0,44; 0,89)	0,54 (0,35; 0,89)	0,51 (0,36; 1,04)	0,666	0,55 (0,25; 0,84)	0,51 (0,32; 0,93)	0,64 (0,47; 1,03)	0,437
Масляная С4, ммоль/г	0,62 (0,39; 1,93)	0,98 (0,41; 1,57)	0,53 (0,29; 0,78)	0,030	0,68 (0,41; 1,31)	0,48 (0,29; 1,02)	0,65 (0,42; 1,49)	0,338

Примечание: *p* — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

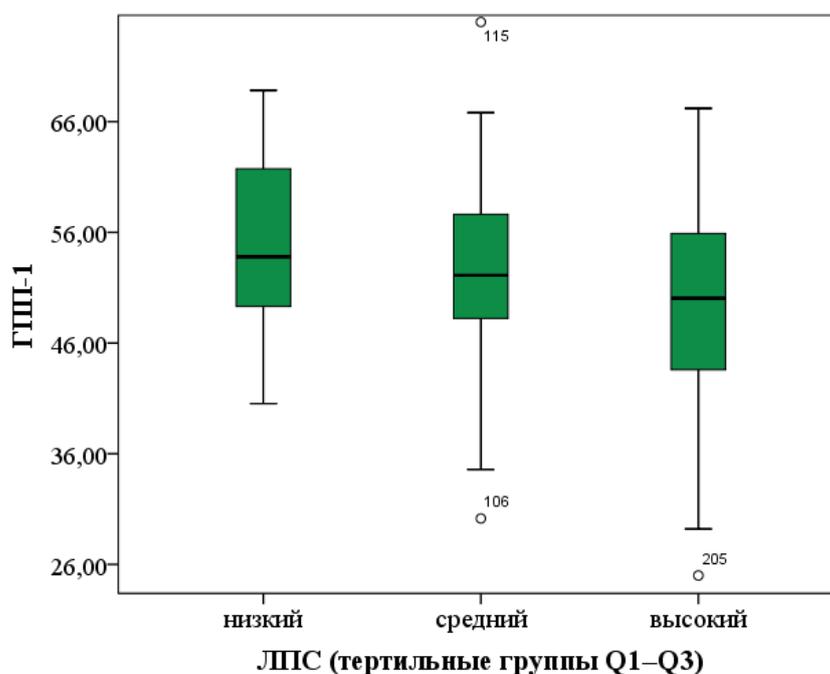


Рисунок 30 – Уровень ГПП-1 у детей с ожирением в зависимости от концентрации ЛПС (тертили)

Для оценки зависимости продукции ГПП-1 от характера воспалительного ответа была проведена стратификация детей с ожирением на четыре подгруппы в зависимости от уровней ЛПС и вчСРБ. В качестве порогов использовались медианные значения соответствующих показателей.

Выделены следующие фенотипические профили:

1. Группа 1 — условно благоприятный профиль: низкий ЛПС и низкий вчСРБ.
2. Группа 2 — системное воспаление: высокий вчСРБ при низком ЛПС.
3. Группа 3 — локальное воспаление: высокий ЛПС при низком вчСРБ.
4. Группа 4 — смешанное воспаление: одновременно высокий ЛПС и высокий вчСРБ.

Медианные уровни ГПП-1 различались между группами. Наименьшее значение зарегистрировано в группе 3 с локальным воспалением — 46,99 пмоль/мл, максимальное — в группе 4 со смешанным воспалением — 54,91 пмоль/мл. Промежуточные значения отмечены в группе 1 (условно благоприятный профиль) — 52,44 пмоль/мл и в группе 2 (системное воспаление) — 52,23 пмоль/мл.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным критерием Тьюки установлено, что различие между группой локального воспаления и группой смешанного воспаления по уровню ГПП-1 достигает статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Остальные сравнения не продемонстрировали достоверных различий.

Полученные данные позволяют предположить, что изолированное повышение ЛПС при относительно умеренной системной воспалительной активности (группа локального воспаления) может быть связано с выраженным снижением продукции ГПП-1. Напротив, смешанное воспаление, при котором одновременно повышены и ЛПС, и вчСРБ, сопровождается тенденцией к компенсаторному увеличению ГПП-1, что может отражать активацию метаболической адаптации.

Таким образом, впервые продемонстрированы и патогенетически подтверждены взаимосвязи между составом кишечной микробиоты, уровнем КЦЖК, воспалительными маркерами и концентрацией ГПП-1 у детей с

ожирением. Полученные данные указывают на существование по меньшей мере двух микробиот-опосредованных патогенетических путей:

1. *Faecalibacterium prausnitzii* → масляная кислота (С4) → снижение воспаления (вчСРБ) → повышение ГПП-1. Подтверждено: *F. prausnitzii* достоверно коррелирует с С4 ( $r = 0,352$ ;  $p = 0,015$ ); при низком уровне бутирата — более высокие уровни вчСРБ и сниженный ГПП-1 ( $p = 0,015$  и  $p < 0,001$  соответственно).

2. *Enterobacterales / E. coli* → ЛПС → воспаление → снижение ГПП-1. Подтверждено: уровень ЛПС достоверно коррелирует с *E. coli* ( $r = 0,200$ ;  $p = 0,030$ ) и *Enterobacterales* ( $r = 0,191$ ;  $p = 0,039$ ); при высоком ЛПС (верхний тертиль) концентрация ГПП-1 ниже: 50,1 [39,2; 54,6] против 53,8 [44,5; 64,0] пмоль/мл,  $p = 0,048$ .

Эти результаты подчеркивают роль дисбиотических нарушений в формировании воспалительного фона и снижении инкретиновой активности при ожирении у детей и могут служить основой для стратификации по патогенетическим подтипам. Установленные данные подтверждают наличие различных механизмов воспалительной активации, затрагивающих регуляцию ГПП-1, и подчеркивают роль микробиоты и метаболитов кишечника в патогенезе метаболических нарушений.

При этом выявлено, что ГПП-1 не следует рассматривать как строго микробиот-зависимый маркер, поскольку его уровень определяется не только микробиотическим профилем, но и компенсаторной инкретиновой реакцией на метаболическую нагрузку. Учитывая выявленные ассоциации, можно говорить о существовании по меньшей мере двух типов воспалительного воздействия — преимущественно локального и системного — с различным влиянием на инкретиновую активность.

### 4.3 Функциональная адаптация организма при ожирении в условиях воспалительного ответа

Представленные в предыдущих подразделах данные свидетельствуют о наличии как системного, так и локального воспалительного ответа у детей с ожирением, формирующегося, в том числе, при участии нарушений состава кишечной микробиоты. На этом фоне значимым направлением анализа становится оценка функционального состояния организма в условиях хронической воспалительной активации и избыточной массы тела.

Для данной цели используются интегральные физиологические показатели — скорость основного обмена (REE) и МПК( $VO_{2max}$ ), отражающие фактический уровень энергетической эффективности и аэробного резерва. Оба параметра позволяют комплексно охарактеризовать адаптационные возможности организма, функционирующего в условиях хронического метаболического стресса, и выявить ранние признаки функционального неблагополучия, не определяемые при рутинной оценке биохимических и гормональных маркеров.

Дальнейший анализ направлен на изучение взаимосвязей REE и МПК( $VO_2$ ) с показателями воспаления, степенью избыточной массы тела и составом тела по данным биоимпедансного анализа. Сравнительный анализ функциональных показателей в покое, характеризующих основной обмен, выявил достоверные различия между детьми с нормальной массой тела и детьми с ожирением. У детей с ожирением медиана абсолютного значения основного обмена (Resting Metabolic Rate, RMR) оказалась статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (1562 [1397,3–1727,5] ккал/сут против 1248 [1082,5–1445,8] ккал/сут,  $p < 0,001$ ), что отражает увеличение энергетических затрат в покое в абсолютных единицах, ассоциированное с большей массой тела. Однако при пересчете на индивидуально прогнозируемые значения (процент от расчетного основного обмена (по Шофилду)) наблюдается обратная динамика: относительный

показатель метаболической активности был ниже у детей с ожирением (117,0 [105,0–125,8] % против 123,0 [108,0–144,0] %,  $p = 0,030$ ), что указывает на относительное снижение метаболической эффективности.

Аналогичным образом потребление кислорода (МПК( $VO_2$ )) оказалось достоверно выше у детей с ожирением (224,0 [200,0–246,5] мл/мин против 179,0 [157,0–210,0] мл/мин,  $p < 0,001$ ), что подтверждает более высокие абсолютные энергозатраты. Однако показатели минутного объема вентиляции, концентрации выдыхаемого кислорода, а также вариабельность вентиляции и потребления кислорода статистически значимо не различались между группами ( $p > 0,1$  по всем перечисленным показателям). Таким образом, несмотря на повышение абсолютных величин основного обмена и потребления кислорода у детей с ожирением, снижение относительного показателя REE (в % от прогноза) позволяет говорить о сниженной метаболической эффективности в условиях избытка массы тела, таблица 16.

Таблица 16 – Функциональные показатели в покое (оценка основного обмена)

Показатель	Дети с ожирением (n=126), Ме [Q1; Q3]	Дети с нормальной массой тела (n=40), Ме [Q1; Q3]	p (Манна–Уитни)
Основной обмен, ккал/сут (RMR)	1562 [1397,3–1727,5]	1248 [1082,5–1445,8]	<0,001
Процент от расчетного основного обмена (по формуле Шофилда),%	117,0 [105,0–125,8]	123,0 [108,0–144,0]	0,030
Потребление $O_2$ , мл/мин (МПК( $VO_2$ ))	224,0 [200,0–246,5]	179,0 [157,0–210,0]	<0,001
Минутный объем вентиляции, л/мин (VE)	32,9 [26,6–40,8]	28,5 [25,3–28,5]	0,421
Конц. выдыхаемого $O_2$ , % ( $F_{eO_2}$ )	16,8 [16,6–17,1]	17,0 [16,7–17,3]	0,176
Вариабельность вентиляции, %	13,3 [8,8–19,1]	11,6 [7,9–17,9]	0,548
Вариабельность потребления $O_2$ , %	11,1 [7,1–16,2]	10,4 [7,6–16,2]	0,784

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

Функциональные показатели, полученные в ходе кардиореспираторного нагрузочного тестирования, позволяют оценить аэробную производительность и метаболическую адаптацию организма ребенка к физической нагрузке. У обследованных детей с ожирением медиана максимального потребления кислорода (МПК МПК( $\text{VO}_2$ )) составила 41,10 мл/кг/мин [34,50–48,52], в то время как среднее потребление кислорода в течение теста (МПК( $\text{VO}_2$ ) среднее) было ниже — 28,25 мл/кг/мин [23,35–30,63], отражая характер метаболической реакции на возрастающую нагрузку.

Анализ других параметров подтвердил наличие у большинства детей удовлетворительного уровня кардиореспираторной адаптации: медиана частоты сердечных сокращений (HR) составила 162 уд/мин [145–172,75], минутный объем вентиляции (VE) — 32,90 л/мин [26,55–40,82], а средняя частота дыхания — 45,05 вдохов/мин [39,95–50,48]. Показатель METs, отражающий интегральную нагрузочную метаболическую активность, составил 12,00 [9,00–14,00], при этом по протоколу тредмила фиксировался средний METs в 10,10 [10,10–13,40], что соответствует умеренно высокой аэробной нагрузке. Концентрация выдыхаемого кислорода ( $\text{FeO}_2$ ) находилась в физиологических пределах (16,36 % [16,07–16,70]), что свидетельствует об адекватной утилизации кислорода тканями. Энергозатраты в ходе теста достигали медианного значения 330 ккал/ч [269,50–407,25], варьируя в зависимости от уровня физической подготовки. Уровни скорости (5,50 км/ч [4,00–6,80]) и уклона дорожки (14 % [12,00–16,00]) соответствовали субмаксимальному или максимальному этапу тестирования. Таким образом, представленные данные демонстрируют широкий диапазон показателей аэробной производительности у детей с ожирением, что указывает на наличие гетерогенности адаптационных возможностей.

Для оценки взаимосвязей между физиологическими показателями метаболической адаптации и маркерами воспаления у детей с ожирением был проведен корреляционный анализ Спирмена.

Показатель максимального потребления кислорода (МПК( $\text{VO}_2$ )) во время нагрузочного тестирования демонстрировал достоверную отрицательную корреляцию с уровнем вчСРБ ( $r=-0,374$ ;  $p=0,002$ ), что может указывать на угнетающее влияние системного воспаления на аэробную метаболическую эффективность у детей с ожирением.

Также выявлена значимая инверсная ассоциация между МПК( $\text{VO}_2$ ) и интегральным индексом воспаления ( $r=-0,367$ ;  $p=0,021$ ), что подчеркивает вклад системного воспалительного ответа в ограничение кислородной утилизации. Кроме того, зафиксирована тенденция к отрицательной связи МПК( $\text{VO}_2$ ) с уровнем селектина Е ( $r=-0,238$ ;  $p=0,139$ ), что может отражать роль субклинической эндотелиальной дисфункции.

Процент от расчетного основного обмена не продемонстрировал достоверных корреляций ни с вчСРБ ( $r=-0,054$ ;  $p=0,571$ ), ни с другими воспалительными маркерами, включая ИЛ-6 ( $r=0,103$ ;  $p=0,491$ ), VEGF ( $r=-0,213$ ;  $p=0,160$ ) и интегральный индекс воспаления ( $r=-0,088$ ;  $p=0,561$ ). Эти результаты указывают на относительную устойчивость уровня основного обмена к влиянию воспалительной активации, по крайней мере, в рамках текущей выборки. Такой паттерн может быть обусловлен тем, что этот показатель уже нормирован по массе тела и отражает скорее фоновый уровень метаболической активности, тогда как МПК( $\text{VO}_2$ ) при нагрузке является более чувствительным индикатором функционального состояния системы транспорта и утилизации кислорода.

В совокупности, полученные данные подчеркивают большую информативность ПМК как маркера нарушения функциональной метаболической адаптации у детей с ожирением, особенно в контексте субклинического воспаления и ранних признаков сосудистой дисфункции.

При анализе функциональных показателей в зависимости от наличия жалоб на утомляемость было установлено, что дети с ожирением, сообщавшие о выраженной утомляемости, характеризовались статистически значимо более низкими значениями ПМК, отражающего аэробную метаболическую

эффективность. Так, медианное значение ПМК у детей с жалобами составило 41,1 мл/кг/мин [36,0–45,8], в то время как в группе без жалоб — 45,9 мл/кг/мин [40,2–51,4] ( $p = 0,004$ ). Различие может свидетельствовать о сниженной функциональной переносимости физической нагрузки у части пациентов и указывать на возможный вклад сниженной аэробной емкости в клиническую симптоматику, таблица 17.

Показатели основного обмена, выраженные как процент от расчетного значения ОО, были умеренно ниже в группе с жалобами, однако статистически значимой разницы не выявлено (114,0% [106,5–120,0] против 118,0% [110,0–126,0];  $p = 0,168$ ). Это позволяет предположить, что субъективные жалобы на утомляемость в большей степени отражают снижение аэробной производительности, чем системное снижение основного обмена.

Таблица 17 – Функциональные показатели (МПК( $VO_2max$ ) и основной обмен) у детей с ожирением в зависимости от наличия жалоб на утомляемость

Показатель	Есть жалобы (n=22)	Нет жалоб (n=25)	p (U-критерий Манна–Уитни)
МПК( $VO_2max$ ) (мл/кг/мин), Me [Q1–Q3]	22,1 [19,8–24,2]	26,4 [24,5–28,9]	0,004
Процент от расчетного основного обмена (по формуле Шофилда), %, Me [Q1–Q3]	91,0 [87,2–96,5]	93,5 [90,3–97,1]	0,218

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

Для оценки независимого вклада системного воспаления в снижение МПК (МПК( $VO_2$ )) у детей с ожирением была построена множественная линейная регрессионная модель. В качестве зависимой переменной использовался МПК МПК( $VO_2$ ) (мл/кг/мин), отражающий аэробную метаболическую эффективность организма при нагрузочном тестировании. В

модель были включены уровень вчСРБ и индекс мышечной массы (скелетно-мышечная масса/жировую массу) как потенциальные предикторы.

Модель оказалась статистически значимой ( $F=3,95$ ;  $p=0,025$ ), с объясненной дисперсией  $R^2=0,122$ . При этом уровень вчСРБ выступил достоверным негативным предиктором МПК( $VO_2$ ) ( $\beta=-0,332$ ;  $p=0,023$ ), независимо от показателя мышечной массы ( $p=0,824$ ). Таким образом, даже при сопоставимой мышечной массе, дети с более высоким уровнем воспаления демонстрировали более низкие значения МПК( $VO_2$ ), что подчеркивает негативное влияние воспалительной активации на аэробную метаболическую функцию, таблица 18.

Полученные результаты дополняют данные корреляционного анализа и позволяют сделать вывод о потенциальной роли хронического субклинического воспаления как ограничивающего фактора метаболической адаптации при ожирении в детском возрасте.

Таблица 18 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа: влияние системного воспаления и массы скелетных мышц на уровень МПК (МПК( $VO_2$ )) у детей с ожирением

Переменная	B	Ст. ошибка	$\beta$ (бета)	t	p	95% ДИ: нижняя	95% ДИ: верхняя
(Константа)	44,198	8,034	–	5,501	<0,001	28,110	60,287
вчСРБ, мг/л	–1,499	0,639	–0,332	–2,345	0,023	–2,778	–0,219
Индекс мышечно-жирового соотношения (MFR)	1,811	8,099	0,032	0,224	0,824	–14,407	18,028

Примечание: модель включает вчСРБ как маркер системного воспаления и индекс MFR (отношение массы скелетных мышц к жировой массе) как отражение метаболического состава тела [250]; p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

Для визуализации выявленной зависимости между уровнем системного воспаления и метаболической эффективностью был построен график линейной регрессии (Рис. 31). Как видно, увеличение концентрации вчСРБ

ассоциируется со снижением показателя МПК( $\text{VO}_2$ ), что дополняет результаты корреляционного анализа Спирмена ( $r = -0,374$ ;  $p = 0,002$ ).

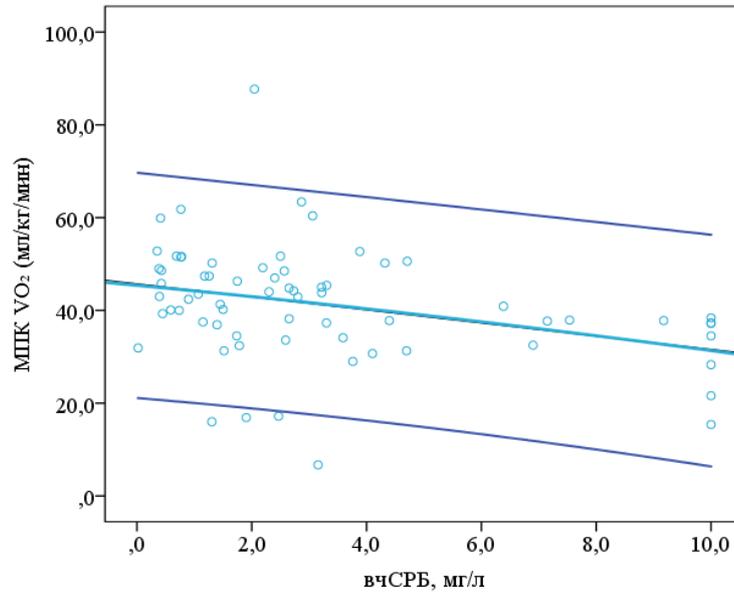


Рисунок 31 – Обратная зависимость между уровнем вчСРБ и максимальным потреблением кислорода (МПК( $\text{VO}_2$ )) у детей с ожирением

Для оценки взаимосвязи между уровнем воспаления и относительным показателем основного обмена был проведен комплексный статистический анализ, включавший однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, апостериорные множественные сравнения, корреляционный анализ по Спирмену, а также множественную линейную регрессию с включением доли жировой массы (FM%) и вчСРБ в качестве предикторов. Во всех моделях не было выявлено статистически значимых различий или ассоциаций (ANOVA:  $p=0,198$ ; Краскел–Уоллис:  $p > 0,05$ ; корреляции:  $p > 0,1$ ; регрессия: скорректированный  $R^2=0,021$ ;  $p=0,191$ ).

Отсутствие достоверных связей позволяет предположить, что процент от расчетного основного обмена, являющийся нормированным по составу тела показателем, отражает преимущественно базовую метаболическую активность в покое, слабо модулируемую текущим уровнем воспалительной активации.

Полученные результаты подтверждают ключевую гипотезу о том, что уровень аэробной метаболической эффективности (МПК( $\text{VO}_2$ ), мл/кг/мин) отражает степень функциональной адаптации организма к метаболическому воспалению и избыточной массе тела у детей с ожирением. Стратификация по тертилям МПК( $\text{VO}_2$ ) выявила достоверные различия по уровню высокочувствительного вЧСРБ, служащего маркером системного воспаления: медиана вЧСРБ в нижнем тертиле МПК( $\text{VO}_2$ ) была значительно выше по сравнению с тертилями с большей аэробной производительностью ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 32 иллюстрирует градиентное снижение воспалительной активности по мере увеличения МПК( $\text{VO}_2$ ), что согласуется с концепцией функциональной дезадаптации: дети с наиболее выраженным снижением аэробной производительности демонстрируют повышенные уровни вЧСРБ.

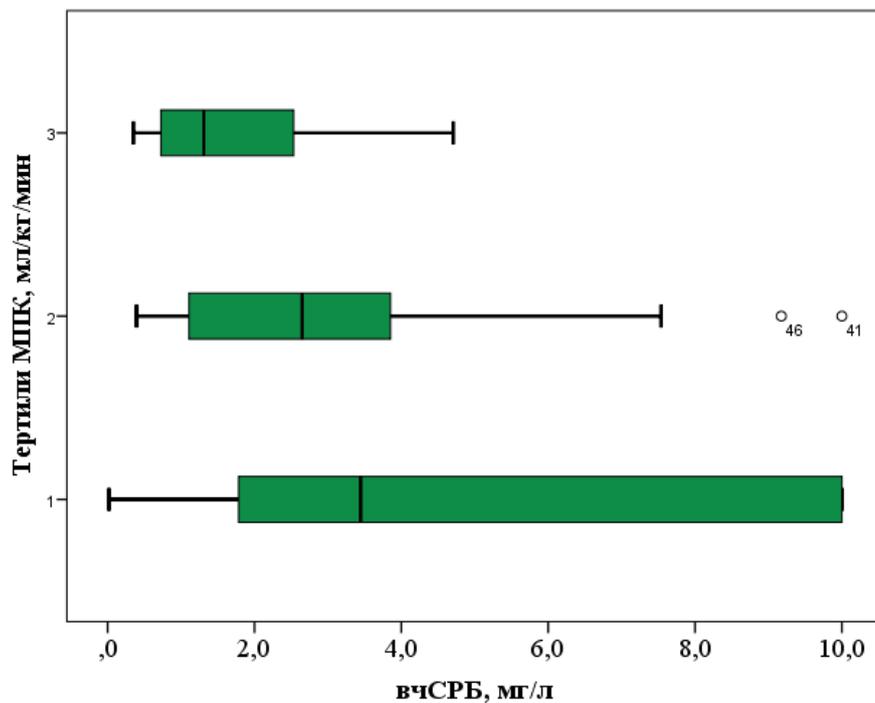


Рисунок 32 – Уровень вЧСРБ у детей с ожирением в зависимости от тертилей максимального потребления кислорода (МПК( $\text{VO}_2$ ), мл/кг/мин)

Эти данные дополняют результаты корреляционного и регрессионного анализа, где показатель относительного основного обмена (%REE), нормированный по массе тела, не демонстрировал статистически значимой связи с воспалительными маркерами. Это позволяет предположить, что

именно МПК( $\text{VO}_2$ ), а не процент от расчетного основного обмена (по формуле Шофилда), может выступать более чувствительным физиологическим индикатором метаболической адаптации к хроническому воспалению при ожирении.

Таким образом, снижение МПК( $\text{VO}_2$ ) сопряжено с усилением воспалительного фона и может рассматриваться как важный функциональный маркер, отражающий адаптационные возможности организма.

#### **4.4 Поведенческие и цифровые характеристики детей с ожирением**

##### **4.4.1 Поведенческие и нейровегетативные детерминанты**

Несмотря на то, что в предыдущих разделах была дана характеристика отдельных поведенческих жалоб у детей с ожирением, в настоящем подразделе предпринята попытка их системной оценки и интерпретации как единой функциональной оси. Анализ поведенческих, нейровегетативных и регуляторных признаков позволяет не только охарактеризовать степень субъективной дезадаптации, но и выявить ее возможные патофизиологические корреляты — с показателями воспаления, основного обмена, составом микробиоты и степенью избыточной массы тела.

Особое внимание уделено формированию интегральных оценок по четырем кластерам симптомов: гиперфагическое поведение, утомляемость, нейропсихические нарушения и расстройства сна.

Для количественной оценки выраженности симптомов использовались четыре обобщенных индекса. Каждый индекс был стандартизирован ( $z$ -преобразование) и далее категоризирован с использованием границ  $\pm 1$  SD от среднего значения. Значения, превышающие  $+1$  SD (категория 4), интерпретировались как признаки выраженной поведенческой или нейровегетативной дисрегуляции. По результатам категоризации поведенческих шкал, наиболее часто выраженные жалобы (значения более  $+1$  SD) наблюдались по кластеру гиперфагического поведения — в данной

категории оказалось 16,5% детей. Аналогичные уровни были выявлены для утомляемости и нарушений сна — по 17,1% и 17,4% соответственно.

Несколько ниже была доля выраженных нейропсихических симптомов — 15,3%. Интегральный, объединяющий все четыре шкалы, показал выраженные жалобы у 16,7% детей, что может указывать на наличие субпопуляции с отчетливо выраженным поведенческим компонентом, требующим дальнейшего патофизиологического анализа.

Корреляционный анализ показал, что поведенческие жалобы у детей с ожирением имеют четкие патофизиологические ассоциации (табл. 19). Наиболее выраженные взаимосвязи выявлены для утомляемости: она положительно коррелировала с интегральным индексом воспаления, вЧСРБ, ИЛ-6, VEGF и селектином Е, а также обратно — с уровнем адипонектина и показателем МПК( $VO_2$ ). Это подчеркивает ведущую роль системного и эндотелиального воспаления в формировании субъективного чувства усталости.

Гиперфагическое поведение ассоциировалось с повышенным уровнем *Enterobacterales* и пропионовой кислоты, а также с более низкими значениями %REE и ГПП-1, что указывает на участие микробиотических и метаболических механизмов в формировании нарушений аппетита. Нарушения сна сопровождалось связями с VEGF, ИЛ-6, адипонектином и процентом от расчетного основного обмена, что отражает сочетание воспалительных и метаболических влияний. Эмоционально-поведенческая дезадаптация имела умеренные ассоциации с селектином Е, ИЛ-6 и снижением МПК( $VO_2$ ), а суммарный поведенческий балл — с интегральным индексом воспаления и адипонектином (таблица 19).

Таблица 19 – Ассоциация поведенческих симптомов с маркерами воспаления, микробиоты и функциональной адаптации у детей с ожирением

Показатель поведения	Воспаление и адипокин	Микробиота / КЦЖК	Функциональная адаптация (RMR, %REE, МПК(VO <sub>2</sub> ))
Гиперфагическое поведение	Интегральный индекс воспаления: $r=-0,247$ ; $p=0,048$	<i>Enterobacteriales</i> : $r=0,285$ ; $p=0,002$ Пропионовая КЦЖКС3: $r=0,249$ ; $p=0,028$ ГПП-1: $r=-0,302$ ; $p < 0,001$	Процент от расчетного основного обмена (%REE): $r=-0,211$ ; $p=0,015$
Утомляемость	вчСРБ: $r=0,427$ ; $p < 0,01$ Интегральный индекс воспаления: $r=0,593$ ; $p < 0,001$ VEGF: $r=0,526$ ; $p < 0,01$ ИЛ-6: $r=0,454$ ; $p < 0,01$ SelE: $r=0,700$ ; $p < 0,001$ Адипонектин: $r=-0,442$ ; $p < 0,01$	<i>Candida spp.</i> : $r=-0,281$ ; $p=0,031$ Масляная(C4): $r=-0,284$ ; $p=0,017$ ГПП-1: $r=0,300$ ; $p=0,012$	МПК(VO <sub>2</sub> ): $r=-0,272$ ; $p=0,023$
Показатель поведения	Воспаление и адипокин	Микробиота / КЦЖК	Функциональная адаптация (RMR, %REE, МПК(VO <sub>2</sub> ))
Нарушения сна	ИЛ-6: $r=0,247$ ; $p < 0,05$ VEGF: $r=0,382$ ; $p < 0,01$ Адипонектин: $r=-0,299$ ; $p=0,020$	–	Процент от расчетного основного обмена (%REE): $r=0,238$ ; $p=0,048$
Эмоционально-поведенческая дезадаптация	ИЛ-6: $r=0,281$ ; $p < 0,05$ SelE: $r=0,541$ ; $p < 0,01$	–	МПК(VO <sub>2</sub> ): $r=0,299$ ; $p=0,020$
Совокупный поведенческий балл	Интегральный индекс воспаления: $r=-0,411$ ; $p=0,001$ Адипонектин: $r=-0,447$ ; $p < 0,01$	–	МПК(VO <sub>2</sub> ): $r=-0,243$ ; $p=0,049$

Примечание:  $p$  — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;  $r$  — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Визуализация в виде радар-графика подтверждает, что каждый из поведенческих кластеров имеет собственный профиль биологических коррелятов, что может служить основой для их дальнейшей стратификации (рис. 33).

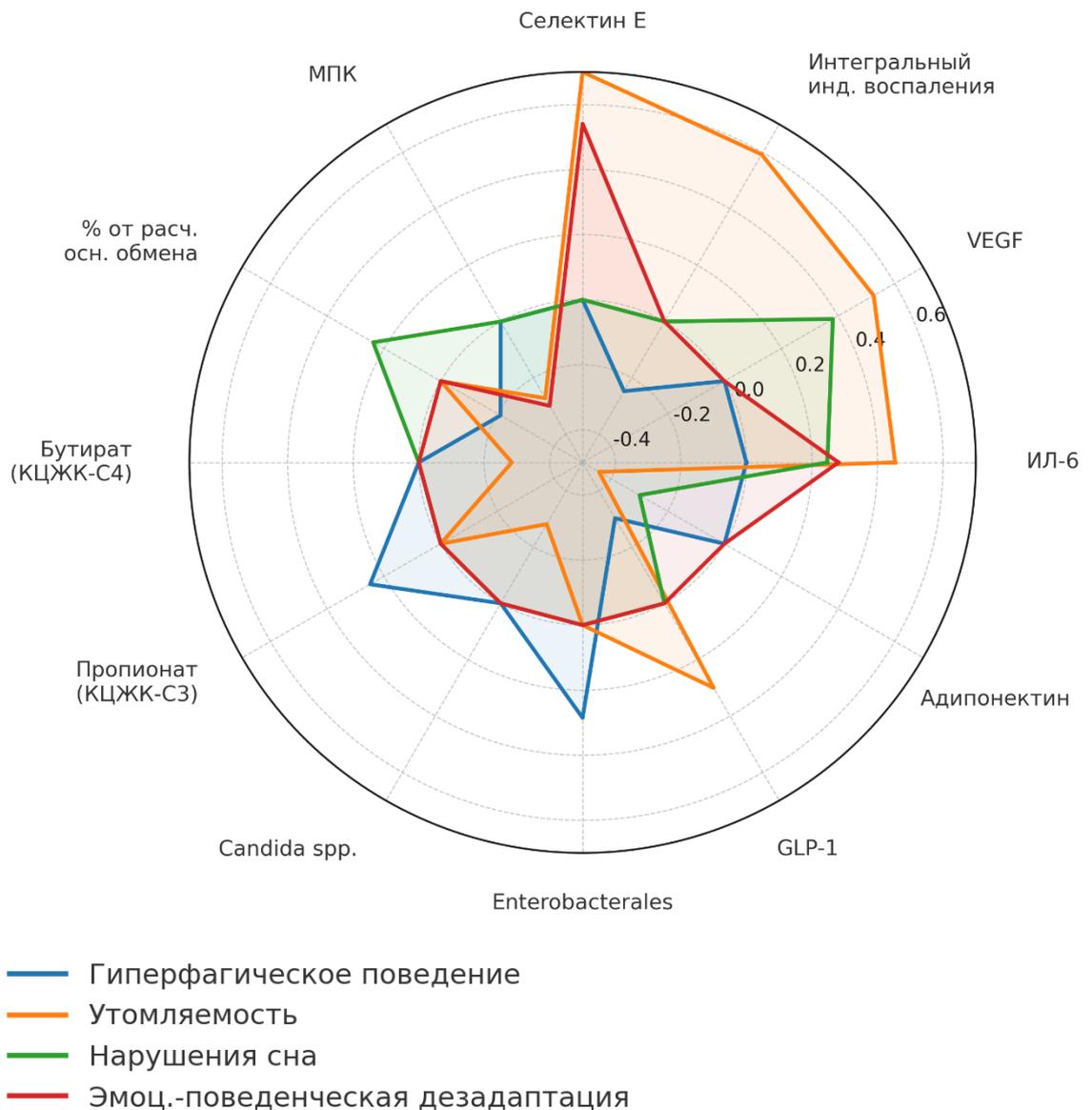


Рисунок 33 - Полярная диаграмма, отображающая коэффициенты корреляции Спирмена между выраженностью поведенческих симптомов (кластеров) и биомаркерами воспаления, микробиоты, метаболической эффективности и регуляторных осей у детей с ожирением. Цветом выделены различные поведенческие домены. Чем ближе показатель к внешнему краю диаграммы, тем сильнее ассоциация.

Таким образом, поведенческие симптомы у детей с ожирением представляют собой не изолированные жалобы, а отражение системных патофизиологических процессов. Несмотря на гетерогенность ассоциаций по отдельным кластерам, интегральный анализ показал, что воспалительная ось — включая цитокиновую и эндотелиальную активность — выступает универсальной детерминантой большинства нарушений.

Для оценки диагностической ценности биологических маркеров в контексте поведенческих нарушений у детей с ожирением был проведен анализ чувствительности и специфичности с построением ROC-кривых. В качестве исходной переменной в моделях использовалось наличие выраженных поведенческих проявлений, определяемое как значение соответствующего поведенческого показателя выше +1 стандартного отклонения (SD) от среднего уровня, рассчитанного по данной выборке детей с ожирением. Для каждого поведенческого домена были отобраны маркеры, ранее показавшие статистически значимую или клинически обоснованную связь в корреляционном анализе (см. Таблицу №19), включая показатели воспаления, сосудистой регуляции, уровни КЦЖК, маркеры обмена веществ, адипокиновый профиль и компоненты кишечной микробиоты.

В рамках оценки поведенческого домена «утомляемость» были построены ROC-кривые для ряда биомаркеров, ассоциированных с данным симптомом на этапе корреляционного анализа. Наибольшую диагностическую точность продемонстрировал интегральный индекс воспаления, площадь под ROC-кривой (AUC) для которого составила 0,854 (95% ДИ: 0,714–0,995;  $p=0,026$ ). Высокую чувствительность в выявлении выраженной утомляемости также показал абсолютный уровень масляной кислоты (C4) — AUC=0,823 ( $p=0,042$ ), что подтверждает участие микробиот-опосредованных механизмов в патогенезе данного симптома. Пограничные значения диагностической значимости были получены для селектина E (AUC=0,792;  $p=0,066$ ), отражающего сосудистый компонент воспалительной активации. Другие биомаркеры, включая ИЛ-6, VEGF, ГПП-1, МПК( $VO_2$ ) и адипонектин, не

продемонстрировали статистически значимой предсказательной силы в отношении выраженной утомляемости, таблица 20.

Таблица 20 – Диагностическая значимость биомаркеров для выявления выраженной утомляемости у детей с ожирением (ROC-анализ)

Биомаркер	Площадь под ROC-кривой (AUC)	95% доверительный интервал	р-значение
Интегральный индекс воспаления	0,854	0,714 – 0,995	0,026
Масляная кислота, абс. уровень (С4)	0,823	0,644 – 1,000	0,042
Селектин Е	0,792	0,587 – 0,997	0,066
ГПП-1	0,750	0,517 – 0,983	0,115
ИЛ-6	0,708	0,483 – 0,933	0,189
вчСРБ	0,667	0,294 – 1,000	0,294
Адипонектин	0,604	0,387 – 0,822	0,511
VEGF	0,562	0,214 – 0,911	0,694
<i>Candida spp.</i>	0,224	0,024 – 0,424	0,082
МПК(VO <sub>2</sub> ) (мл/кг/мин)	0,417	0,035 – 0,799	0,035

Примечание: выраженная утомляемость определялась как значение по шкале утомляемости выше +1 SD среди детей с ожирением. В анализ включены только биомаркеры, показавшие значимые или предполагаемые связи с утомляемостью на этапе корреляционного анализа; р — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;

Таким образом, полученные данные позволяют выделить комбинацию наиболее информативных биомаркеров, отражающих системное воспаление (интегральный индекс воспаления) и дефицит КЦЖК (масляной С4) как ведущих патофизиологических механизмов, связанных с жалобами на утомляемость у детей с ожирением, таблица 21.

В контексте гиперфагического поведения ROC-анализ не выявил биомаркеров с высокой диагностической точностью. Наиболее приемлемое значение AUC было зафиксировано для пропионовой кислоты (КЦЖК С3) (AUC=0,716;  $p=0,168$ ), однако результат не достиг статистической значимости. Уровень ГПП-1 продемонстрировал достоверное отклонение от

случайного распределения (AUC=0,164; p=0,031), что может указывать на обратную направленность связи: у детей с выраженным гиперфагическим поведением уровень ГПП-1 снижен. Другие маркеры, включая воспалительные, микробные и обменные, не показали предсказательной ценности (Таблица 22).

Таблица 21 – Оптимальные пороговые значения, чувствительность и специфичность биомаркеров для предсказания выраженной утомляемости

Биомаркер	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Метод расчета cut-off
Интегральный индекс воспаления	$\geq 0,77$	1,00	0,71	максимальный индекс Юдена
Масляная кислота (С4)	$\leq 0,99$	1,00	0,67	максимальный индекс Юдена
Селектин Е	$\geq 3,7$ ед.	0,83	0,69	эмпирически по ROC-координатам

Таблица 22 – Диагностическая значимость биомаркеров для выявления выраженного гиперфагического поведения у детей с ожирением (ROC-анализ)

Биомаркер	Площадь под ROC-кривой (AUC)	95% доверительный интервал	p-значение
Пропионовая кислота	0,716	0,451 – 0,980	0,168
Относительное содержание пропионовой кислоты (С3)	0,547	0,167 – 0,928	0,762
ГПП-1	0,164	0,028 – 0,300	0,031
МПК(VO <sub>2</sub> ) (мл/кг/мин)	0,470	0,176 – 0,763	0,847
Интегральный индекс воспаления	0,500	0,258 – 0,742	1,000
<i>Enterobacteriales</i>	0,500	0,320 – 0,680	1,000

Примечание: выраженное гиперфагическое поведение определялось как значение выше +1 SD среди детей с ожирением. В анализ включены только те биомаркеры, которые демонстрировали корреляционную связь с данным симптомом; p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;

Наилучшее значение для ГПП-1 соответствует уровню  $\leq 43,2$  пмоль/мл, при котором чувствительность составила 75 %, однако специфичность оставалась крайне низкой (14 %). Это может указывать на ограниченную

практическую применимость ГПП-1 как изолированного предиктора гиперфагического поведения. Полученные данные позволяют предположить, что в формировании гиперфагического поведения у детей с ожирением провал ГПП-1-зависимого механизма насыщения может играть роль одного из биологических субстратов поведенческой дезрегуляции. Тем не менее, отсутствие достаточной специфичности ограничивает его применение в индивидуальной диагностике (таблица 23).

Таблица 23 – Оптимальные пороговые значения, чувствительность и специфичность биомаркеров для установления выраженного гиперфагического поведения

Биомаркер	Пороговое значение (пмоль/мл)	Чувствительность	Специфичность	Метод расчета cut-off
ГПП-1	$\leq 43,24$	0,75	0,14	эмпирически по ROC-координатам

В рамках поведенческого кластера «нарушения сна» ни один из проанализированных биомаркеров не продемонстрировал достаточной диагностической точности по данным ROC-анализа. Наивысшее значение площади под кривой (AUC) было зафиксировано для МПК МПК( $VO_2$ ) (мл/кг/мин) (AUC=0,542), однако данный результат не достиг статистической значимости ( $p=0,754$ ) и отражает крайне ограниченную способность различать выраженность нарушений сна. Аналогично, уровни ИЛ-6, адипонектина и VEGF не показали достоверной дискриминации между детьми с выраженными и менее выраженными проявлениями данного поведенческого профиля (таблица 24). Таким образом, полученные данные не позволяют выделить маркеры с достаточной чувствительностью и специфичностью для идентификации выраженных нарушений сна у детей с ожирением, что может отражать многофакторную природу данного кластера и необходимость включения нейровегетативных, поведенческих и контекстуальных факторов в анализ.

Таблица 24 – Диагностическая значимость биомаркеров для выявления выраженных нарушений сна у детей с ожирением (ROC-анализ)

Биомаркер	Площадь под ROC-кривой (AUC)	95% доверительный интервал	p-значение
МПК( $\text{VO}_2$ ) (мл/кг/мин)	0,542	0,290 – 0,794	0,754
ИЛ-6	0,538	0,313 – 0,764	0,772
Адипонектин	0,455	0,215 – 0,695	0,735
VEGF	0,327	0,137 – 0,517	0,192

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;

В рамках поведенческого кластера «Эмоционально-поведенческая дезадаптация» наибольшую площадь под ROC-кривой продемонстрировал показатель МПК( $\text{VO}_2$ ) (мл/кг/мин) ( $\text{AUC}=0,715$ ), однако результат не достиг статистической значимости ( $p=0,125$ ). Остальные биомаркеры — селектин Е и ИЛ-6 — не показали достоверной дискриминационной способности, при этом ИЛ-6 продемонстрировал обратную тенденцию ( $\text{AUC} < 0,5$ ), что, вероятно, отражает биологически сложные или гетерогенные паттерны поведения, не ограниченные воспалительными механизмами.

Таким образом, несмотря на умеренное значение AUC для МПК( $\text{VO}_2$ ), ни один из изученных маркеров не может быть рекомендован в качестве надежного предиктора выраженной эмоционально-поведенческой дезадаптации у детей с ожирением. Возможны компенсаторные нейровегетативные механизмы, не выявляемые в рамках предложенной панели биомаркеров (таблица 25). Анализ чувствительности и специфичности для выявления детей с выраженными нарушениями по совокупному поведенческому баллу показал, что наибольшее значение AUC наблюдалось у адипонектина ( $\text{AUC}=0,701$ ), однако результат не достиг статистической значимости ( $p=0,258$ ). Остальные биомаркеры, включая интегральный индекс воспаления ( $\text{AUC}= 0,414$ ;  $p=0,628$ ) и показатель МПК( $\text{VO}_2$ ) ( $\text{AUC}=0,437$ ;

$p=0,722$ ), не продемонстрировали диагностической ценности в рамках данного анализа.

Таблица 25 – Диагностическая значимость биомаркеров для выявления выраженной эмоционально-поведенческой дезадаптации у детей с ожирением (ROC-анализ)

Биомаркер	Площадь под ROC-кривой (AUC)	95% доверительный интервал	p-значение
МПК( $VO_2$ ) (мл/кг/мин)	0,715	0,464 – 0,966	0,125
Селектин E	0,518	0,259 – 0,776	0,900
ИЛ-6	0,447	0,100 – 0,794	0,705

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;

Таким образом, ни один из используемых биомаркеров не может быть надежно использован для предсказания общего поведенческого неблагополучия у детей с ожирением, что подтверждает мультифакторную природу поведенческих расстройств и необходимость комплексного подхода к их оценке.

Проведенный ROC-анализ позволил выявить сочетание биомаркеров, чувствительно отражающих выраженность жалоб на утомляемость у детей с ожирением (рисунок 34). Высокие значения площади под кривой (AUC) были зафиксированы для интегрального индекса воспаления (0,854) и абсолютного уровня масляной кислоты (C4) (0,823), что свидетельствует о достоверной связи между утомляемостью и патофизиологическими нарушениями воспалительного и микробиотического происхождения.

Выраженные жалобы определялись как значения выше +1 стандартного отклонения от среднего уровня утомляемости в выборке. По оси Y — чувствительность, по оси X — 1 – специфичность. Диагональная линия (опорная линия) соответствует случайному уровню различения (AUC=0,5).

Однако полученные данные не подтверждают существование специфического поведенческого фенотипа, при котором утомляемость

выступала бы как первичная причина ожирения. Напротив, высокая диагностическая значимость биологических маркеров указывает на то, что утомляемость скорее отражает вторичную функциональную дезадаптацию организма в условиях системного воспаления и метаболической перегрузки, а не является самостоятельным этиологическим фактором.

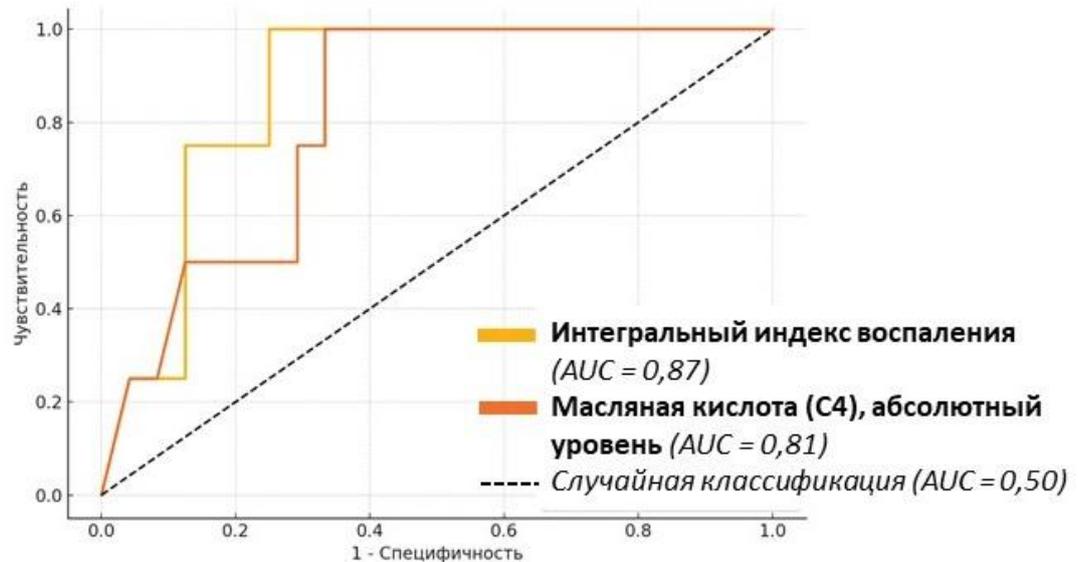


Рисунок 34 - ROC-кривые для оценки прогностической значимости уровней масляной кислоты (C4) и интегрального индекса воспаления в выявлении выраженных жалоб на утомляемость у детей с ожирением.

Таким образом, в рамках данной выборки утомляемость у детей с ожирением представляется следствием патофизиологических нарушений, а не ведущей поведенческой причиной избыточной массы тела.

#### 4.4.2 Цифровая характеристика физической активности у детей с ожирением

Для объективной количественной оценки уровня физической активности и частоты сердечных сокращений у детей с ожирением в настоящем исследовании использовались носимые устройства. Полученные цифровые параметры отражают повседневную двигательную активность, энергозатраты и характеристики сердечно-сосудистой регуляции в условиях привычного режима, что позволяет дополнить клиническую картину с позиции функционального состояния организма.

По результатам непрерывного цифрового мониторинга, проведенного с использованием носимых устройств, у детей с ожирением выявлен значительный разброс индивидуальных показателей двигательной активности и сердечно-сосудистой нагрузки. Медианное значение суточного количества шагов составило 6264 шагов в сутки [ $Q1 = 3344$ ;  $Q3 = 7897$ ], что в большинстве случаев указывает на субоптимальный уровень физической активности в сравнении с рекомендованными нормами для детского возраста.

Средняя продолжительность ежедневной активности достигала 111 минут [77; 142], однако структура и интенсивность нагрузок носили фрагментарный характер. По оценкам, среднее суточное расстояние, преодолеваемое детьми, составило 3006 метров [1484; 4292], что также может свидетельствовать о недостаточной двигательной вовлеченности.

Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), регистрируемые в течение дня, продемонстрировали умеренную вариабельность: средняя ЧСС составила 90,4 уд/мин [84,3; 97,8], минимальная — 52,0 уд/мин [45,0; 64,0], максимальная — 152,0 уд/мин [133,0; 167,5]. Эти значения в совокупности отражают наличие физиологического отклика на физическую нагрузку, но требуют сопоставления с клиническими параметрами адаптации и уровнем функционального резерва.

Особый интерес представляет индекс нестабильности двигательной активности — стандартное отклонение по числу шагов, рассчитанное на основе многодневного наблюдения. Его медианное значение составило 3418 усл. ед. [2377; 4520], что отражает выраженные междневные колебания двигательной активности. Подобная динамика может свидетельствовать о нерегулярности двигательной нагрузки, эпизодическом характере усилий или недостаточной сформированности устойчивого паттерна поведенческой активности, таблица 26.

Таблица 26 – Объективные цифровые показатели физической активности у детей с ожирением (n=80)

Показатель	Me [Q1; Q3]
Среднее суточное число шагов, шагов/сутки	6264 [3344; 7897]
Энергозатраты, ккал/сутки*	1044 [892; 1276]
Средняя продолжительность физической активности, мин/сутки	111 [77; 142]
Средняя частота сердечных сокращений, уд/мин	90,4 [84,3; 97,8]
Минимальная частота сердечных сокращений, уд/мин	52,0 [45,0; 64,0]
Максимальная частота сердечных сокращений, уд/мин	152,0 [133,0; 167,5]
Среднее суточное расстояние, м/сутки	3006 [1484; 4292]
Вариабельность суточного числа шагов (SD), усл. ед.#	3418 [2377; 4520]

Примечание: \* - Показатель энергозатрат в килокалориях приведен в таблице для полноты описания, однако в основной аналитике используется как относительный ориентир (так как измерялся не напрямую); дальнейший анализ опирается на стандартизированные (z-преобразованные) показатели и внутригрупповые сравнения. # - Вариабельность суточной активности (SD по числу шагов) — отражает степень колебаний двигательной активности ребенка в разные дни наблюдения по данным браслета.

Анализ корреляций между цифровыми показателями физической активности и воспалительными маркерами выявил статистически значимые инверсные взаимосвязи, подтверждающие патофизиологическую значимость снижения двигательной активности у детей с ожирением. Среднее суточное число шагов достоверно коррелировало с уровнем вЧСРБ ( $rs=-0,385$ ;  $p=0,007$ ) и интегральным воспалительным индексом ( $rs=-0,385$ ;  $p=0,029$ ). Сходная по направлению и уровню значимости ассоциация отмечена для суточного расстояния и интегральный индекс воспаления (Inflamm Index) ( $rs=-0,319$ ;  $p=0,029$ ). Эти результаты подчеркивают потенциальную роль объективных двигательных показателей как чувствительных индикаторов воспалительной активности у детей с ожирением.

Для оценки потенциальной ассоциации между объективными цифровыми характеристиками физической активности и степенью воспалительной активации у детей с ожирением были проведены сравнительные анализы с использованием критерия Краскела–Уоллиса. Все количественные параметры цифровой регистрации (среднее суточное число шагов, расстояние, активные калории, продолжительность активности,

частота сердечных сокращений и др.) были предварительно стратифицированы на тертили, отражающие три уровня выраженности соответствующего показателя (низкий, средний, высокий уровень активности).

Проведенный анализ показал наличие достоверных различий уровней вчСРБ в зависимости от количества шагов ( $p = 0,026$ ). Кроме того, отмечена пограничная тенденция к снижению вчСРБ при увеличении среднего суточного расстояния ( $p = 0,066$ ), а также тенденция к снижению интегрального индекса воспаления при увеличении числа шагов ( $p = 0,078$ ). Остальные маркеры воспаления (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , VEGF, селектины) не демонстрировали статистически значимых различий между группами.

Для оценки независимого вклада уровня физической активности в вариации вчСРБ была проведена множественная линейная регрессия, включающая два предиктора: среднее суточное количество шагов и SDS ИМТ. Модель оказалась статистически значимой ( $F(2,45)=8,476$ ,  $p=0,001$ ), с объясненной дисперсией  $R^2=0,274$ , что свидетельствует о достоверном влиянии включенных предикторов на уровень вчСРБ. Анализ коэффициентов показал, что SDS ИМТ положительно ассоциирован с уровнем вчСРБ ( $\beta=0,317$ ;  $p=0,018$ ), что согласуется с известными данными о роли степени ожирения в активации системного воспаления. В то же время, среднее количество шагов оказалось независимо и отрицательно связано с уровнем вчСРБ ( $\beta=-0,369$ ;  $p=0,007$ ), даже при учете индивидуальных различий в ИМТ, стандартизированном по возрасту и полу (SDSИМТ).

Таким образом, снижение физической активности ассоциировано с повышением уровня вчСРБ независимо от степени ожирения, что подчеркивает значимость двигательной недостаточности как самостоятельного фактора воспалительной активации при ожирении у детей (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты множественной линейной регрессии: влияние уровня физической активности и SDS ИМТ на концентрацию вчСРБ у детей с ожирением

Переменная	B	Ст. ошибка	$\beta$ (бета)	t	p (знач.)	95% ДИ: нижняя	95% ДИ: верхняя
(Константа)	2,041	2,095	–	0,974	0,335	–2,178	6,259
Среднее суточное число шагов, шагов/сутки	–0,000	0,000	–0,369	–2,867	0,007	–0,001	0,000
SDS ИМТ	+1,359	0,551	+0,317	2,466	0,018	+0,249	+2,468

Примечание. Модель включает два независимых предиктора: уровень физической активности (среднее суточное число шагов) и SDS ИМТ. Оба параметра оказались статистически значимыми предикторами уровня вчСРБ у детей с ожирением, при этом более высокий уровень физической активности ассоциирован с более низким уровнем воспаления ( $\beta=-0,369$ ,  $p=0,007$ ), независимо от SDS ИМТ;  $p$  — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;

Проведенный анализ цифровых показателей активности у детей с ожирением выявил отчетливую тенденцию к снижению физической активности и общей метаболической нагрузки на фоне нарастания воспалительного статуса. Согласно z-преобразованным данным (Me [Q1; Q3]), дети с высоким уровнем вчСРБ демонстрировали наихудшие показатели по большинству переменных цифрового мониторинга.

Так, по сравнению с группой с низким уровнем воспаления, у детей с высоким вчСРБ отмечались значительно более низкие значения по числу шагов ( $z=-0,22$  против 0,61,  $p=0,021$ ), среднесуточному расстоянию ( $-0,36$  против 0,20,  $p=0,098$ ) и продолжительности физической активности ( $-0,20$  против 0,17,  $p=0,198$ ). Хотя различия по ЧСС не достигли статистической значимости, визуализация данных на радар-графике позволяет отметить общую тенденцию к снижению максимальной и средней ЧСС у детей с высоким воспалением, таблица 28.

Таблица 28 – Связь между уровнем воспаления (вчСРБ) и цифровыми показателями двигательной активности у детей с ожирением (z-значения)

Уровень вчСРБ	Цифровая переменная (Z-значение), Ме [Q1; Q3]						
	Среднее суточное число шагов (шагов/сутки)	Энергозатраты (ккал/сутки)	Продолжительность физической активности (мин/сутки)	Средняя частота сердечных сокращений (уд/мин)	Минимальная частота сердечных сокращений (уд/мин)	Максимальная частота сердечных сокращений (уд/мин)	Среднее суточное расстояние (м/сутки)
Низкий	0,61 (–0,20; 1,03)	–0,24 (–0,70; 0,28)	0,17 (–0,12; 1,23)	–0,22 (–0,75; 0,89)	–0,44 (–0,90; 0,19)	0,63 (–0,09; 1,22)	0,20 (–0,44; 1,02)
Средний	0,12 (–0,69; 0,56)	0,29 (–0,04; 0,91)	–0,03 (–1,22; 0,64)	0,02 (–0,65; 0,75)	–0,22 (–0,83; 0,93)	0,06 (–0,42; 0,35)	–0,07 (–0,83; 0,83)
Высокий	–0,22 (–1,23; 0,20)	–0,16 (–0,45; 0,60)	–0,20 (–0,76; 0,16)	–0,02 (–0,78; 0,27)	–0,26 (–0,90; 1,18)	–0,09 (–1,70; 0,53)	–0,36 (–0,90; 0,15)
p	0,021	0,033	0,198	0,894	0,617	0,063	0,098

Примечания: Данные представлены как медиана (Q1; Q3), z-преобразованные значения; p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  (критерий Краскела–Уоллиса).

Отдельного внимания заслуживает асимметрия распределения переменных: наиболее устойчивыми к изменению воспалительного фона оказались минимальная и средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), а также энергозатраты, что может отражать ограниченные компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы при сниженной двигательной активности (Рис. 35).



Рисунок 35 - Сравнение цифровых индикаторов физической активности у детей с ожирением в тертилях вЧСРБ (z-преобразованные значения)

Таким образом, полученные данные подтверждают, что снижение физической активности (в первую очередь — числа шагов) ассоциировано с более высоким уровнем системного воспаления, независимо от степени ожирения. Эти результаты подкрепляют гипотезу о патофизиологическом вкладе двигательной недостаточности в поддержание воспалительного состояния у детей с ожирением и подчеркивают клиническую значимость оценки объективных показателей активности в рамках стратификации риска.

Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем для оценки роли снижения физической активности как одного из потенциальных компонентов в формировании клинически значимого варианта ожирения, ассоциированного с хроническим воспалением.

## Резюме

Анализ воспалительных маркеров подтвердил, что ожирение у детей сопровождается активацией системного острофазного ответа с вовлечением цитокинового и эндотелиального звеньев, снижением уровня адипонектина и формированием интегрального индекса воспаления, значения которого нарастают при морбидном ожирении. Изучение кишечной микробиоты и продукции КЦЖК выявило уменьшение пула бутират-продуцирующих таксонов и снижение уровня масляной кислоты, ассоциированное с повышением воспалительных маркеров и уменьшением концентрации ГПП-1. Установлены два ключевых микробиот-опосредованных патогенетических пути: *Faecalibacterium prausnitzii* → С4 → снижение воспаления → повышение ГПП-1 и *Enterobacterales/E. coli* → ЛПС → воспаление → снижение ГПП-1, что подтверждает участие кишечного звена в формировании метаболического воспаления при детском ожирении.

Поведенческие симптомы оказались биологически детерминированными и ассоциировались с системным воспалением, нарушениями микробиотического метаболизма и снижением функциональной адаптации. Наиболее воспроизводимые и диагностически значимые связи выявлены для утомляемости, которая сочеталась с повышением интегрального индекса воспаления и дефицитом масляной кислоты (С4), что подтверждено данными ROC-анализа (AUC 0,85 и 0,82 соответственно). Для гиперфагического поведения, нарушений сна и эмоционально-поведенческой дезадаптации установлены корреляции с биомаркерами, однако их прогностическая ценность оказалась ограниченной.

Цифровой мониторинг выявил субоптимальный уровень физической активности у детей с ожирением (медиана 6264 шагов в сутки) при высокой междневной вариабельности. Среднее количество шагов и суточное расстояние отрицательно коррелировали с уровнем вЧСРБ и интегральным индексом воспаления, причем число шагов сохраняло независимую связь с воспалением после учета SDS ИМТ, что подтверждает значимость

двигательной недостаточности как фактора поддержания системного воспаления.

Оценка сосудистой ригидности и эластичности по данным сфигмографии показала, что у большинства детей с ожирением параметры (ЦСПВ, СПВ, ЛПИ) находились в пределах возрастной нормы и не различались в зависимости от степени ожирения. Корреляционный анализ выявил лишь отдельные ассоциации — положительную связь ЛПИ слева с уровнем вчСРБ, отрицательную зависимость СПВ (скорости пульсовой волны) по плечевой артерии от уровня адипонектина и обратную связь ЛПИ (лодыжечно-плечевого индекса) справа с процентом от расчетного основного обмена, однако в целом сосудистые показатели не продемонстрировали выраженных связей с воспалительными и метаболическими параметрами.

## ГЛАВА 5. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ КЛАСТЕРИЗАЦИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСЕЙ

### 5.1 Патогенетические предикторы воспалительного ответа при ожирении у детей

Для интеграции полученных данных и верификации значимости ключевых патофизиологических осей был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовался интегральный индекс воспаления, рассчитанный как сумма стандартизированных z-значений основных воспалительных маркеров (вчСРБ, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , VEGF, селектины E и P). В качестве независимых переменных (предикторов) включались показатели, отражающие основные патогенетические оси ожирения у детей — микробиотическую, поведенческую, метаболическую, цифровую. В итоговую модель включены только стандартизированные переменные с верифицированными биологическими механизмами действия (z-переменных):

1. Микробиотическая ось: уровень *Faecalibacterium prausnitzii* (антагонист воспаления) и *Enterobacterales* (потенциальный провоспалительный таксон).
2. Поведенческая ось: индекс утомляемости (поведенческий симптом).
3. Цифровой профиль: среднесуточное количество шагов.
4. Гормональная регуляция: уровень ГПП-1.
5. Функциональная метаболическая адаптация: МПК( $VO_2max$ ) при нагрузке.

Результаты множественной линейной регрессии показали, что ведущими предикторами повышения интегрального индекса воспаления у детей с ожирением выступали снижение аэробной производительности ( $\beta=-0,372$ ;  $p=0,020$ ), низкий уровень ГПП-1 ( $\beta=-0,361$ ;  $p=0,011$ ), уменьшение физической активности (количества шагов в сутки;  $\beta=-0,416$ ;  $p=0,014$ ), а также

снижение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* ( $\beta=-0,383$ ;  $p=0,013$ ). Эти переменные отражают ключевые патофизиологические оси — метаболическую, гормональную, микробиотическую и поведенческо-моторную. Дополнительно была выявлена достоверная положительная связь между выраженностью симптомов утомляемости и уровнем системного воспаления ( $\beta=+0,345$ ;  $p=0,022$ ). Утомляемость не является первичным фактором воспалительного каскада, однако ее положительная ассоциация с интегральным индексом воспаления может отражать компенсаторный или обратный механизм, при котором уже развившийся воспалительный процесс влияет на центральную регуляцию активности и самочувствия ребенка. Таким образом, отрицательные  $\beta$ -коэффициенты (синие маркеры на рисунке 36) отражают факторы, ассоциированные со снижением воспалительного ответа, тогда как положительные  $\beta$ -коэффициенты (красные маркеры) указывают на его усиление.

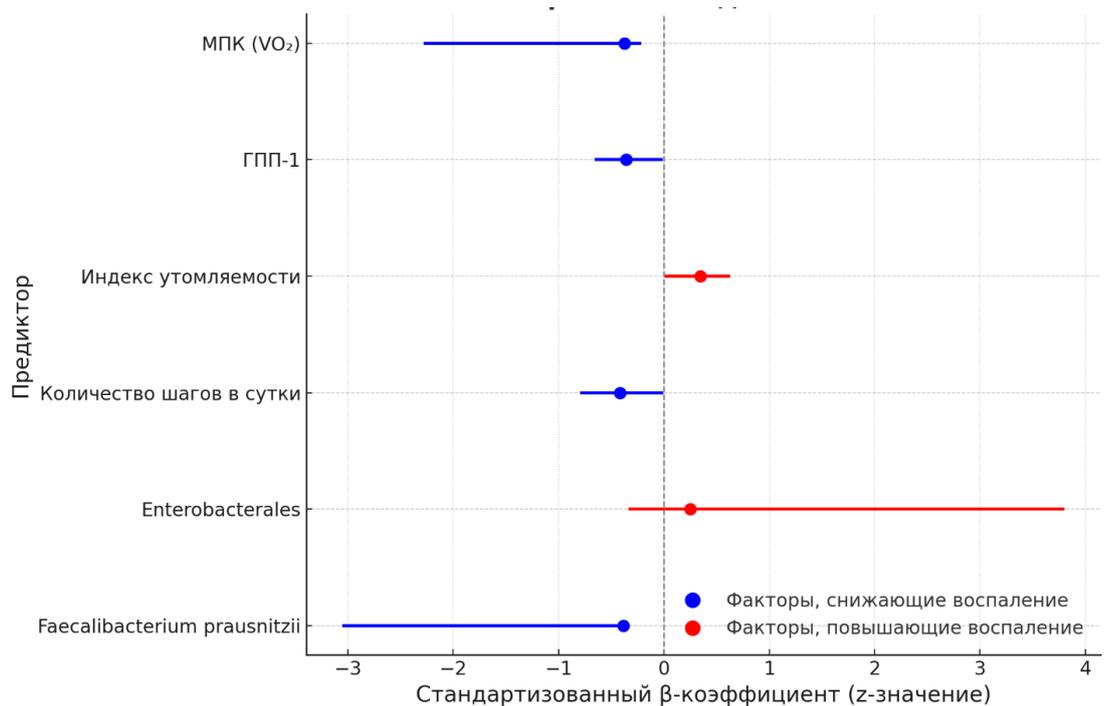


Рисунок 36 - Вклад патогенетических предикторов в формирование интегрального индекса воспаления у детей с ожирением (множественная линейная регрессия; стандартизованные  $\beta$ -коэффициенты и 95% доверительные интервалы, z-значения). Синим цветом обозначены факторы, ассоциированные со снижением воспаления, красным — с его усилением.

Полученные результаты подчеркивают мультифакторную природу воспалительного феномена при ожирении у детей и подтверждают необходимость комплексной оценки как биомаркеров, так и клинических симптомов при верификации фенотипов ожирения.

## 5.2 Фенотипическая кластеризация

Для анализа клинико-патофизиологической неоднородности выборки детей с ожирением нами был выполнен кластерный анализ на основе предикторов интегрального индекса воспаления, выявленных на этапе множественной линейной регрессии. В модель кластеризации (k-means, k=3; стандартизация Z) включены переменные, отражающие ключевые оси патогенеза: микробиотическую (*F. prausnitzii*, *Enterobacterales*, ЛПС), гормональную (ГПП-1), метаболическую (МПК (VO<sub>2</sub>)), поведенческую (индекс утомляемости) и цифровую (среднее число шагов), а также степень ожирения (SDS ИМТ). Теоретическим основанием послужила концепция формирования системного воспаления при участии кишечной микробиоты, снижения физиологической адаптации и поведенческих факторов.

Для стратификации патофизиологических фенотипов среди детей с ожирением был применен кластерный анализ методом k-средних (k-means clustering). Число кластеров (k=3) было задано априорно на основании результатов предварительного анализа и предположений о возможных патогенетических механизмах, лежащих в основе воспалительного процесса при ожирении. В кластерный анализ включены переменные, продемонстрировавшие значимую ассоциацию с интегральным индексом воспаления на предыдущем этапе исследования: уровень ГПП-1, аэробная производительность (МПК(VO<sub>2</sub>)), индекс утомляемости, показатели кишечной микробиоты (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterobacterales*), уровень физической активности (среднее число шагов в сутки) и степень ожирения (SDS ИМТ). Кроме того, в кластерный анализ был добавлен уровень ЛПС как ключевой показатель, продемонстрировавший значимую связь как с ГПП-1,

так и с общим и локальным воспалением, в том числе по данным стратификации и регрессионного анализа. Все переменные были предварительно стандартизованы (z-преобразование). Кластеризация выполнена в среде IBM SPSS Statistics, отдельно для детей с ожирением (таблица 29).

Таблица 29 – Итоговая таблица кластеров по стандартизованным значениям (Z-оценки)

Переменная	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
МПК(VO <sub>2</sub> )	≈ (+0,26)	↓ (-1,06)	≈ (+0,05)
вчСРБ	↓ (-0,65)	↑↑ (+2,08)	≈ (-0,33)
ГПП-1	↓ (-1,04)	≈ (+0,31)	↑ (+0,62)
Индекс утомляемости	↓ (-0,79)	↑ (+0,77)	↑ (+0,47)
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	≈ (+0,36)	↓ (-0,12)	≈ (+0,21)
<i>Enterobacteriales</i>	≈ (+0,19)	↑ (+0,60)	≈ (+0,35)
Среднее число шагов (в сутки)	↑ (+0,66)	↓ (-0,67)	≈ (+0,15)
ЛПС	↑ (+0,70)	↑ (+0,43)	≈ (-0,35)

Примечание. Представлены стандартизованные (Z-преобразованные) значения переменных, отражающие отклонения от среднего уровня по всей выборке. Z-значения интерпретировались как: ↑↑ (>+1,5 SD), ↑ (+0,5...+1,5 SD), ≈ (-0,5...+0,5 SD), ↓ (<-0,5 SD).

На основании кластерного анализа стандартизованных Z-преобразованных показателей были выделены три фенотипических кластера, визуализированных на радиальной диаграмме, отражающей патофизиологический профиль каждого фенотипа (рисунок 37).

Кластер 1. Микробиом-ассоциированный фенотип. Данный кластер характеризовался пониженным уровнем ГПП-1 (Z=-1,04) на фоне умеренно повышенного ЛПС (Z=+0,70) при отсутствии системного воспалительного ответа (вчСРБ Z=-0,65). Выраженность утомляемости была сниженной (Fatigue Z=-0,79), показатели МПК(VO<sub>2</sub>) и суточного количества шагов соответствовали норме или были умеренно повышены. Уровень *Faecalibacterium prausnitzii* был в пределах нормы. Совокупность данных указывает на наличие локального воспаления (эндотоксин-ассоциированного) без системной воспалительной активации. Данный профиль соответствует микробиом-ассоциированному фенотипу ожирения.

Кластер 2. Поведенчески-опосредованный фенотип. Для этого кластера характерны выраженное системное воспаление (вчСРБ  $Z=+2,08$ ), высокий индекс утомляемости (Fatigue  $Z=+0,77$ ), сниженные показатели МПК( $VO_2$ ) и физической активности. Уровень ГПП-1 был умеренно повышен ( $Z=+0,31$ ), ЛПС также находился выше нормы ( $Z=+0,43$ ), при сниженной концентрации *Faecalibacterium prausnitzii*. Полученные данные соответствуют фенотипу с поведенческой дезадаптацией и воспалительно-компенсаторным метаболическим ответом.

Кластер 3. Адипозо-доминантный фенотип. Данный кластер характеризовался умеренными отклонениями большинства переменных, отсутствием выраженного воспаления (вчСРБ  $Z=-0,33$ ), умеренной утомляемостью (Fatigue  $Z=+0,47$ ), средними показателями МПК( $VO_2$ ) и шагов. Уровень ГПП-1 был повышен ( $Z=+0,62$ ) при сниженных значениях ЛПС. Данный профиль отражает преимущественно массу тела-опосредованное формирование фенотипа без выраженного метаболического нарушения и без признаков функционального срыва.

Для проверки патофизиологической обоснованности кластерной стратификации был проведен сравнительный анализ интегрального воспалительного индекса между тремя фенотипами. По результатам критерия Краскела–Уоллиса выявлены статистически значимые различия ( $\chi^2=12,676$ ;  $p=0,002$ ), что свидетельствует о гетерогенности воспалительного ответа между кластерами (Рис. 38). Напротив, различия по SDS ИМТ оказались недостоверными ( $p=0,281$ ), что отражает значимые различия между кластерами по уровню воспалительной активности (как системной, так и микробиота-опосредованной), аэробной адаптации, продукции ГПП-1 и выраженности поведенческих симптомов.

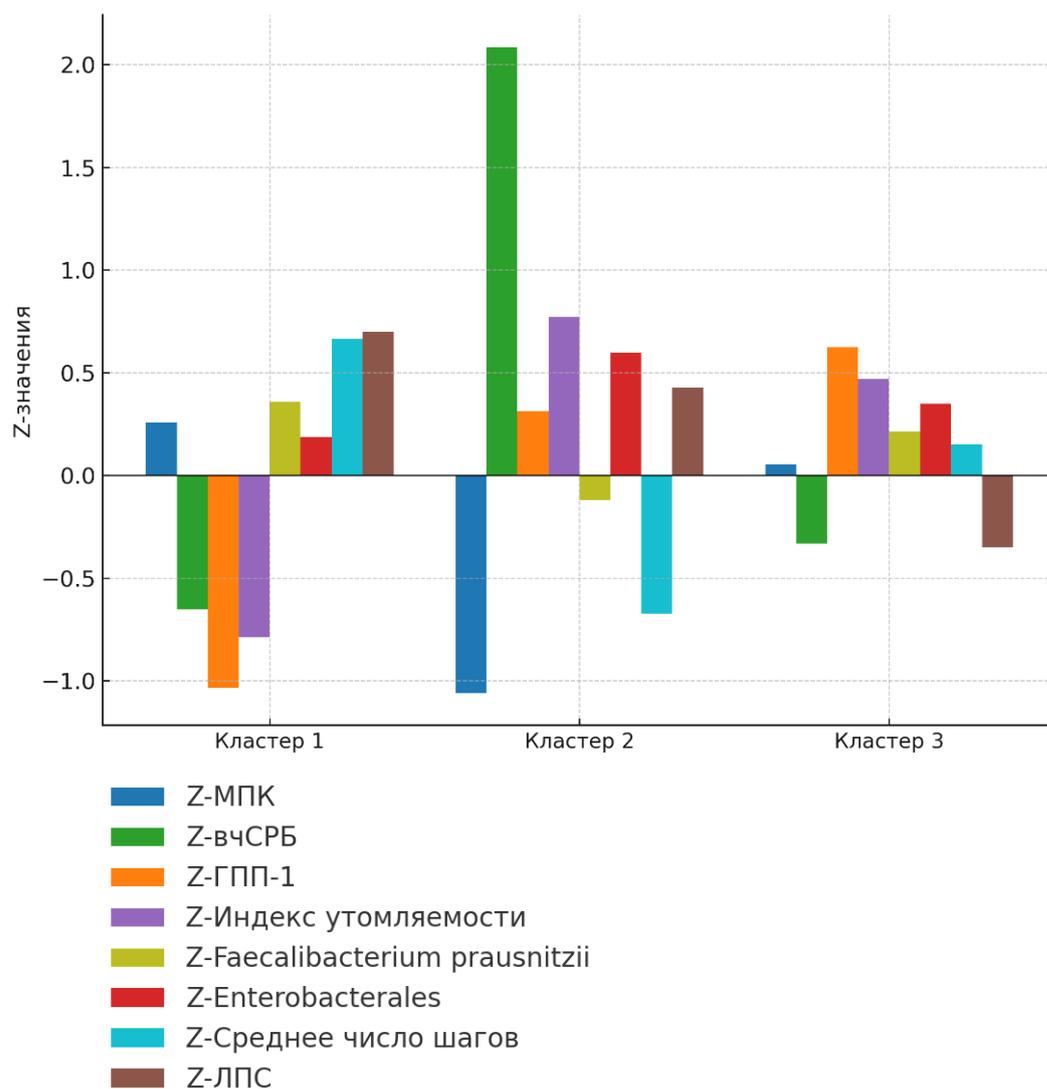


Рисунок 37 - Гистограмма Z-преобразованных значений ключевых переменных по центрам трех фенотипических кластеров ожирения у детей. По оси X представлены кластеры, по оси Y — стандартизированные (Z-преобразованные) значения. Диаграмма отражает отклонения каждого показателя от среднего уровня по всей выборке.

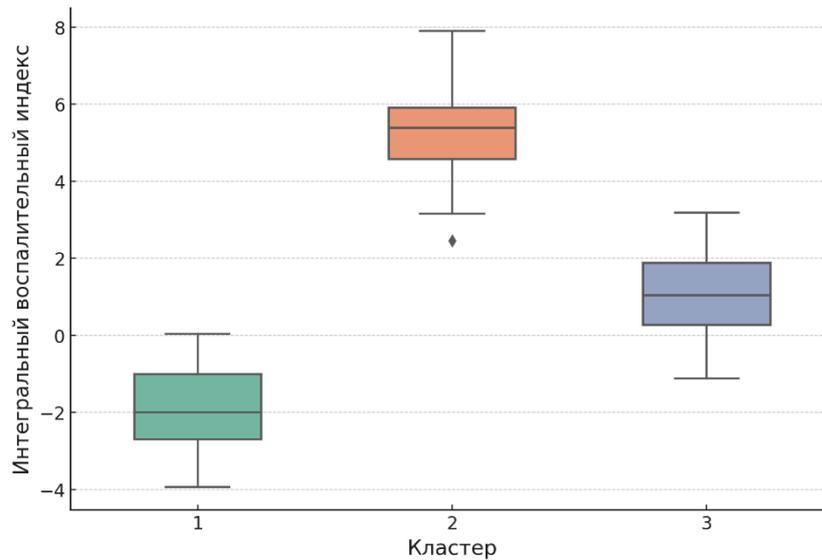


Рисунок 38 - Интегральный воспалительный индекс по кластерам: различия статистически значимы (Краскел–Уоллис  $\chi^2=12,676$ ;  $p=0,002$ ).

Для количественной оценки вклада отдельных переменных, использованных при формировании кластеров, в вероятность принадлежности к тому или иному фенотипическому кластеру, была проведена серия бинарных логистических регрессий. В качестве зависимой переменной в каждой модели рассматривалась бинарная принадлежность к соответствующему кластеру, а в качестве независимых — исходные переменные кластеризации, таблица 30.

Таблица 30 – Статистическая значимость предикторов принадлежности к каждому из кластеров фенотипов ожирения по результатам логистической регрессии

Переменная	Кластер 1 (p)	Кластер 2 (p)	Кластер 3 (p)
МПК( $VO_2$ ), мл/кг/мин	<b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,408
вчСРБ	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	<b>0,047</b>
ЛПС	<b>0,002</b>	0,380	<b>0,005</b>
ГПП-1	0,614	0,386	<b>0,001</b>
Индекс утомляемости	<b>0,025</b>	<b>0,033</b>	<b>0,040</b>
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,109	0,174	0,848
<i>Enterobacteriales</i>	<b>0,042</b>	<b>0,050</b>	0,983
Шаги в сутки	0,673	<b>0,009</b>	0,942

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения  $p < 0,05$ , указывающие на статистически значимую ассоциацию переменной с вероятностью принадлежности к соответствующему кластеру по результатам бинарной логистической регрессии;  $p$  — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ;

Для определения практической значимости отдельных биомаркеров в диагностике фенотипов ожирения у детей был проведен ROC-анализ. Его целью было оценить, какие из ранее включенных в полную модель предикторов обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для возможного использования в клинической практике — при построении упрощенных диагностических алгоритмов. Ниже представлены значения площади под кривой (AUC) для ключевых переменных в отношении каждого из выделенных кластеров (таблица 31). Для первого кластера наибольшую диагностическую ценность показал МПК и среднесуточная двигательная активность (шаги в сутки). Вторым кластер характеризовался наибольшей чувствительностью по уровню вчСРБ и индексу утомляемости, отражая выраженный воспалительный компонент с сопутствующей функциональной дезадаптацией. Для третьего кластера основным маркером явился уровень ГПП-1, что может указывать на участие инкретинового звена в механизмах адаптации, таблица 31.

Таблица 31 – Сравнительный анализ чувствительности биомаркеров для предсказания принадлежности к кластерам

Переменная	Кластер 1 Площадь под ROC-кривой (AUC, 95% ДИ)	<i>p</i>	Кластер 2 Площадь под ROC-кривой (AUC, 95% ДИ)	<i>p</i>	Кластер 3 Площадь под ROC-кривой (AUC, 95% ДИ)	<i>p</i>
МПК(VO <sub>2</sub> ), мл/кг/мин	0,740 (0,546–0,934)	0,019	0,071 (0,000–0,159)	<0,001	0,578 (0,380–0,776)	0,413
вчСРБ	0,224 (0,074–0,374)	0,007	0,958 (0,877–1,000)	<0,001	0,433 (0,244–0,622)	0,483
ЛПС	0,683 (0,505–0,860)	0,073	0,596 (0,390–0,802)	0,410	0,278 (0,113–0,443)	0,019
ГПП-1	0,048 (0,000–0,110)	<0,001	0,579 (0,380–0,778)	0,496	0,839 (0,712–0,966)	<0,001
Индекс утомляемости	0,093 (0,000–0,192)	<0,001	0,758 (0,607–0,910)	0,026	0,681 (0,511–0,850)	0,057
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,580 (0,397–0,763)	0,432	0,435 (0,187–0,684)	0,579	0,474 (0,284–0,664)	0,781
<i>Enterobacterales</i>	0,325 (0,129–0,521)	0,087	0,692 (0,486–0,897)	0,100	0,524 (0,336–0,712)	0,804
Среднее число шагов	0,705 (0,524–0,887)	0,044	0,213 (0,053–0,372)	0,013	0,514 (0,327–0,701)	0,884

С целью повышения клинической применимости и прогностической точности были сформированы сокращенные логистические модели, основанные на биомаркерах, продемонстрировавших достаточную дискриминативную способность в ROC-анализе (Площадь под ROC-кривой (AUC) > 0,7,  $p < 0,05$ ). Для каждой группы (кластеров) были отобраны переменные, наилучшим образом отражающие вероятность принадлежности к соответствующему фенотипу. Кластер 1 МПК и число шагов в сутки; кластер 2 вчСРБ; кластер 3 (инкретиновый): уровень ГПП-1 — используется исключительно в исследовательской модели. На следующем этапе были рассчитаны уравнения для оценки вероятности принадлежности ребенка к каждому из фенотипов ожирения, с использованием бинарной логистической регрессии, в рамках которой каждый фенотип поочередно сравнивался с остальной выборкой. Далее была проведена проверка точности индивидуальной классификации на основе рассчитанных вероятностей.

Для валидации и прикладного использования полученной кластеризации фенотипов ожирения у детей были построены три логистические регрессионные модели, каждая из которых описывает вероятность принадлежности к соответствующему кластеру на основании ключевых биомаркеров воспаления, метаболической адаптации и поведенческих характеристик.

Модели были построены в SPSS с использованием процедуры пошаговой бинарной логистической регрессии. Для каждого кластера была сформулирована логит-функция ( $\text{logit}(p)$ ), описывающая логарифм отношения шансов принадлежности к кластеру в зависимости от значений предикторов. Все предикторы были стандартизированы, чтобы обеспечить сопоставимость коэффициентов. Статистическая значимость моделей подтверждена ( $\chi^2=16,744$ ;  $df=3$ ;  $p = 0,001$ ), коэффициенты детерминации (Nagelkerke  $R^2$ ) варьировали от 0,38 до 0,55, что указывает на удовлетворительную объясняющую способность моделей.

**Полученные уравнения логистической регрессии:**

Кластер 1:  $\text{logit}(p) = -8,775 + 0,052 \cdot \text{вчСРБ} - 0,146 \cdot \text{VO}_2 + 0,003 \cdot \text{Шаги}$

Кластер 2:  $\text{logit}(p) = 264,278 - 22,578 \cdot \text{МПК}(\text{VO}_2) + 35,313 \cdot \text{вчСРБ} + 0,005 \cdot \text{Шаги}$

Кластер 3:  $\text{logit}(p) = -19,352 - 0,047 \cdot \text{VO}_2 - 0,948 \cdot \text{вчСРБ} + 0,000 \cdot \text{Шаги} + 0,425 \cdot \text{ГПП-1}$

Для каждого пациента вычисляется значение  $p$  по каждому уравнению; кластер с максимальным значением вероятности  $p$  считается наиболее вероятным.

На основании построенных моделей были определены предикторы, вносящие наибольший вклад в вероятность принадлежности к кластеру: уровень СРБ, показатели аэробной производительности (МПК( $\text{VO}_2$ )), концентрация ГПП-1 и среднесуточное количество шагов по данным цифрового мониторинга. Для трансляции полученных научных данных в клиническую практику была реализована прикладная RAG-модель (Retrieval-Augmented Generation) на базе отечественной языковой платформы GigaChat. Модель интегрирована в специализированный чат-бот @PedObesityBot (ИИ-ассистент: ожирение у детей), функционирующий в среде Telegram.

Разработанный инструмент позволяет врачу или исследователю ввести значения ключевых показателей (вчСРБ, МПК( $\text{VO}_2$ ), ГПП-1, шаги в сутки) и получить вероятностную оценку принадлежности ребенка к тому или иному патогенетическому фенотипу ожирения. Помимо расчета вероятностей, бот формирует краткое описание фенотипа, клинические ориентиры и рекомендации по возможным направлениям персонализированной терапии. Использование национальной языковой модели GigaChat обеспечивает высокую точность интерпретации медицинских данных, адаптацию к специфике педиатрической практики и возможность функционирования как в исследовательском, так и в образовательном режиме.

Таким образом, созданный цифровой ассистент представляет собой уникальный пример интеграции результатов мультиомного анализа и

искусственного интеллекта в педиатрическую эндокринологию, открывая перспективы для персонализированного подхода к лечению ожирения у детей.

В рамках поиска переменной, способной заменить показатель ГПП-1 в практической модели стратификации фенотипов, был проведен пошаговый анализ его ассоциаций с другими биомаркерами и функциональными характеристиками. На первом этапе в многофакторную линейную регрессию включались показатели, ранее показавшие связь с ГПП-1 в корреляционном анализе (индекс пищевого поведения, интегральный индекс воспаления, МПК( $VO_2$ ), SDS ИМТ). Однако полученная модель оказалась статистически незначимой ( $p > 0,05$ ), а вклад отдельных предикторов в объяснение вариации ГПП-1 был низким.

На втором этапе использовалась укороченная модель, включавшая только два наиболее перспективных предиктора — индекс пищевого поведения и интегральный индекс воспаления. При этом интегральный индекс воспаления сохранял статистическую значимость ( $p=0,046$ ), однако совокупная объясняющая способность модели оставалась невысокой (скорректированный  $R^2=0,077$ ), что не позволяло использовать ее для надежного прогнозирования уровня ГПП-1.

Таким образом, предпринятые попытки построения модели-заменителя, способной адекватно воспроизвести распределение ГПП-1 по совокупности других биомаркеров, не дали достаточного прогностического эффекта. Это свидетельствует о том, что ГПП-1 в нашем исследовании отражает уникальный патофизиологический компонент, который не может быть воспроизведен за счет имеющихся показателей без существенной потери информативности. В связи с этим дальнейший анализ проводился по обратному пути — через выявление полного спектра клинико-лабораторных характеристик кластеров с высокими и низкими значениями ГПП-1 и поиск их аналогов по другим признакам.

В рамках разработки практической модели стратификации фенотипов ожирения у детей была поставлена задача найти переменные, которые могли

бы служить надежным заменителем показателя ГПП-1 и МПК в случаях отсутствия прямых данных.

Этап 1. Проведен поиск предикторов уровня ГПП-1 для построения альтернативной диагностической модели. Дети с ожирением были стратифицированы на группы с высокими и низкими значениями ГПП-1 (по тертилям распределения). В сравнительном анализе выявлен ряд показателей, достоверно различавшихся между группами: SDS ИМТ ( $p < 0,023$ ); КЦЖК С4 (масляная кислота) ( $p=0,001$ ); *Coriobacteriia spp.* ( $p=0,023$ ); *Pseudomonas spp.* ( $p=0,037$ ); *Clostridioides difficile* ( $p=0,047$ ); *Bifidobacterium spp.* — тенденция к различию ( $p=0,075$ ); Селектин Е — маркер эндотелиальной активации ( $p=0,047$ ). Полученный набор переменных отражал ключевые патофизиологические оси, вовлеченные в регуляцию ГПП-1: выраженность ожирения, метаболическую активность кишечной микробиоты, состояние локального и системного воспаления. Далее была реализована множественная логистическая регрессия с включением значимых и пограничных предикторов из этапа 1. В итоговую модель вошли SDS ИМТ, КЦЖК С4, *Coriobacteriia spp.*, *Bifidobacterium spp.* (таблица 32). Качество:  $\chi^2=11,701$ ;  $p=0,020$ ;

Таблица 32 – Логистическая регрессия для отбора предикторов высокого уровня ГПП-1 при отсутствии прямого лабораторного измерения

Переменная	B	SE	Wald	p	Exp(B)	95% ДИ Exp(B)
SDS ИМТ	0,683	0,539	1,60	0,205	1,979	0,688–5,694
КЦЖКС4	1,435	0,603	5,67	0,017	4,201	1,288–13,697
<i>Coriobacteriia spp.</i>	-1,252	1,211	1,07	0,302	0,286	0,027–3,074
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0,604	0,433	1,94	0,163	1,830	0,783–4,278
Константа	1,715	7,931	0,05	0,829	—	—

Полученная модель, не включающая прямое измерение ГПП-1, сохраняет приемлемую диагностическую способность ( $AUC=0,750$ ;  $p=0,006$ ; 95% ДИ: 0,593–0,907), что позволяет рассматривать ее как рабочую альтернативу при отсутствии лабораторного определения ГПП-1. Среди всех предикторов только уровень масляной кислоты (КЦЖК С4) продемонстрировал статистическую значимость ( $p < 0,05$ ), что подчеркивает

ключевую роль бутират-продуцентов микробиоты в регуляции секреции ГПП-1 и подтверждает результаты предыдущих корреляционных анализов. Оценка уровня КЦЖК С4 с другими маркерами (SDS ИМТ, *Coriobacteriia spp.*, *Bifidobacterium spp.*) обеспечивает возможность воспроизведения фенотипической структуры, ассоциированной с уровнем ГПП-1, хотя и с меньшей точностью, чем при его прямом измерении. (рисунок 39).

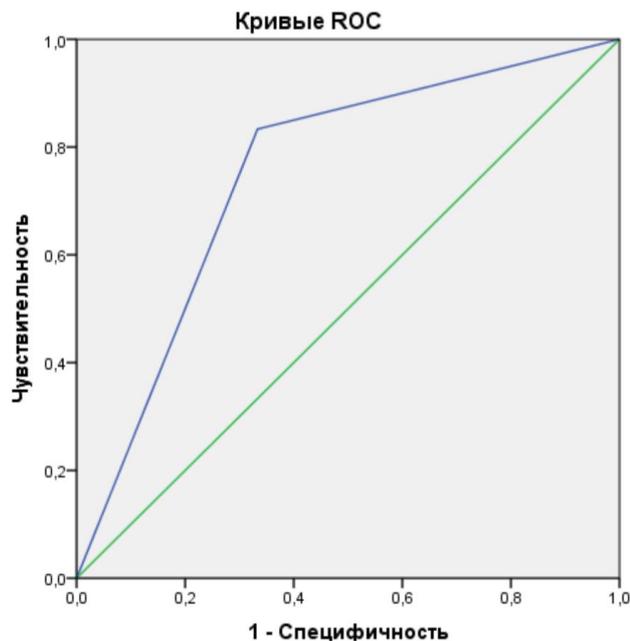


Рисунок 39 - ROC-кривые диагностических моделей для стратификации по уровню ГПП-1 у детей с ожирением: Модель без прямого измерения ГПП-1 (SDS ИМТ, уровень КЦЖК С4, *Coriobacteriia spp.*, *Bifidobacterium spp.*; AUC=0,750; p=0,006).

Этап 2. С целью выявления переменных, способных заменить прямое измерение МПК в практических моделях стратификации фенотипов, был проведен поэтапный анализ его ассоциаций с клинико-лабораторными и функциональными показателями.

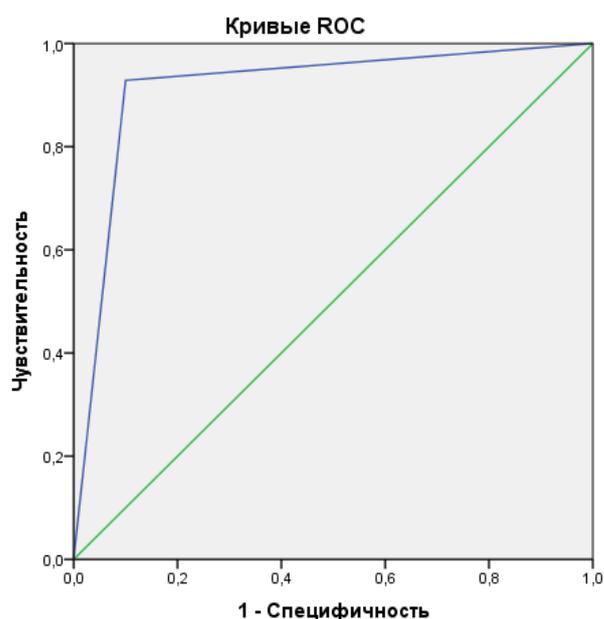
Дети с ожирением были стратифицированы на группы с высокой и низкой аэробной производительностью (МПК, мл/кг/мин) по тертилям распределения. В сравнительном анализе выявлен ряд показателей, достоверно различавшихся между группами: жировая масса, кг (биоимпеданс) —  $p < 0,001$ ; отношение мышечной массы к жировой массе (muscle-to-fat ratio) —  $p=0,001$ ; ИЛ-6 (ИЛ-6) — тенденция к различию ( $p=0,054$ ).

Ввиду высокой коллинеарности между жировой массой и отношение мышечной массы к жировой массе ( $r=-0,984$ ) последний был исключен из итоговой модели. В многофакторном анализе статистическую значимость сохранила только жировая масса ( $B=-1,707$ ;  $p=0,040$ ;  $OR=0,181$ ; 95% ДИ:  $0,035-0,928$ ), тогда как ИЛ-6 не достиг уровня значимости ( $p=0,301$ ), но был сохранен как маркер системного воспаления, потенциально влияющий на аэробную производительность (таблица 33).

Таблица 33 – Логистическая регрессия для отбора предикторов высокой аэробной производительности (МПК) при отсутствии прямого функционального тестирования

Переменная	B	SE	Wald	p	Exp(B)	95% ДИ Exp(B)
ИЛ-6 (пг/мл)	-0,237	0,229	1,07	0,301	0,789	0,504–1,236
Жировая масса, кг	-1,707	0,833	4,20	0,040	0,181	0,035–0,928
Константа	26,317	12,847	4,20	0,041	—	—

Модель показала высокую корректность классификации (91,7%). ROC-анализ выявил  $AUC=0,914$  ( $p=0,001$ ; 95% ДИ:  $0,779-1,000$ ), что свидетельствует о высокой диагностической способности модели, рисунок 40.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 40 - ROC-кривая диагностической модели для стратификации по уровню максимального потребления кислорода ( $VO_2$ ) у детей с ожирением: модель без прямого функционального тестирования (жировая масса, ИЛ-6;  $AUC=0,914$ ;  $p=0,001$ ).

Интерпретация: жировая масса является независимым негативным предиктором аэробной производительности у детей с ожирением. ИЛ-6 вносит дополнительный вклад, отражая связь системного воспаления с функциональной метаболической адаптацией.

Таким образом, первый этап разработки практических инструментов стратификации фенотипов ожирения у детей позволил идентифицировать набор переменных, ассоциированных с уровнями ГПП-1 и максимального потребления кислорода (МПК), и построить диагностические модели без прямого измерения этих показателей. Полученные логистические уравнения обеспечивали высокую корректность классификации и приемлемую дискриминационную способность, что открывало возможность их применения в клинической практике.

### 5.3 Клиническое применение фенотипической кластеризации

На следующем этапе задача была углублена: из выявленных предикторов были сформированы прямые количественные регрессионные модели, позволяющие прогнозировать абсолютные значения ГПП-1 и МПК( $VO_2max$ ) по доступным клинико-антропометрическим параметрам. Такой подход обеспечивает не только бинарную стратификацию, но и получение индивидуальных численных значений ключевых патофизиологических показателей, что особенно важно для клинического динамического наблюдения и эпидемиологических исследований. В рамках проведенного анализа разработаны простые линейные регрессионные модели, позволяющие количественно оценивать исходные значения уровня ГПП-1 и МПК( $VO_2max$ ) на основании доступных клинических и антропометрических данных. Такой подход имеет особое значение при невозможности прямого измерения указанных маркеров в рутинной клинической практике или эпидемиологических исследованиях.

1. Прогноз уровня ГПП-1. Наиболее практичная модель включает только один предиктор — SDS ИМТ:  $ГПП-1(пг/мл)=37,665+5,064 \times SDS\_ИМТ$

Модель статистически значима: ( $R^2 = 0,144; F(1,37) = 6,205; p = 0,017$ )

Таким образом, каждый дополнительный SDS ИМТ ассоциирован с увеличением концентрации ГПП-1 приблизительно на 5 пг/мл. Данная модель может использоваться для ориентировочной оценки уровня ГПП-1 при отсутствии лабораторного определения, в том числе в рамках скрининговых и популяционных исследований.

2. Прогноз МПК( $VO_2max$ ). Для этого была построена модель с использованием единственного антропометрического предиктора — жировой массы по данным биоимпедансного анализа:

$VO_2(мл/кг/мин) = 67,801 - 1,661 \times \text{Жировая масса (кг)}$   
 ( $F(1,22) = 10,346; p = 0,004$ ). Каждый дополнительный килограмм жировой массы ассоциирован со снижением  $VO_2$  приблизительно на 1,66 мл/кг/мин. Отрицательный коэффициент регрессии отражает прямую связь избытка жировой ткани с ограничением аэробной производительности.

Обе модели продемонстрировали, что использование доступных клиничко-антропометрических показателей (SDS ИМТ и жировая масса по биоимпедансу) позволяет с достаточной точностью прогнозировать значения ключевых патофизиологических параметров — уровня ГПП-1 и  $VO_2$ . Это создает предпосылки для косвенной стратификации фенотипов ожирения у детей, а также для внедрения подобных расчетов в эпидемиологические исследования и практику педиатрической эндокринологии, особенно в условиях отсутствия специализированного оборудования или лабораторных возможностей.

### **Клинические примеры.**

Пациентка А., 7 лет.

В последние 6 месяцев появились жалобы на урчание и вздутие живота после употребления мучных и сладких продуктов, сопровождающиеся чувством дискомфорта, а также избирательность в питании с выраженным предпочтением сладкого. Сон поверхностный, с частыми ночными пробуждениями, однако дневная сонливость отсутствовала.

Из анамнеза известно, что избыточная масса тела начала формироваться с 5-летнего возраста и с этого времени отмечалось ее постепенное прогрессирование. Параллельно родители фиксировали склонность к запорам и эпизоды метеоризма.

При объективном осмотре: рост 128 см, масса тела 36 кг, SDS ИМТ=+2,3 (ожирение I степени). Кожные покровы обычной окраски, к вечеру отмечалась умеренная пастозность лица. На коже живота и бедер — единичные стрии. Частота сердечных сокращений 88 уд./мин, артериальное давление 105/65 мм рт. ст. При аускультации сердца и легких патологических изменений не выявлено. Живот мягкий, умеренно вздут, печень и селезенка не увеличены.

По данным лабораторно-инструментального обследования: уровень вчСРБ составил 1,1 мг/л (в пределах референтных значений), концентрация адипонектина снижена — 9,2 мкг/мл. Определено умеренное повышение ЛПС - 0,52 Ед/мл и снижение уровня масляной кислоты (С4=0,72 ммоль/г). При анализе кишечной микробиоты выявлено уменьшение содержания *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* на фоне увеличения доли *Enterobacteriales*. Уровень ГПП-1 составил 45 пг/мл, что ниже медианных значений для группы детей с ожирением. По данным цифрового мониторинга среднесуточное количество шагов составило 7200, средняя ЧСС — 88 уд./мин. Показатели метаболической адаптации: МПК(VO<sub>2</sub>) 44 мл/кг/мин, процент от расчетного основного обмена (%REE) 118% — соответствовали возрастной норме.

Интерпретация. Клиническая картина характеризуется ожирением I степени с сочетанием гастроинтестинальных жалоб (урчание, вздутие живота, склонность к запорам), умеренной избирательности в питании (преимущественно сладости) и легких нарушений сна. В соответствии с современными представлениями, ожирение у детей сопровождается состоянием хронического низкоинтенсивного метаболического воспаления. В данном случае этот фоновый воспалительный процесс модулирован дисбиотическими изменениями: снижение количества *F. prausnitzii* и *A.*

*musciniphila* обуславливает уменьшение продукции бутирата (С4), тогда как рост *Enterobacterales* ассоциирован с повышением концентрации ЛПС. Данный паттерн соответствует локальному эндотоксин-опосредованному воспалению. Снижение уровня ГПП-1 отражает нарушение инкретиновой регуляции, вероятно, связанное с истощением бутиратопродуцирующего пула микробиоты. При этом системный компонент воспаления выражен умеренно (отсутствие значимого повышения вчСРБ, при одновременном снижении адипонектина), а показатели физической активности и аэробной производительности находятся в пределах нормы.

Расчет вероятностей принадлежности к фенотипическим кластерам.

Использованы три независимые логистические модели. Для каждой модели вычислен  $\text{logit}$ , затем вероятность  $p=1 / (1 + e^{(-\text{logit})})$ . Кластер с максимальной  $p$  принимается как наиболее вероятный. Переменные подставлены в исходных единицах: вчСРБ — мг/л,  $\text{VO}_2$  — мл/кг/мин, шаги — шагов/сутки, ГПП-1 — пг/мл.

Кластер 1 (микробиом-ассоциированный):

$$\text{logit}_1 = -8,775 + 0,052 \cdot \text{вчСРБ} - 0,146 \cdot \text{VO}_2 + 0,003 \cdot \text{шаги} = -8,775 + 0,052 \cdot 1,1 - 0,146 \cdot 44 + 0,003 \cdot 7200 = -8,775 + 0,0572 - 6,424 + 21,600 = 6,458;$$

$$p_1 = 1 / (1 + e^{(-6,458)}) = 0,9984 \rightarrow 99,84 \%$$

Кластер 2 (поведенчески-опосредованный):

$$\text{logit}_2 = 264,278 - 22,578 \cdot \text{VO}_2 + 35,313 \cdot \text{вчСРБ} + 0,005 \cdot \text{шаги} = 264,278 - 22,578 \cdot 44 + 35,313 \cdot 1,1 + 0,005 \cdot 7200 = 264,278 - 993,432 + 38,8443 + 36,000 = -654,310;$$

$$p_2 = 1 / (1 + e^{(-(-654,310))}) \approx 0,0000 \rightarrow 0,00 \%$$

Кластер 3 (адипозо-доминантный):

$$\text{logit}_3 = -19,352 - 0,047 \cdot \text{VO}_2 - 0,948 \cdot \text{вчСРБ} + 0,425 \cdot \text{ГПП-1} = -19,352 - 0,047 \cdot 44 - 0,948 \cdot 1,1 + 0,425 \cdot 45 = -19,352 - 2,068 - 1,043 + 19,125 = -3,338$$

$$p_3 = 1 / (1 + e^{(-(-3,338))}) = 0,0343 \rightarrow 3,43 \%$$

Итог классификации:  $p_1=99,84 \%$ ,  $p_2=0,00 \%$ ,  $p_3=3,43 \%$  → максимальна  $p_1$  → микробиом-ассоциированный фенотип (кластер 1).

Мальчик К., 8 лет.

Жалобы.

Родители отмечают постоянное чувство голода, эпизоды «поиска еды» во второй половине дня и перед сном, склонность к перееданию сладостей. Ребенок жалуется на быструю утомляемость при физической нагрузке (особенно на уроках физкультуры), снижение концентрации внимания к концу учебного дня. Сон беспокойный, с трудностями засыпания и частыми ночными пробуждениями.

Анамнез.

Масса при рождении 3600 г, рост 52 см, гестационный возраст доношенный. С 3,5–4 лет — ускоренный набор массы тела. Раннее искусственное вскармливание (до 3 месяцев). У матери — ожирение II степени, у отца — артериальная гипертензия.

Объективное обследование.

Рост 133 см, масса тела 42 кг, SDS ИМТ=+3,1 (ожирение III степени). Жировая масса по данным биоимпедансного анализа — 18 кг ( $\approx 43\%$  массы тела). Распределение жировой ткани преимущественно абдоминальное, окружность талии выше возрастных норм. Кожные покровы обычной окраски, отмечается *acanthosis nigricans* в области шеи и подмышечных складок. На коже живота — единичные стрии. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. (верхняя граница возрастной нормы). Пульс 92 уд./мин. Со стороны сердца и легких патологии не выявлено.

Лабораторно-инструментальные показатели: вчСРБ — 3,8 мг/л (повышен). СРБ — 5,2 мг/л (повышен). Липидный профиль: триглицериды — 1,8 ммоль/л (повышены), ХС ЛПВП — 0,9 ммоль/л (снижен), ХС ЛПНП — 3,5 ммоль/л (верхняя граница нормы).

Цифровой профиль. По данным 7-дневного мониторинга среднее число шагов составило около 3500/сутки (ниже возрастных рекомендаций), средняя продолжительность физической активности — 74 мин/сутки.

Микробиота. Выявлено снижение *Faecalibacterium prausnitzii*, умеренное повышение *Enterobacterales*, *Prevotella/Bacteroides* ratio=1,02 (сдвиг в сторону углеводно-бродильного профиля).

Подстановочные расчеты ключевых предикторов:

Так как прямые измерения МПК( $\text{VO}_2$ ) и ГПП-1 не проводились, использованы валидированные модели:

– МПК( $\text{VO}_2$ )=67,801 – 1,661 × 32 кг=14,7 мл/кг/мин (снижено).

– ГПП-1=37,665 + 5,064 × 3,1=53 пг/мл (умеренно повышен).

Расчет вероятностей принадлежности к фенотипическим кластерам.

Использованы три независимые логистические модели (one-vs-rest). Для каждой модели вычислен logit, затем вероятность  $p=1 / (1 + e^{(-\text{logit})})$ . Кластер с максимальной  $p$  принимается как наиболее вероятный. Переменные подставлены в исходных единицах: вчСРБ — мг/л, МПК( $\text{VO}_2$ ) — мл/кг/мин, шаги — шагов/сутки, ГПП-1 — пг/мл.

Кластер 1 (микробиом-ассоциированный):

$\text{logit}_1 = -8,775 + 0,052 \cdot 3,8 - 0,146 \cdot 14,7 + 0,003 \cdot 3500 = -0,216 \rightarrow$

$p_1 = 1 / (1 + e^{(0,216)}) = 0,446 \rightarrow 44,6 \%$

Кластер 2 (поведенчески-опосредованный):

$\text{logit}_2 = 264,278 - 22,578 \cdot 14,7 + 35,313 \cdot 3,8 + 0,005 \cdot 3500 = 85,22 \rightarrow$

$p_2 = 1 / (1 + e^{(-85,22)}) \approx 1,000 \rightarrow 100,0 \%$

Кластер 3 (адипозо-доминантный):

$\text{logit}_3 = -19,352 - 0,047 \cdot 14,7 - 0,948 \cdot 3,8 + 0,425 \cdot 53 = -2,685 \rightarrow$

$p_3 = 1 / (1 + e^{(2,685)}) = 0,064 \rightarrow 6,4 \%$

Итог классификации:  $p_1=44,6 \%$ ,  $p_2=100,0 \%$ ,  $p_3=6,4 \%$  → наиболее вероятен поведенчески-опосредованный фенотип (кластер 2).

Интерпретация.

Клиническая картина характеризуется ожирением III степени в сочетании с выраженными жалобами на утомляемость, повышенный аппетит и ночные пробуждения, сопровождающимися снижением повседневной активности. Лабораторно подтверждено наличие системного воспаления

(повышенный уровень вЧСРБ, снижение адипонектина). По расчетным моделям, основанным на данных состава тела, предполагается снижение аэробной производительности, что согласуется с данными цифрового мониторинга (низкое число шагов, ограниченная продолжительность активности). Выявленные изменения микробиоты носят фоновый характер и не являются ведущими в патогенезе. Совокупность данных соответствует поведенчески-опосредованному фенотипу ожирения, при котором исходное метаболическое воспаление усиливается за счет нарушений пищевого поведения и вторичной функциональной дезадаптации.

### **Резюме**

Приведённые клинические наблюдения иллюстрируют характерные особенности различных патофизиологических вариантов ожирения у детей. Первый случай демонстрирует микробиом-ассоциированный вариант, в основе которого лежит локальное эндотоксин-опосредованное воспаление при умеренной выраженности системного ответа и сохранённых показателях аэробной производительности и физической активности. Второй клинический пример отражает поведенчески-опосредованный вариант, для которого типичны выраженные нарушения пищевого поведения и сна в сочетании с системным воспалением и сниженной функциональной адаптацией. Оба наблюдения подчёркивают клиническую валидность полученных фенотипических групп и согласуются с выявленными патофизиологическими механизмами.

Проведённый кластерный анализ позволил объективно описать клинико-патофизиологическую неоднородность ожирения у детей. Полученные группы различались по целому комплексу биологических признаков, включая степень активации воспалительных процессов и характеристики энергетического обмена, особенности кишечной микробиоты и инкретиновой регуляции, параметры аэробной производительности, уровень физической активности и выраженность поведенческих симптомов.

Интеграция этих разнородных показателей в единую модель обеспечила биологическую обоснованность выделенных вариантов течения заболевания и отразила реальные механизмы формирования метаболических нарушений в педиатрической популяции.

Научная и клиническая значимость выполненной кластеризации заключается в том, что она создаёт основу для клинической интерпретации полученных патофизиологических вариантов ожирения и открывает возможности для разработки индивидуализированных подходов к ведению пациентов. Такой подход позволяет учитывать не только степень избыточной массы тела, но и профиль воспалительной активности, особенности микробиоты, состояние функциональной адаптации и поведенческие характеристики, расширяя возможности клинициста в оценке риска, прогнозировании течения и выборе тактики наблюдения.

## ГЛАВА 6. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРАТИФИКАЦИИ

### 6.1 Комплексная программа управления массой тела с применением пищевого продукта на основе молозива («Иммунокол ЛП») у детей 6–9 лет

В рамках данного этапа проведена оценка клинической эффективности специализированного пищевого продукта «Иммунокол ЛП» у детей младшего школьного возраста с ожирением. Анализ включал сравнение динамики ключевых антропометрических, клинико-лабораторных показателей в фенотипических кластерах, выделенных на предыдущих этапах исследования, с особым вниманием к группе пациентов, характеризующихся выраженными признаками микробим-ассоциированного метаболического воспаления. Распределение фенотипов ожирения в выборке детей 6–9 лет ( $n=80$ ) было сопоставимым между группами Иммунокола и контроля ( $\chi^2$  Пирсона=2,249;  $df=2$ ;  $p=0,325$ ). Сопоставимость структуры фенотипов между группами лечения исключает вероятность систематического смещения, связанного с исходной фенотипической неоднородностью, при оценке эффективности терапии (таблица 34).

Таблица 34 – Распределение патогенетических фенотипов ожирения в группах терапии с использованием специализированного пищевого продукта

Фенотип	Иммунокол – ( $n=40$ )	Иммунокол + ( $n=40$ )	Итого, $n$ (%)
Микробиом-ассоциированный	13 (32,5 %)	9 (22,5 %)	22 (27,5 %)
Поведенчески-опосредованный	5 (12,5 %)	13 (32,5 %)	18 (22,5 %)
Адиποзо-доминантный	22 (55,0 %)	18 (45,0 %)	40 (50,0 %)
Итого	40 (100 %)	40 (100 %)	80 (100 %)

*Примечание:*  $p=0,325$  по  $\chi^2$  Пирсона для оценки различий в распределении трех фенотипов между двумя группами лечения. Представленное значение  $p$  отражает статистическую значимость различий по совокупности всех ячеек таблицы (однофакторный дисперсионный анализ).

При сравнительном анализе трех фенотипов ожирения установлено, что они достоверно различались по уровням ЛПС ( $p=0,048$ ), ГПП-1 ( $p<0,001$ ), вчСРБ ( $p<0,001$ ), МПК( $VO_2max$ ) ( $p=0,005$ ) и среднему числу шагов в сутки ( $p=0,022$ ), тогда как по остальным показателям статистически значимых различий не выявлено ( $p\geq 0,05$ ). Полученные данные подтверждают фенотипическую неоднородность выборки по ключевым патогенетическим маркерам, что было учтено при дальнейшем анализе эффективности вмешательства. Подгруппы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и массе тела (таблица 35).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика фенотипов ожирения по ключевым лабораторным и функциональным показателям (без разделения на группы лечения)

Показатель	Микробиом-ассоциированный	Поведенчески-опосредованный	Адипозо-доминантный	p*
Маркеры локального воспаления, микробиоты и метаболитов				
ЛПС, ед.	139,11 [119,24; 193,21]	134,29 [114,32; 185,59]	115,90 [33,55; 146,03]	0,048
Масляная кислота (C4), ммоль/кг	0,51 [0,35; 0,9050]	0,6830 [0,60; 0,95]	0,57 [0,29; 1,44]	0,347
Фекальный кальпротектин, мкг/г	51,15 [18,08; 116,28]	50,00 [20,48; 127,85]	42,90 [18,88; 160,75]	0,994
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , lg КОЕ/г	8,000 [7,825; 8,300]	7,900 [7,500; 8,425]	8,050 [7,550; 8,325]	0,701
<i>Enterobacteriales</i> , lg КОЕ/г	5,350 [4,725; 6,050]	6,100 [5,550; 6,950]	5,900 [5,350; 6,225]	0,123
<i>Akkermansia muciniphila</i> , lg КОЕ/г	6,650 [5,725; 6,975]	5,850 [4,525; 7,650]	5,750 [4,150; 6,800]	0,584
ГПП-1, пг/мл	43,86 [39,96; 48,25]	55,69 [49,40; 59,48]	57,35 [51,43; 62,35]	<0,001
Системное воспаление, функциональная адаптация и активность				
вчСРБ, мг/л	1,123 [0,515; 1,970]	10,00 [7,675; 10,00]	2,152 [0,758; 3,311]	<0,001
МПК( $VO_2max$ ), мл/кг/мин	47,40 [42,68; 51,00]	30,40 [18,30; 36,53]	42,15 [33,68; 47,50]	0,005
Среднее число шагов в сутки, n	7520,85 [5524,41; 9839,72]	4467,28 [482,58; 6472,36]	6547,16 [3658,11; 8327,70]	0,022

Примечание \*p — критерий Краскела–Уоллиса; различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ . Применен для одномоментного сравнения трех независимых распределений с целью выявления общей фенотипической неоднородности по целевым маркерам при малых подгруппах.

При сравнении подгрупп пациентов внутри каждого фенотипа (Иммунокол ЛП и контроль) статистически значимых различий по исходным значениям ключевых лабораторных и функциональных показателей не выявлено ( $p \geq 0,05$  во всех случаях), что подтверждает их сопоставимость на момент начала наблюдения.

Внутригрупповой анализ изменений антропометрических и биоимпедансных показателей в основной и контрольной группах показал, что в течение интервенционного этапа существенных различий в динамике показателей физического развития и компонентного состава тела не выявлено. Изменение SDS роста и снижение SDS ИМТ носили сопоставимый характер в обеих группах ( $p > 0,05$ ), что отражает эффективность базовой программы модификации образа жизни, реализованной у всех участников исследования.

Анализ динамики жировой, тощей и скелетно-мышечной массы, оцененных методом биоимпедансного анализа, не выявил статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Отсутствие выраженных сдвигов компонентного состава тела в течение краткосрочного интервенционного периода свидетельствует о стабильности параметров роста и состава тела и указывает на отсутствие неблагоприятного влияния специализированного пищевого продукта на процессы физического развития у детей младшего школьного возраста (таблица 36).

Таблица 36 – Внутригрупповой анализ изменений антропометрических и биоимпедансных показателей в группах исследования

Показатель ( $\log_{10}$ )	Иммунокол – (n=40)	Иммунокол + (n=40)	p
Изменение показателя SDS роста	0,1 [0; 0,2]	0,1 [-0,1; 0,2]	0,575
SDS ИМТ	-0,2 [-0,4; -0,2]	-0,2 [-0,4; -0,2]	0,769
Жировая масса, кг	-0,1 [-0,2; 0]	0 [-0,1; 0,1]	0,136
Тощая масса, кг	0 [-0,1; 0]	0 [0; 0]	0,066
Скелетно-мышечная масса, кг	0 [-0,1; 0,1]	-0,1 [-0,3; 0]	0,343

Примечание: p — уровень статистической значимости различий между группами

Таким образом, представленные данные подтверждают, что наблюдаемые антропометрические изменения обусловлены комплексной программой немедикаментозных вмешательств и не сопровождаются

диспропорциональными изменениями состава тела на фоне применения специализированного продукта.

На фоне сопоставимой антропометрической динамики у детей, получавших специализированный пищевой продукт, отмечены достоверные положительные изменения ряда лабораторных показателей: повышение уровня гемоглобина ( $p = 0,003$ ), увеличение гематокрита ( $p < 0,001$ ) и количества эритроцитов ( $p = 0,003$ ), что указывает на дополнительный системный эффект интервенции, выходящий за рамки изменений массы тела и её компонентного состава. В подгруппе детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения на фоне применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания на основе сыворотки молозива коровьего происхождения («Иммунокол ЛП») отмечено достоверное снижение концентрации ЛПС ( $p=0,0024$ ), что сопровождалось уменьшением содержания грамотрицательных бактерий семейства Enterobacterales ( $p=0,05$ ; тенденция). Одновременно зафиксировано значимое снижение уровня вчСРБ ( $p=0,040$ ) и активности АЛТ ( $p=0,04$ ) по сравнению с группой контроля. Динамика фекального кальпротектина и других показателей не достигала статистической значимости ( $p \geq 0,05$ ), при этом направления изменений соответствовали снижению воспалительной активности, таблица 37.

Таблица 37 – Динамика показателей локального и системного воспаления у детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения

Показатель	Группа без Иммунокола, Ме [Q1; Q3]	Группа с Иммуноколом, Ме [Q1; Q3]	pΔ
ЛПС, мкг/мл	-143,1 [-191,3; -118,8]	-165,0 [-210,0; -130,0]	0,0024
Фекальный кальпротектин, мкг/г	-20,0 [-80,0; -5,0]	-28,0 [-85,0; -10,0]	0,39
вчСРБ, мг/л	-0,77 [-1,39; 3,12]	-1,20 [-1,80; 1,00]	0,040
АЛТ, Ед/л	-1,0 [-4,25; 5,75]	-2,0 [-5,0; 0,0]	0,04
АСТ, Ед/л	3,0 [-4,0; 7,25]	0,0 [-1,0; 0,0]	0,34

Примечание: pΔ — значение вероятности, рассчитанное с использованием критерия Манна–Уитни; различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Жирным шрифтом выделены показатели, для которых в группе «Иммунокол ЛП» зафиксировано достоверное снижение по сравнению с контролем.

Основные изменения состава кишечной микробиоты в группе детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения, получавших специализированный пищевой продукт диетического лечебного и профилактического питания на основе сыворотки молозива коровьего происхождения («Иммунокол ЛП»), представлены в таблице 38. Отмечена тенденция к снижению численности грамотрицательных бактерий порядка *Enterobacterales* ( $p=0,05$ ), продуцирующих ЛПС. Изменения *Faecalibacterium prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* статистически значимыми не были ( $p \geq 0,05$ ), однако их динамика соответствовала предполагаемому восстановлению сбалансированного состава кишечной микробиоты (таблица 38). Дополнительно зафиксировано увеличение концентраций уксусной (С2,  $p=0,03$ ) и пропионовой (С3,  $p=0,037$ ) кислот при неизменном суммарном содержании КЦЖК, что может отражать перестройку ферментационной активности кишечной микробиоты и согласуется с предполагаемыми механизмами действия продукта.

Таблица 38 – Динамика ключевых таксонов микробиоты

Таксон (lg КОЕ/г)	Группа без Иммунокола, Ме [Q1; Q3]	Группа с Иммуноколом, Ме [Q1; Q3]	pΔ
<i>Enterobacterales</i>	-1,20 [-1,50; -0,90]	-1,80 [-2,10; -1,60]	0,05*
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,05 [-0,98; 0,85]	0,30 [-0,40; 0,30]	0,51
<i>Akkermansia muciniphila</i>	-0,35 [-1,05; 0,43]	1,00 [-1,60; 1,00]	0,22

Примечание: pΔ — на границе статистической значимости ( $0,05 \leq p < 0,10$ ); в данном исследовании такие различия рассматриваются как тенденция к изменению показателя между группами. Расчет выполнен с использованием критерия Манна–Уитни.

Сравнительный анализ трех фенотипов ожирения показал, что достоверные межгрупповые различия по динамике ЛПС и вчСРБ на фоне применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и профилактического питания на основе сыворотки молозива коровьего происхождения («Иммунокол ЛП») зафиксированы только в микробиом-ассоциированном фенотипе (кластер 1) —  $p=0,0024$  и  $p=0,040$

соответственно (рис. 41). В двух других фенотипических подгруппах — поведенчески-опосредованной (кластер 2) и адипозо-доминантной (кластер 3) — значимых изменений по этим маркерам не выявлено ( $p \geq 0,05$ ), однако в обеих отмечен достоверный рост *Akkermansia muciniphila* ( $p=0,036$  и  $p=0,015$  соответственно), а в адипозо-доминантной подгруппе — также снижение активности АЛТ ( $p=0,042$ ). Указанные результаты указывают на селективную эффективность продукта в отношении микробиом-ассоциированного фенотипа, а также на возможное частичное модулирующее влияние на состав кишечной микробиоты и печеночный компонент метавоспаления в кластерах 2 и 3 (рисунок 41). Показатели ЛПС и вЧСРБ были приведены к логарифмированной шкале ( $\ln$ ) с предварительным сдвигом, что позволило устранить асимметрию распределения и обеспечить корректность межгрупповых сравнений при наличии отрицательных или сильно варьирующих значений.

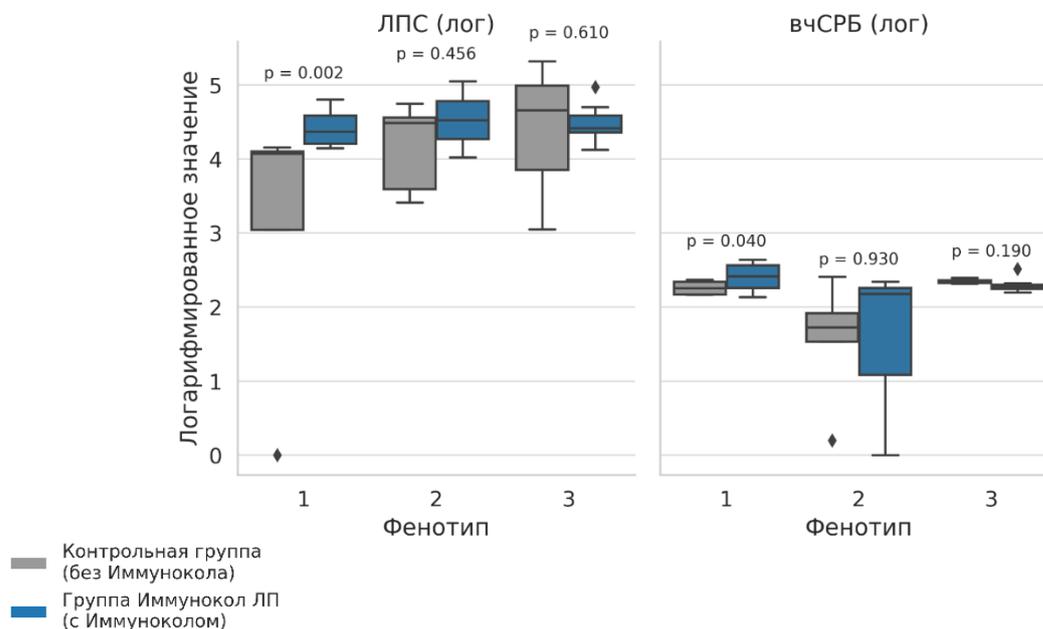


Рисунок 41 - Динамика ЛПС (логарифмированные значения) и вЧСРБ, логарифмированные значения) у детей с ожирением в трех фенотипах: 1 — микробиом-ассоциированный, 2 — поведенчески-опосредованный, 3 — адипозо-доминантный. Сравнение между контрольной группой и группой, получавшей специализированный пищевой продукт («Иммунокол ЛП»), проведено с использованием критерия Манна–Уитни; указаны значения  $p$  для различий внутри каждого фенотипа.

Полученные результаты подтверждают, что назначение специализированного пищевого продукта диетического лечебного и профилактического питания на основе сыворотки молозива коровьего происхождения («Иммунокол ЛП») оказывает наибольшее и клинически значимое воздействие именно у детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения.

На основании полученных результатов разработан «Способ нормализации показателей метаболического воспаления у детей с ожирением 6–9 лет», по которому Роспатентом вынесено решение о выдаче патента (заявка № 2024140097/14(088841), дата подачи 27.12.2024; Решение о выдаче патента — 21.08.2025; ИЗФ от 25.09.2025). Способ реализуется через комплексную программу модификации образа жизни с учетом индивидуального энергетического баланса и дополнительным назначением специализированного пищевого продукта лечебного и профилактического питания «Иммунокол ЛП».

После завершения интервенционного этапа у детей, включённых в исследование, осуществлялось динамическое наблюдение с целью оценки устойчивости достигнутых эффектов и безопасности комплексной программы управления массой тела. В процессе наблюдения проводилась повторная оценка антропометрических показателей, параметров физического развития и ключевых клинико-лабораторных характеристик в рамках динамического сопровождения и диспансерного наблюдения. Полученные данные свидетельствовали об отсутствии неблагоприятных отклонений темпов роста и формирования компонентного состава тела, что подтверждает физиологическую безопасность применяемой программы. Отмеченные на интервенционном этапе противовоспалительные и метаболические сдвиги носили устойчивый характер и не сопровождались негативным влиянием на показатели физического развития детей.

## 6.2. Цифровой мониторинг физической активности и параметров сердечно-сосудистой адаптации у детей с ожирением

Различия в характере и выраженности ответа на нутритивную коррекцию между фенотипами подчеркивают важность комплексной оценки эффективности, включающей, помимо лабораторных маркеров, данные цифрового мониторинга. Такой подход позволяет точнее отслеживать динамику и приверженность терапии, а также оценивать переносимость назначенной физической активности. В рамках программы нутритивной коррекции цифровой мониторинг физической активности и частоты сердечных сокращений проводился в течение всего периода наблюдения. У всех участников целевые зоны ЧСС определялись индивидуально по результатам кардиореспираторного теста, что обеспечивало соответствие интенсивности плановой нагрузки функциональным возможностям ребенка. Это принципиально важно, поскольку в отдельных фенотипах, особенно при сниженной функциональной адаптации, достижение и удержание заданной длительности пребывания в целевой зоне ЛФК (разминка + жиросжигание, 35–50 % от МПК( $VO_2$ )) ограничено физиологическими возможностями, а не только поведенческими факторами.

Анализ фактического времени пребывания в целевой зоне ЛФК (разминка + жиросжигание, 35–50 % от МПК( $VO_2$ )), а также в аэробной и высокоинтенсивной зонах ЧСС показал, что в микробиом-ассоциированном фенотипе (кластер 1) показатели в обеих группах были сопоставимы и близки к плановому целевому диапазону 60–70 мин/сут ( $p=0,740$ ). Это подтверждает, что эффект «Иммунокол ЛП» в данном фенотипе реализуется преимущественно через локальные и метаболические механизмы, а не за счет изменения физической активности (таблица 39).

Таблица 39 – Время пребывания в зонах ЧСС у детей с ожирением в зависимости от фенотипа и группы

Фенотип	Зона ЧСС	Me [Q1; Q3] Контроль (мин/сут)	Me [Q1; Q3] Иммунокол (мин/сут)	p
1	Целевая зона ЛФК (разминка + жиросжигание)	54,2 [52,2; 58,5]	57,9 [52,6; 60,6]	0,740
	Аэробная зона	3,2 [2,6; 4,1]	3,9 [3,2; 5,3]	0,171
	Высокоинтенсивная зона	0,9 [0,2; 1,2]	1,1 [0,6; 1,3]	0,407
2	Целевая зона ЛФК (разминка + жиросжигание)	45,6 [43,8; 48,4]	61,7 [52,5; 64,8]	<0,001
	Аэробная зона	5,3 [4,9; 5,9]	6,4 [5,0; 7,1]	0,184
	Высокоинтенсивная зона	1,1 [0,8; 1,9]	1,7 [1,3; 2,1]	0,135
3	Целевая зона ЛФК (разминка + жиросжигание)	49,5 [44,3; 53,2]	57,4 [52,4; 61,4]	0,002
	Аэробная зона	5,6 [4,4; 5,8]	4,8 [3,9; 6,3]	0,678
	Высокоинтенсивная зона	1,1 [0,6; 1,5]	0,7 [0,3; 1,2]	0,340

Примечание. Данные представлены как медиана [Q1; Q3]. p — уровень статистической значимости различий между группами «Иммунокол ЛП» и контроль, рассчитанный отдельно для каждого фенотипа с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В поведенчески-опосредованном фенотипе (кластер 2) в группе «Иммунокол ЛП» наблюдалось достоверное увеличение времени в целевой зоне ЛФК (61,7 [52,5; 64,8] мин/сут против 45,6 [43,8; 48,4] мин/сут в контроле;  $p < 0,001$ ). При этом часть участников объективно не достигала планового диапазона, что, по данным главы 3, связано со сниженной функциональной адаптацией (низкий МПК( $VO_2$ ), выраженная утомляемость, связь с воспалением), а не с низкой приверженностью. В адипозо-доминантном фенотипе (кластер 3) различия между группами также были статистически значимы (57,4 [52,4; 61,4] мин/сут против 49,5 [44,3; 53,2] мин/сут;  $p=0,002$ ), однако вклад физической активности в общий эффект нутритивной коррекции был умеренным. Время в аэробной и высокоинтенсивной зонах ЧСС во всех фенотипах было минимальным и находилось в физиологически безопасном диапазоне, что соответствует рекомендациям по ограничению высокоинтенсивной нагрузки в детской популяции с ожирением, рисунок 42.

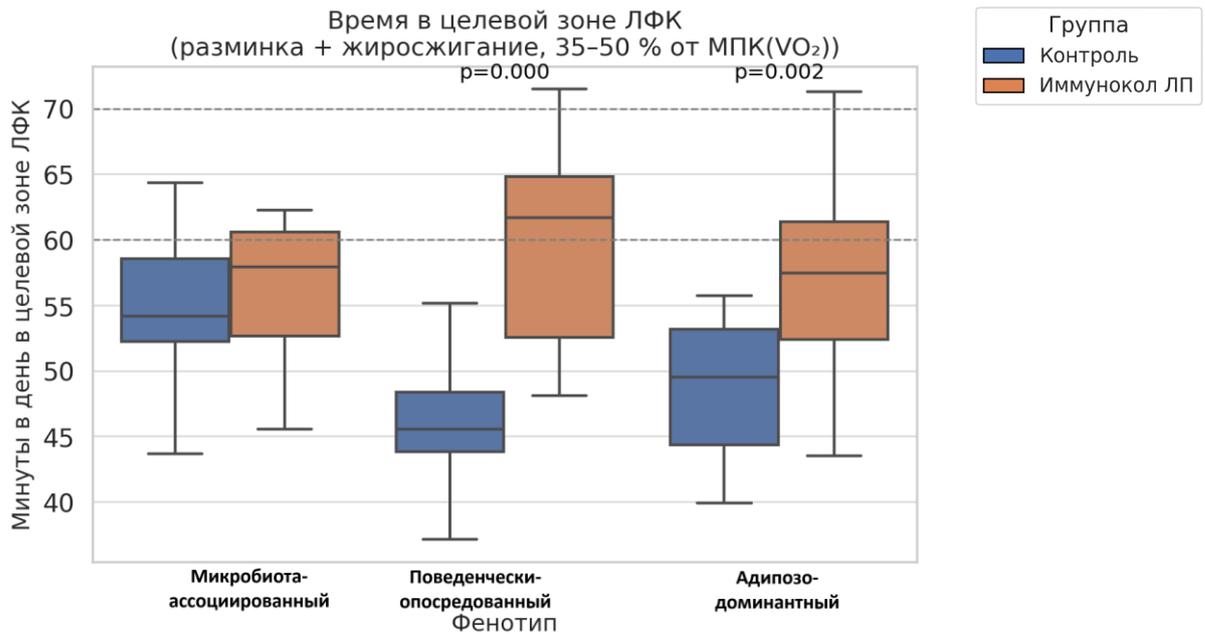


Рисунок 42 - Время в день (мин) в целевой зоне ЛФК (разминка + жиросжигание, 35–50 % от МПК( $VO_2$ )), аэробной и высокоинтенсивной зонах ЧСС у детей с ожирением в зависимости от фенотипа и группы. Пунктирная линия — целевой диапазон 60–70 мин/сут для целевой зоны ЛФК.

Данные цифрового мониторинга показали, что внутри каждого фенотипа профиль активности по зонам ЧСС был сопоставим у детей, получавших и не получавших специализированный пищевой продукт («Иммунокол ЛП»). Особенно отчетливо это проявлялось в микробиом-ассоциированном фенотипе, что подтверждает реализацию эффекта нутритивной коррекции преимущественно через локальные и метаболические механизмы. В поведенчески-опосредованном фенотипе и, в меньшей степени, в адипозо-доминантном различия по времени в целевой зоне ЛФК отражают выполнение индивидуально рассчитанной программы физической активности и постепенную адаптацию к нагрузке, а не превышение допустимых границ. Во всех фенотипах время в аэробной и высокоинтенсивной зонах ЧСС оставалось минимальным и в пределах физиологически безопасного диапазона.

Таким образом, цифровой мониторинг позволил одновременно подтвердить независимость эффекта «Иммунокол ЛП» от физической

активности в микробиом-ассоциированном фенотипе и выявить его ценность как инструмента оценки и коррекции поведенческого компонента программы в поведенчески-опосредованном и адипозо-доминантном фенотипах.

### **6.3 Оценка результатов применения агониста рецепторов ГПП-1 (лираглутид) в дополнение к модификации образа жизни у подростков с ожирением**

На этапе исследования когорты детей 6–9 лет была сформулирована рабочая гипотеза о ключевых патогенетических механизмах ожирения, включающая снижение функциональной адаптации и активацию воспалительной оси. Эти механизмы были ассоциированы с особенностями клинико-метаболического профиля и обосновали подход к персонализации терапии. Полученные результаты позволили предположить, что аналогичные механизмы могут иметь значение и в подростковой популяции, однако их структура, степень выраженности и возможность модификации под влиянием фармакотерапии ранее не изучались.

В когорте подростков 12–15 лет эффективность терапии агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутид) оценивалась с учетом ключевых клинико-лабораторных показателей, отражающих метаболическое воспаление и функциональную адаптацию организма; выбор этих показателей был обусловлен их значимостью, продемонстрированной на предыдущих этапах исследования. Особый интерес представляли пациенты с признаками снижения функциональной адаптации, что проявлялось низкими значениями МПК( $VO_2max$ ) и процентом от прогнозируемого основного обмена.

В рамках настоящего исследования была проведена оценка терапевтического эффекта лираглутида (агониста рецепторов ГПП-1) в сочетании с модификацией образа жизни по сравнению с изолированной модификацией образа жизни, с акцентом на динамику массы тела, основного обмена, состава тела и маркеров системного воспаления. При этом основной

обмен оценивался не только в абсолютных значениях, но и с расчетом метаболической адаптации, определяемой как разница между фактическим и прогнозируемым изменением основного обмена. Этот показатель отражает выраженность адаптивного снижения основного обмена при потере массы тела и позволяет определить, связано ли оно с исходной выраженностью системного воспаления.

Далее была проведена сравнительная оценка динамики клинических и метаболических показателей в основной и контрольной группах, что позволило охарактеризовать терапевтический эффект вмешательства. Через 24 недели лечения в основной группе снижение SDS ИМТ составило  $-0,44 \pm 0,19$  против  $-0,07 \pm 0,14$  в контрольной (разница  $-0,343$ ; 95% ДИ  $(-0,501; -0,185)$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 43).

Абсолютное уменьшение ИМТ составило  $-3,57 \pm 1,07$  кг/м<sup>2</sup> в основной группе и  $-0,55 \pm 1,36$  кг/м<sup>2</sup> в контрольной (разница  $-2,637$ ; 95% ДИ  $(-3,602; -1,672)$ ;  $p < 0,001$ ). Масса тела снизилась на  $-7,93 \pm 3,35$  кг ( $-8,82 \pm 3,44$  %) в группе лираглутида и увеличилась на  $+0,8 \pm 3,24$  кг ( $+0,74 \pm 3,33$  %) в контрольной (разница  $-7,924$  кг; 95% ДИ  $(-10,825; -5,023)$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 44).

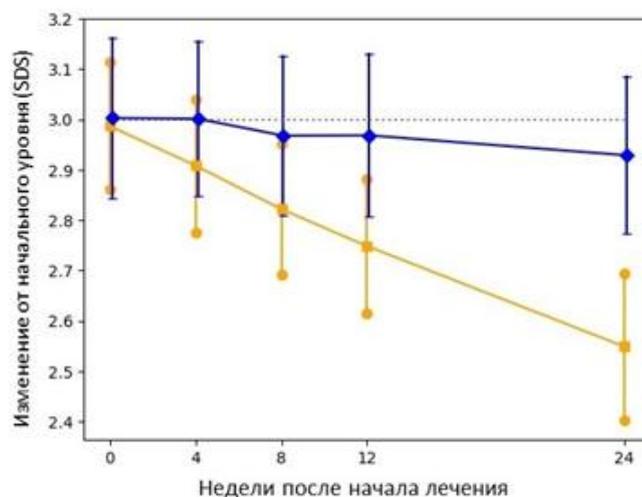


Рисунок 43 - Абсолютное изменение SDS ИМТ(А) и массы тела (В) за 24 недели терапии у подростков с ожирением (n=40). Представлены средние значения изменений по сравнению с исходным уровнем в основной группе (лираглутид + модификация образа жизни, желтый маркер) и контрольной группе (модификация образа жизни, синий маркер).

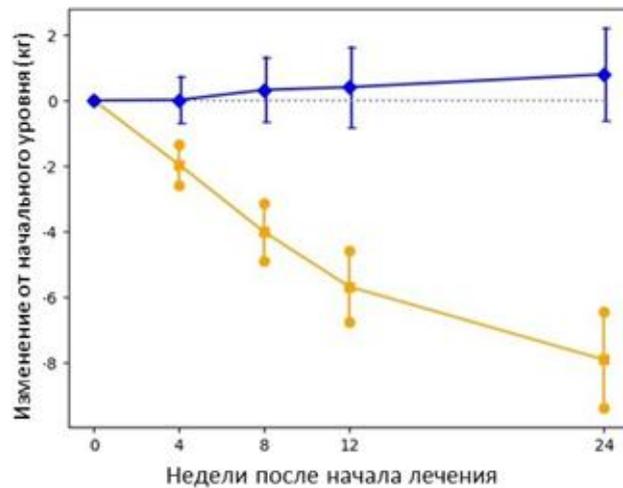


Рисунок 44 - Абсолютное изменение массы тела за 24 недели терапии у подростков с ожирением (n=40). Представлены средние значения изменений по сравнению с исходным уровнем в основной группе (лираглутид + модификация образа жизни, желтый маркер) и контрольной группе (модификация образа жизни, синий маркер).

Анализ компонентного состава тела показал, что снижение массы в группе лираглутида происходило преимущественно за счет жирового компонента: жировая масса уменьшилась на  $-5,92$  кг (95% ДИ  $(-7,96; -3,88)$ ;  $p < 0,001$ ). При этом статистически значимых изменений безжировой массы ( $+0,25$  кг; 95% ДИ  $(-0,62; 1,12)$ ;  $p=0,55$ ), скелетной мышечной массы ( $-0,61$  кг; 95% ДИ  $(-1,95; 0,74)$ ;  $p=0,36$ ) и фазового угла ( $+0,18$ ; 95% ДИ  $(-0,45; 0,81)$ ;  $p=0,37$ ) не выявлено. Сочетание выраженного уменьшения жировой массы с сохранением мышечной и безжировой массы указывает на отсутствие признаков снижения функциональной адаптации, что имеет ключевое значение для поддержания энергетического баланса в условиях хронического метаболического воспаления и обосновывает необходимость оценки показателей основного обмена и метаболической адаптации (рисунок 45).

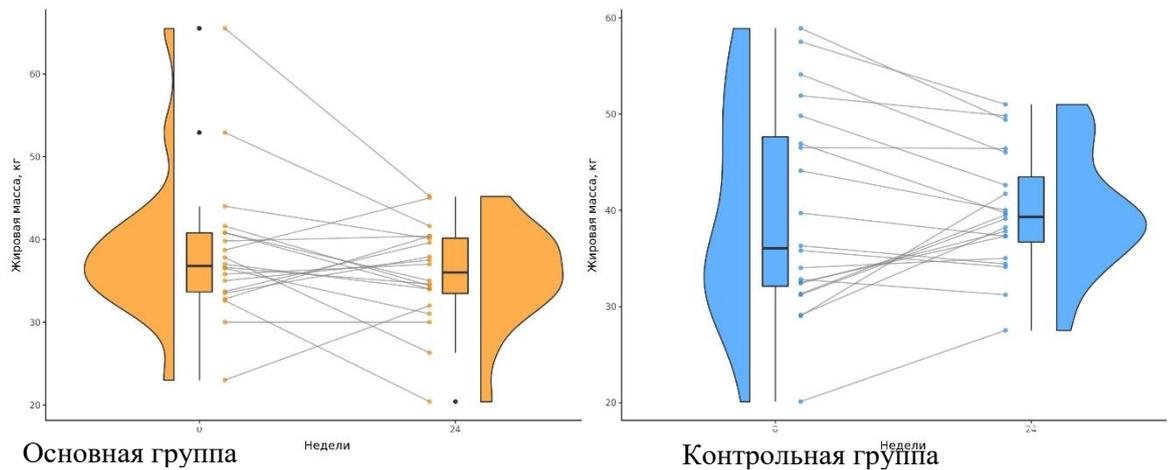


Рисунок 45 - Изменение жировой массы тела ( $\Delta FM$ ), кг, у подростков с ожирением через 24 недели наблюдения (лириглутид + модификация образа жизни vs модификация образа жизни). Только в основной группе зарегистрировано достоверное уменьшение жировой массы ( $-5,92$  кг;  $p < 0,001$ ).

Через 24 недели в контрольной группе зарегистрировано снижение основного обмена на  $-112,45$  ккал/сут (95% ДИ  $(-154,91; -69,99)$ ;  $p < 0,001$ ) при минимальных изменениях массы тела. В группе лираглутида изменение основного обмена не достигло статистической значимости ( $+31,95$  ккал/сут; 95% ДИ  $(-99,73; 163,63)$ ;  $p=0,62$ ) (рис. 46).

Оценка показателей основного обмена показала, что в контрольной группе снижение массы тела сопровождалось выраженной метаболической адаптацией, тогда как в группе лираглутида этот эффект был существенно менее выражен. В многофакторной модели (ANCOVA) терапия лираглутидом ассоциировалась с меньшей выраженностью метаболической адаптации по сравнению с контролем ( $B=-244,11$ ; 95% ДИ  $(-382,00; -106,22)$ ;  $p=0,001$ ; Partial  $\eta^2=0,258$ ) (рис. 46). Дополнительно установлено, что исходный SDS ИМТ являлся независимым предиктором величины адаптивного снижения основного обмена ( $B=-112,69$ ; 95% ДИ  $(-220,40; -4,97)$ ;  $p=0,041$ ; Partial  $\eta^2=0,108$ ), что подчеркивает связь выраженности метаболической адаптации с исходной степенью ожирения.

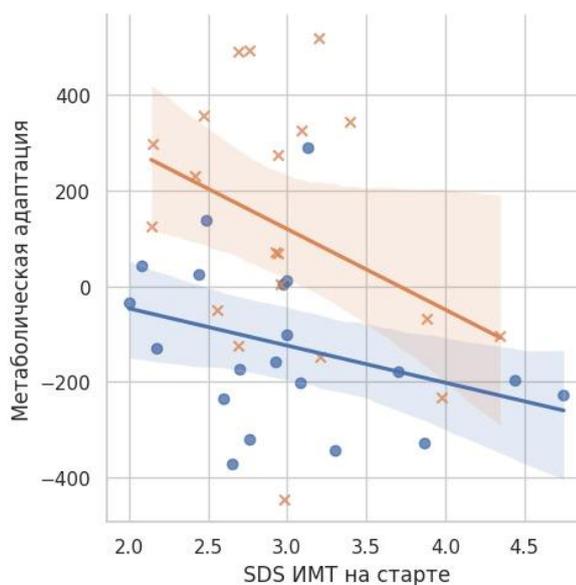


Рисунок 46 - Взаимосвязь между степенью метаболической адаптации (разница между фактическим и прогнозируемым изменением основного обмена, рассчитанным по уравнениям Шофилда за 24 недели) и исходным значением SDS ИМТ. Синие маркеры – контрольная группа, красные маркеры – основная группа.

При оценке показателя «изменение основного обмена, нормированное на потерю жировой массы» выявлено, что степень выраженности метаболической адаптации, рассчитанная по динамике за 24 недели, оказывала значимое влияние на результат ( $p=0,029$ ), таблица 40. Как видно на рисунке 47, у подростков с минимальной метаболической адаптацией терапия лираглутидом сопровождалась лучшим сохранением основного обмена по сравнению с контролем, тогда как при выраженной адаптации различий между группами не наблюдалось.

Таблица 40 – Результаты многофакторного анализа (ANCOVA) для показателя «изменение основного обмена, нормированное на потерю жировой массы».

Фактор	F	p	Частичная $\eta^2$
Группа лечения	3,335	0,083	0,037
Категория метаболической адаптации	5,957	0,029	0,078
Взаимодействие «группа × категория адаптации»	2,003	0,166	0,054

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

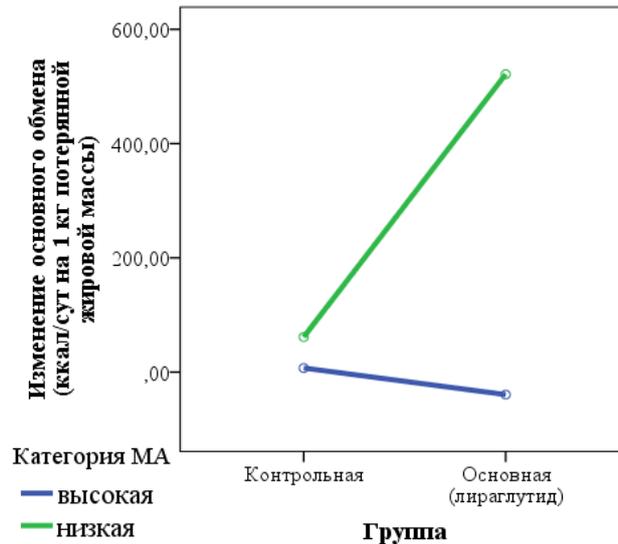


Рисунок 47 - Изменение основного обмена, нормированное на потерю жировой массы, в зависимости от группы лечения и выраженности МА

Дополнительно (рисунок 48) показано, что именно фактор лечения определяет различия внутри подгрупп: в контрольной группе показатели оставались на минимальном уровне, тогда как в основной группе отмечалось более выраженное сохранение обмена при снижении жировой массы.



Рисунок 48 - Изменение основного обмена, нормированное на потерю жировой массы, в зависимости от группы лечения и выраженности МА.

Дальнейший анализ был направлен на оценку взаимосвязи воспалительного статуса с терапевтическим ответом. В многофакторной модели единственным статистически значимым предиктором динамики

уровня вчСРБ оказался его исходный показатель ( $B=-1,115$ ; 95% ДИ ( $-1,573$ ;  $-0,658$ );  $p < 0,001$ ; Partial  $\eta^2=0,419$ ). Более высокий исходный уровень вчСРБ отражает выраженный воспалительный фон, который, как показано в предыдущих разделах, часто сочетается со сниженной функциональной адаптацией и высоким риском развития выраженной метаболической адаптации. У таких пациентов фармакотерапия может играть ключевую роль, предотвращая неблагоприятную перестройку энергетического обмена и усиливая клинический эффект немедикаментозных вмешательств (таблица 41).

Таблица 41 – Результаты многофакторного анализа предикторов динамики уровня вчСРБ у подростков с ожирением

Параметр	B	p	95% ДИ (нижняя; верхняя)	Частная $\eta^2$
вч СРБ	-1,115	0,000	(-1,573; -0,658)	0,419
Остальные переменные*	—	>0,05	—	—

Примечание: p — значение вероятности, отражающее степень статистической значимости различий между группами. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$

При стратификации по исходному уровню вчСРБ более выраженное снижение маркера воспаления в сочетании с меньшей выраженностью метаболической адаптации отмечалось у подростков с высоким воспалительным фоном, получавших лираглутид. В дополнительном анализе установлено, что у участников, находившихся в самом высоком тертиле исходного уровня вчСРБ, снижение этого показателя на фоне терапии лираглутидом было достоверно больше, чем в контрольной группе ( $p=0,038$ ). Визуализация распределения индивидуальных значений показывает, что часть этих пациентов одновременно характеризовалась минимальной или положительной метаболической адаптацией, что может отражать более благоприятное восстановление энергетического обмена при исходно высоком воспалительном фоне (рисунок 49).

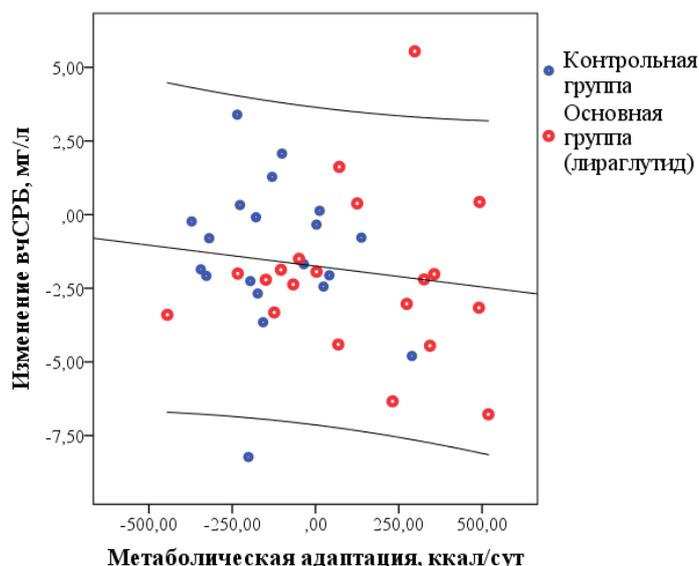


Рисунок 49 - Взаимосвязь изменения уровня вчСРБ с величиной метаболической адаптации в контрольной группе и в группе лираглутида. Красные маркеры — пациенты, получавшие лираглутид; синие маркеры — контрольная группа.

Результаты анализа демонстрируют, что у подростков с ожирением фармакотерапия лираглутидом оказывает комплексное воздействие на ключевые звенья патогенеза заболевания. Препарат обеспечивает достоверное снижение массы тела за счет преимущественного уменьшения жировой массы при сохранении мышечной ткани, что свидетельствует о поддержании функционального резерва организма. Дополнительно показано, что лираглутид снижает выраженность метаболической адаптации — адаптивного механизма, способного ограничивать долговременное поддержание достигнутого результата, — путем сохранения показателей основного обмена и оказывает противовоспалительный эффект, наиболее выраженный у пациентов с высоким исходным уровнем системного воспаления.

По результатам исследования получен патент на изобретение: Патент № 2845236 С1 (Российская Федерация, МПК G01N 33/68) «Способ прогнозирования изменения коэффициента стандартного отклонения индекса массы тела у подростков с ожирением за 24 недели лечения при использовании лираглутида» (заявлено 27.12.2024; опубликовано 15.08.2025; авторы: О. П. Ковтун, М. А. Устюжанина, С. И. Солодушкин, А. М. Лапшина; заявитель —

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России) В основе метода лежит определение концентрации СРБ в плазме крови натощак до начала лечения. Показано, что именно уровень СРБ, отражающий выраженность системного воспалительного ответа, является значимым предиктором динамики массы тела на фоне фармакотерапии. Прогнозируемое изменение коэффициента стандартного отклонения индекса массы тела (SDS ИМТ) за 24 недели терапии рассчитывается по формуле:  $\Delta\text{SDS ИМТ}_{0-24 \text{ нед}} = 0,656 - 0,092 \times A$ , где:  $\Delta\text{SDS ИМТ}_{0-24 \text{ нед}}$  — прогнозируемое изменение коэффициента стандартного отклонения индекса массы тела за 24 недели терапии;  $A$  — исходная концентрация СРБ (мг/л). Таким образом, уровень СРБ может рассматриваться не только как биомаркер метаболического воспаления, но и как инструмент прогнозирования эффективности терапии аналогами ГПП-1, что подчеркивает роль воспалительной оси в персонализации лечения подростков с ожирением.

Высокий исходный уровень вЧСРБ часто сочетается со сниженной функциональной адаптацией и повышенной вероятностью развития метаболической адаптации. У пациентов с таким сочетанием признаков на фоне терапии лираглутидом отмечается не только более выраженное снижение маркеров воспаления, но и лучшее сохранение основного обмена, что указывает на одновременное влияние препарата на энергетический обмен и воспалительную ось.

Полученные данные подтверждают целесообразность фенотип-ориентированного подхода, при котором выбор терапии определяется сочетанием исходного воспалительного статуса и уровня функциональной адаптации, что соответствует современным принципам персонализированной медицины и позволяет оптимизировать стратегии лечения с целью долговременного сохранения результата.

После завершения 24-недельного курса фармакотерапии у подростков, получавших лираглутид, осуществлялось динамическое наблюдение в рамках плановых контрольных визитов с целью оценки устойчивости достигнутых

эффектов и безопасности вмешательства. В ходе наблюдения проводилась повторная оценка антропометрических показателей, состава тела, параметров энергетического обмена и клинико-лабораторных маркеров. Полученные данные свидетельствовали о сохранении достигнутых на интервенционном этапе изменений без признаков неблагоприятной динамики показателей физического развития, безжировой и мышечной массы, а также без усиления метаболической адаптации. Это подтверждает, что терапия лираглутидом в сочетании с модификацией образа жизни обеспечивает не только выраженный клинический эффект в течение активного этапа лечения, но и формирует предпосылки для его устойчивого сохранения при последующем наблюдении.

В качестве иллюстрации практического применения фенотип-ориентированной терапии в рамках комплексной программы коррекции ожирения у детей приводим клиническое наблюдение пациента с микробиом-ассоциированным фенотипом.

Пациент N., 8 лет, мальчик.

Жалобы. Отмечает урчание в животе и вздутие после мучных и сладких продуктов, эпизодическую нестабильность стула (склонность к запорам), периодическую тяжесть в животе к вечеру. Аппетит сохранен, без выраженной вечерней гиперфагии. Сон в целом удовлетворительный, но с отдельными трудностями засыпания 1–2 раза в неделю. Жалоб на дневную сонливость нет, утомляемость умеренная.

Анамнез. Беременность протекала без существенных осложнений; роды в срок. Грудное вскармливание в первые месяцы жизни, далее смешанное. Набор массы ускорился с 5–6 лет. Наследственность отягощена по избыточной массе у матери. Сопутствующих хронических заболеваний не предъявляет.

Объективное обследование. Рост 130 см, масса тела 34,8 кг, SDS ИМТ=+2,4 (ожирение I степени). Распределение жировой ткани преимущественно абдоминальное, окружность талии выше возрастных нормативов. Кожные покровы обычной окраски; стрий нет. Артериальное

давление 104/66 мм рт. ст. (в пределах возрастной нормы), частота сердечных сокращений 86 уд/мин. Со стороны сердечно-легочной системы без особенностей. Живот мягкий, умеренно вздут, печень и селезенка не увеличены.

Лабораторно-инструментальные показатели (до начала вмешательства).

Высокочувствительный вчСРБ — 1,3 мг/л (погранично-повышенный уровень для данной когорты); фекальный кальпротектин — 60 мкг/г (на верхней границе возрастной нормы); ЛПС — 0,56 ед./мл (повышены относительно медианы по группе). Профиль КЦЖК: бутират (С4) 0,50 ммоль/кг (снижен), ацетат и пропионат — в пределах референтного диапазона.

Микробиота (исследовательские маркеры). *Faecalibacterium prausnitzii* — относительно снижено (7,8 log КОЕ/г); *Enterobacterales* — умеренно повышены (6,1 log КОЕ/г); *Akkermansia muciniphila* — на нижней границе нормы (5,9 log КОЕ/г). Совокупность признаков соответствует дисбиотическому сдвигу с эндотоксин-опосредованным компонентом.

Цифровой профиль активности (7-дневный мониторинг до вмешательства). Среднее количество шагов —  $\approx 7208$ /сутки (ближе к нижней границе целевых значений для возраста); средняя продолжительность повседневной активности —  $\approx 110$  мин/сутки. ЧСС-профиль в пределах индивидуально рассчитанного безопасного диапазона; факт превышения аэробных и высокоинтенсивных зон не отмечен.

Расчет вероятностей принадлежности к фенотипическим кластерам:

Исходные значения: вчСРБ=1,3 мг/л; МПК( $\text{VO}_2$ )= 47,0 мл/кг/мин; Шаги=7208/сутки; ГПП-1=45 пг/мл.

Кластер 1 (микробиом-ассоциированный):  $\text{logit}_1 = -8,775 + 0,052 \cdot 1,3 - 0,146 \cdot 47,0 + 0,003 \cdot 7208 = 6,055$ ;  $p_1 = 1 / (1 + e^{(-6,055)}) = 0,9977 \rightarrow 99,77 \%$

Кластер 2 (поведенчески-опосредованный):  $\text{logit}_2 = 264,278 - 22,578 \cdot 47,0 + 35,313 \cdot 1,3 + 0,005 \cdot 7208 = -714,941$ ;  $p_2 = 1 / (1 + e^{(-(-714,941))}) \approx 0,0000 \rightarrow 0,00 \%$

Кластер 3 (адипозо-доминантный):  $\text{logit}_3 = -19,352 - 0,047 \cdot 47,0 - 0,948 \cdot 1,3 + 0,425 \cdot 45 = -3,668$ ;  $p_3 = 1 / (1 + e^{-( -3,668)}) = 0,0249 \rightarrow 2,49 \%$

Итог классификации:

$p_1 = 99,77 \%$ ,  $p_2 = 0,00 \%$ ,  $p_3 = 2,49 \%$   $\rightarrow$  наиболее вероятен микробиом-ассоциированный фенотип (кластер 1).

Интервенционная программа (28 дней) и наблюдение. Ведение пациента осуществлялось с применением цифровой платформы «Будь здоров» (зарегистрированная программа для ЭВМ, свидетельство № 2024688003 от 22.11.2024, Роспатент), которая интегрировала данные динамического наблюдения (шаги, ЧСС, дневник питания) и использовала реальные метаболические параметры (REE, при наличии —  $\text{VO}_2\text{max}$ ). Динамика основных клинических, лабораторных и инструментальных параметров в ходе наблюдения отражена в таблице 42.

Таблица 42 – Динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей у ребенка с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения на фоне применения специализированного пищевого продукта

Показатель	Неделя 0	Неделя 6
Масса тела (SDS ИМТ)	34,8 кг (+2,4 SDS)	34,2 кг (+2,2SDS)
вчСРБ, мг/л	1,3	0,8
Фекальный кальпротектин, мкг/г	60	46
Бутират (С4), ммоль/кг	0,50	0,66
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , log КОЕ/г	7,8	8,1
<i>Enterobacteriales</i> , log КОЕ/г	6,1	5,6
Среднее число шагов, сут	7208	~7432
Время в целевой зоне ЛФК (35–50% $\text{VO}_2$ ), мин/сут	57	59
Время в аэробной зоне, мин/сут	4	4
Время в высокоинтенсивной зоне, мин/сут	<1	<1

Примечание. Показатели физической активности (шаги, время в зонах ЧСС) получены с использованием облачной платформы «Будь здоров» (зарегистрированная программа для ЭВМ, свидетельство Роспатента № 2024688003 от 22.11.2024).

Платформа обеспечивала автоматизированную оценку эффективности терапии и формирование персональной траектории ведения пациента.

Контрольное обследование было выполнено через 14 дней после завершения 28-дневного курса.

**Клиническая интерпретация.** Пациент 8 лет с ожирением I степени (SDS ИМТ +2,4) и клиническими проявлениями гастроинтестинальной дисфункции (вздутие, склонность к запорам) наблюдался в рамках интервенционного курса нутритивной коррекции с применением «Иммунокол ЛП». Исходно у ребенка выявлены признаки локального эндотоксин-опосредованного воспаления: умеренное повышение ЛПС, снижение уровня бутирата, относительное уменьшение *F. prausnitzii* и *Akkermansia muciniphila* при увеличении *Enterobacteriales*, а также пограничное повышение вчСРБ и кальпротектина. После 6 недель программы (28 дней интервенции + 14 дней последующего наблюдения) зафиксировано клинически значимое снижение ЛПС (0,56 → 0,40 ед./мл) и вчСРБ (1,3 → 0,8 мг/л), рост концентрации бутирата (0,50 → 0,66 ммоль/кг) и тенденция к восстановлению микробиотического баланса (рост *F. prausnitzii*, снижение *Enterobacteriales*). Одновременно отмечено небольшое снижение SDS ИМТ (с +2,4 до +2,2).

Цифровой мониторинг через платформу «Будь здоров» подтвердил стабильность уровня физической активности: среднее число шагов и время в целевой зоне ЛФК оставались близкими к плановым значениям (57–59 мин/сут), без увеличения нагрузки и без выхода в аэробную или высокоинтенсивную зоны. Это подчеркивает, что эффект нутритивного вмешательства реализовался преимущественно через локальные и метаболические механизмы, а не за счет роста физической активности.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует, что назначение «Иммунокол ЛП» оказывает наибольшее и клинически значимое воздействие именно у детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения, где таргетное влияние на ось «микробиота → КЦЖК → воспаление» приводит к достоверному снижению воспалительной нагрузки и улучшению метаболической регуляции при сохранении физиологически безопасного профиля активности.

## Резюме

Итак, полученные данные свидетельствуют о терапевтической эффективности персонализированных вмешательств у детей с ожирением. Применение специализированного продукта на основе молозива в составе комплексной программы сопровождалось улучшением клинико-лабораторных показателей, наиболее выраженным у пациентов с микробиом-ассоциированным фенотипом. Использование цифрового мониторинга позволило подтвердить приверженность и безопасный характер физической активности, а также выявить особенности ее роли в различных фенотипах. Дополнение модификации образа жизни у подростков фармакотерапией (лираглутид) обеспечило дополнительный клинический эффект, особенно у пациентов с высоким воспалительным фоном.

Таким образом, результаты подтверждают, что фенотип-ориентированный подход к терапии ожирения у детей является перспективным направлением, позволяющим повысить эффективность и клиническую значимость вмешательств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение у детей и подростков в настоящее время признано одной из наиболее серьёзных угроз здоровью подрастающего поколения, приобретающей характер глобальной неинфекционной пандемии. За последние десятилетия распространённость заболевания неуклонно растёт во всех регионах мира, включая Российскую Федерацию [129, 148, 292]. Такая динамика сопровождается ранним дебютом осложнений — инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, жировой болезни печени, снижением качества жизни и социальной стигматизацией [99, 187].

Актуальность проблемы детского ожирения формирует приоритетные направления исследований, требующие углубления знаний в ряде областей.

Во-первых, установлено, что семейные и перинатальные факторы играют ключевую роль в формировании риска ожирения [155, 173, 214]. Показано значение индекса массы тела родителей, ожирения матери до беременности, гестационного диабета и особенностей ранних траекторий роста. Однако отечественные исследования в этой сфере ограничены и лишь частично отражают вклад семейного уклада и условий воспитания в развитие заболевания [10, 16, 63]. Это предопределяет необходимость уточнения роли семьи как основной среды формирования пищевых привычек, уровня физической активности и образа жизни ребёнка.

Во-вторых, центральным звеном патогенеза ожирения у детей признано хроническое воспаление низкой интенсивности. Установлено повышение уровней С-реактивного белка, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также признаки дисбаланса адипокинов и активации эндотелиального звена воспаления [55, 108, 183, 185, 269]. Эти изменения сопряжены с инсулинорезистентностью и сосудистыми осложнениями [108, 183]. Вместе с тем, остаётся неясным, какие механизмы — избыток жировой ткани, эндотелиальная активация или нарушения микробиоты — вносят наибольший вклад в поддержание воспаления в педиатрической популяции. Особое внимание привлекает кишечная

микробиота, поскольку выявлены её изменения и снижение продукции короткоцепочечных жирных кислот, прежде всего бутирата, обладающего противовоспалительными свойствами [81, 153, 170, 189, 248]. Роль глюкагоноподобного пептида-1 как посредника между микробиотой и воспалительным ответом обсуждается [109, 122, 266], однако у детей данные крайне ограничены.

В-третьих, всё большее внимание уделяется функциональной адаптации организма. Показано, что при ожирении у детей относительная эффективность энергетического обмена снижена, а аэробные резервы ограничены [35, 36, 80, 88, 191, 278, 295]. Эти особенности ассоциируются с воспалением, но механизмы взаимосвязи остаются неясными. Кроме того, клинические проявления в виде гиперфагии, утомляемости и нарушений сна часто трактуются как субъективные жалобы, хотя накапливаются данные об их патофизиологической основе [90, 106, 174, 235].

В-четвёртых, терапевтические подходы при ожирении у детей до сих пор не учитывают специфику патогенетических механизмов. Модификация образа жизни доказала эффективность, но её результаты краткосрочны [112, 134, 237]. Нутритивные вмешательства способны влиять на микробиоту и воспаление, однако данных недостаточно [136, 151, 220]. Наибольшие надежды связаны с агонистами рецепторов ГПП-1, эффективность которых показана у подростков [75, 150, 179, 252], но их влияние на воспаление и обмен у детей не изучено. Главная трудность заключается в отсутствии критериев, позволяющих выделить группы пациентов, для которых определённая терапия будет наиболее результативной.

Учитывая современные представления о многофакторной природе ожирения у детей, **целью** исследования стало определение ассоциированных факторов риска, выявление и описание новых патогенетических закономерностей формирования хронического метаболического воспаления при ожирении у детей, а также обоснование персонализированных технологий лечения. Для решения поставленных задач использовался комплексный

подход, включавший анализ анамнестических факторов (семейных, перинатальных и постнатальных), клиническое обследование детей с ожирением и контрольных групп, а также лабораторно-инструментальные методы. Дополнительно проведен эпидемиологический анализ распространенности ожирения и факторов риска в популяции школьников. Статистическая обработка включала критерий  $\chi^2$ , однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), обобщенную линейную модель (GLM), а также многомерные методы — кластерный анализ, логистическую регрессию, ROC-анализ. Для исследования микробиоты применялись методы машинного обучения (Random Forest, GLM).

Впервые в регионе проведено и описано масштабное популяционное исследование нутритивного статуса и факторов риска его нарушений у детей, выполненное по стандартизированной международной методике с использованием SDS-оценки ИМТ. Применение унифицированных критериев позволило не только точно установить распространенность ожирения, но и охарактеризовать полное распределение категорий нутритивного статуса (недостаточность, норма, избыточная масса тела, ожирение) в детской популяции. Такой подход соответствует современным принципам доказательной педиатрии и обеспечивает сопоставимость данных с мировыми исследованиями.

Анализ распределения категорий нутритивного статуса показал наличие половых различий как у детей 6–9 лет ( $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ), так и у подростков 12–15 лет ( $\chi^2$ ,  $p=0,045$ ). В младшей группе ожирение чаще встречалось у мальчиков (10,7% против 6,1% у девочек;  $p < 0,001$ ), тогда как недостаточность питания преобладала у девочек (18,4% против 13,7%;  $p < 0,001$ ). В подростковом возрасте сохранялась та же тенденция: мальчики чаще имели избыточную массу тела и ожирение (19,5% и 8,2% против 13,0% и 5,6% у девочек;  $p=0,045$ ), тогда как девочки чаще демонстрировали нормальный нутритивный статус (59,5% против 52,8%) и недостаточность питания (18,4% против 13,2%). Эти

результаты впервые для региона подтвердили выраженные гендерные различия в структуре нутритивного статуса детской популяции.

Проведенный популяционный анализ выявил широкий спектр поведенческих, средовых, семейных и наследственных факторов, ассоциированных с SDS ИМТ у детей младшего школьного возраста. Установлено, что на нутритивный статус ребенка оказывают влияние как биологические характеристики (пол, масса тела при рождении), так и семейные особенности, прежде всего индекс массы тела родителей, вклад которых оказался ведущим в многофакторной модели ( $p < 0,001$ ). Наибольшую силу ассоциации продемонстрировали ИМТ матери ( $\beta=0,045$ ,  $p < 0,001$ ) и отца ( $\beta=0,046$ ,  $p < 0,001$ ), а также показатели роста ребенка ( $\beta=0,062$ ,  $p < 0,001$ ) и массы тела при рождении ( $\beta=0,0002$ ,  $p=0,030$ ). Повышенный ИМТ родителей (ANOVA,  $p < 0,001$ ), ожирение матери до беременности (43–51% против 16–20% в контроле;  $p < 0,05$ ) и гестационный сахарный диабет (24–29% против 9–11%;  $p < 0,05$ ) являются наиболее значимыми предикторами формирования ожирения у детей. Эти данные подчеркивают определяющую роль внутрисемейной среды и перинатального контекста в межпоколенческой передаче риска развития ожирения.

Впервые в Российской Федерации проведен детальный анализ темпов постнатального роста детей с различным нутритивным статусом, включающий ретроспективную реконструкцию траекторий физического развития до двухлетнего возраста.

Показано, что у 68,6% детей манифестация ожирения происходит до 5 лет, а у детей, рожденных крупными для гестационного возраста, уже с 12 месяцев фиксируется достоверное опережение темпов прироста массы тела относительно длины ( $p < 0,05$ ). Особенно выраженное расхождение траекторий роста наблюдается после 15 месяцев, когда у части детей происходит стремительное увеличение массы тела без соответствующего линейного роста. При этом средняя продолжительность грудного

вскармливания у детей с ожирением была существенно ниже (6,8 мес против 10,8 мес;  $p=0,017$ ).

Таким образом, результаты анализа темпов постнатального роста свидетельствуют о том, что уже в первые два года жизни формируются принципиальные различия в траектории прироста массы тела, связанные с нутритивным статусом при рождении. Дети, рожденные крупными для гестационного возраста, начиная с 12 месяцев демонстрируют достоверное опережение по SDS массы к длине ( $p < 0,05$ ), что отражает ускоренное формирование траектории раннего ожирения. У детей с нормальной массой для гестационного возраста наблюдается постепенное смещение показателей вверх, в то время как у маловесных для гестационного возраста выраженного прироста не отмечается. Эти данные указывают на наличие у части детей признаков преждевременного восстановления индекса массы тела, которое является одним из наиболее надежных предикторов последующего ожирения и метаболических нарушений. Наблюдаемая динамика подчеркивает ключевую роль перинатальных факторов в программировании риска ожирения и обосновывает необходимость раннего мониторинга траекторий роста как инструмента прогнозирования неблагоприятных исходов.

Клинический фенотип ожирения в детском возрасте имеет системный характер и включает комплекс нарушений, достоверно чаще встречающихся у детей с ожирением по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела. У младших школьников с ожирением чаще фиксировались повышенный аппетит (57,0% против 25,0%;  $p < 0,001$ ), эпизоды вечернего переедания (33,7% против 10,3%;  $p=0,001$ ) и эмоциональное переедание (34,9% против 8,8%;  $p < 0,001$ ). В подростковом возрасте эти проявления усиливались: эмоциональное переедание встречалось у 55,0% против 15,1% ( $p < 0,001$ ), а чувство голода вскоре после еды — у 42,5% против 14,0% ( $p=0,002$ ).

У детей с ожирением достоверно чаще отмечались жалобы, отражающие нарушение общего состояния — утомляемость (до 45%,  $p=0,004$ ), нарушения сна (эпизоды храпа и апноэ до 30%;  $p < 0,05$ ), головные боли (37,5% против

11,6%;  $p=0,003$ ) и симптомы, ассоциированные с артериальной гипертензией (27,5% против 4,7%;  $p < 0,001$ ). Возрастные различия проявились и в физикальном статусе: у девочек младшего возраста фиксировались признаки ускоренного полового созревания, тогда как у части подростков мужского пола — задержка пубертата. Кожные и метаболически ассоциированные проявления (стрии кожи — 55,0%, *acanthosis nigricans* — 45,0%, жирная себорея — 35,0%;  $p < 0,001$ ) достоверно чаще встречались у подростков с ожирением, что отражает раннюю реализацию инсулинорезистентных механизмов. Биохимическое и инструментальное обследование подтвердило наличие метаболической дезадаптации. У подростков чаще выявлялись гипергликемия (32,5% против 2,2%;  $p=0,001$ ), снижение ЛПВП (42,5% против 2,2%;  $p < 0,001$ ) и гипертриглицеридемия (35,0% против 17,5%;  $p=0,012$ ). Ультразвуковые признаки структурных изменений печени регистрировались у 25% подростков против 15% младших детей, при этом сочетались с биохимическими отклонениями, что позволяет предполагать раннюю манифестацию неалкогольной жировой болезни печени. Биоимпедансный анализ подтвердил закономерное нарастание жировой массы с возрастом (39,1 кг у подростков против 15,3 кг у младших детей;  $p < 0,001$ ) при сохранении фазового угла на сопоставимом уровне.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить новые клиничко-патогенетические особенности: манифестация ожирения у большинства детей происходит до 5 лет; у детей, рожденных крупными для гестационного возраста, уже с 12 месяцев фиксируется достоверное опережение темпов прироста массы тела относительно длины; мужской пол, а также наследственные и перинатальные факторы (ИМТ родителей, ожирение матери, гестационный диабет) являются ведущими предикторами риска; клинический фенотип ожирения формируется как системное состояние, включающее нарушения пищевого поведения, эмоционально-поведенческие симптомы, метаболические отклонения и соматические проявления. Выявленные закономерности подчеркивают, что ожирение в детском возрасте

представляет собой многокомпонентное заболевание, формирующееся задолго до появления выраженных осложнений. Представленные данные открывают перспективы для разработки персонализированных профилактических и терапевтических стратегий, ориентированных на раннее вмешательство.

В ходе исследования показано, что воспалительный ответ при ожирении у детей носит многоуровневый и гетерогенный характер и включает системный острофазный, цитокиновый, сосудисто-эндотелиальный и адипокиновый компоненты. У детей с ожирением выявлено выраженное повышение показателей системного воспаления (вчСРБ, традиционный СРБ), тогда как активация цитокинового звена (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) была умеренной и характеризовалась значительной межиндивидуальной вариабельностью. Сосудисто-эндотелиальное звено демонстрировало более выраженную активацию селектин-опосредованных механизмов при отсутствии различий по VEGF. Нарушение противовоспалительной регуляции подтверждено снижением уровня адипонектина и его обратной ассоциацией с селектином Е.

Корреляционный анализ показал, что воспалительные и адипокиновые маркеры формируют единый взаимосвязанный континуум, в котором центральное место занимает вчСРБ, ассоциированный с цитокиновыми и эндотелиальными показателями и противоположно направленный по отношению к адипонектину. Для интеграции разнонаправленных компонентов воспалительного ответа были рассчитаны интегральные индексы (цитокиновый и эндотелиальный), а также обобщённый интегральный индекс воспаления на основе стандартизированных значений ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , вчСРБ, селектина Е и селектина Р. Применение интегрального индекса позволило количественно отразить гетерогенность воспалительных паттернов у детей с ожирением, выявить асинхронную активацию отдельных звеньев и показать, что наиболее выраженный и однородный воспалительный профиль характерен для морбидной формы ожирения, тогда как при I–III степенях заболевания сохраняется значительная вариабельность показателей.

Комплексное исследование микробиоты у детей с ожирением выявило выраженные таксономические и функциональные сдвиги, сопряженные с развитием воспалительного ответа. Несмотря на сопоставимые показатели альфа-разнообразия (Шеннон  $p=0,288$ ; Симпсон  $p=0,411$ ), бета-разнообразиие, рассчитанное по метрике Брея–Кертиса, продемонстрировало статистически значимые различия в структуре микробиоты между детьми с ожирением и контролем (ANOSIM:  $R=0,138$ ;  $p=0,002$ ). Эти данные свидетельствуют, что ожирение у детей сопровождается не утратой общего таксономического богатства, а перестройкой состава микробных сообществ.

В когорте детей с ожирением отмечено достоверное снижение уровней *Faecalibacterium prausnitzii* ( $p=0,006$ ), *Bifidobacterium spp.* ( $p=0,004$ ), *Butyricimonas spp.* ( $p=0,047$ ), *Bacteroides spp.* ( $p=0,007$ ) и *Akkermansia muciniphila* ( $p=0,017$ ) — таксонов, ассоциированных с продукцией КЦЖК, прежде всего бутирата, и обладающих противовоспалительным потенциалом. Параллельно зафиксировано повышение *Enterobacterales* ( $p=0,005$ ) и группы *Dialister–Allisonella–Megasphaera–Veillonella* ( $p=0,001$ ), биологически связанных с продукцией ЛПС. Полученные данные впервые количественно подтверждают сдвиг микробного баланса у детей с ожирением в сторону истощения пула бутират-продуцентов и усиления условно-патогенных ЛПС-продуцирующих бактерий.

Изменения микробиоты сопровождались снижением продукции КЦЖК. У детей с ожирением медианные концентрации уксусной кислоты были ниже (2,83 против 3,72 ммоль/г;  $p=0,003$ ), пропионовой кислоты — 1,06 против 1,23 ммоль/г ( $p=0,025$ ), масляной кислоты — 0,76 против 0,97 ммоль/г ( $p=0,006$ ). Суммарное содержание КЦЖК также оказалось сниженным (5,28 против 6,61 ммоль/г;  $p=0,001$ ). Снижение касалось и изокилот ( $p=0,047$  абсолютные значения;  $p=0,040$  относительные). При этом профиль относительного распределения кислот и анаэробный индекс ( $p=0,812$ ) оставались сопоставимыми, что свидетельствует о сохранении пропорций ферментации при уменьшении общей метаболической активности микробиоты.

Корреляционный анализ подтвердил связь между таксонами и продукцией КЦЖК. Наиболее устойчивые ассоциации получены для масляной кислоты (С4): *Faecalibacterium prausnitzii* ( $r=0,352$ ;  $p=0,015$ ), *Dialister spp.* ( $r=0,336$ ;  $p=0,021$ ), *Butyricimonas spp.* ( $r=0,296$ ;  $p=0,042$ ). Для пропионовой кислоты (С3) достоверные корреляции установлены с *Bacteroides spp.* ( $r=0,309$ ;  $p=0,032$ ), *Bifidobacterium spp.* ( $r=0,330$ ;  $p=0,023$ ), *Parabacteroides spp.* ( $r=0,342$ ;  $p=0,018$ ). Для уксусной кислоты (С2) — с *Parabacteroides spp.* ( $r=0,388$ ;  $p=0,007$ ), *F. prausnitzii* ( $r=0,274$ ;  $p=0,059$ ), *Bifidobacterium spp.* ( $r=0,295$ ;  $p=0,041$ ). Эти результаты впервые в детской популяции доказали биологическую значимость ключевых таксонов как продуцентов КЦЖК.

Функциональные последствия снижения продукции КЦЖК проявлялись в активации воспалительных каскадов и изменении уровня ГПП-1. Стратификация по тертилям масляной кислоты показала, что при низком уровне С4 у детей фиксировались достоверно более высокие медианы вчСРБ ( $p=0,015$ ) и ЛПС ( $p=0,020$ ), а также более низкие значения ГПП-1 (16,8 против 23,6 пмоль/мл;  $p < 0,001$ ).

Анализ локального воспаления подтвердил ключевую роль ЛПС. Уровень ЛПС положительно коррелировал с Enterobacterales ( $r=0,191$ ;  $p=0,039$ ) и *E. coli* ( $r=0,200$ ;  $p=0,030$ ). При стратификации по тертилям ЛПС выявлены различия в уровнях ГПП-1 ( $\chi^2=8,229$ ;  $p=0,016$ ) и масляной кислоты ( $\chi^2=7,009$ ;  $p=0,030$ ), тогда как по кальпротектину различий не установлено ( $p=0,532$ ). Наиболее низкий уровень ГПП-1 (46,99 пмоль/мл) отмечен при фенотипе «локального воспаления» (высокий ЛПС и низкий вчСРБ), в то время как максимальный (54,91 пмоль/мл) — при «смешанном воспалении» (высокие ЛПС и вчСРБ); различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные впервые продемонстрировали существование как минимум двух патогенетических микробиотопосредованных путей воспаления у детей с ожирением:

1. Снижение *Faecalibacterium prausnitzii* → дефицит масляной кислоты (С4) → повышение вчСРБ → снижение ГПП-1 (*F. prausnitzii*↔С4:  $r=0,352$ ;

$p=0,015$ ; низкий С4 ассоциирован с более высоким вчСРБ  $p=0,015$  и более низким ГПП-1  $p < 0,001$ ).

2. Увеличение Enterobacterales/E. coli  $\rightarrow$  рост ЛПС  $\rightarrow$  активация воспаления  $\rightarrow$  снижение ГПП-1 (ЛПС $\leftrightarrow$ E. coli:  $r=0,200$ ;  $p=0,030$ ; верхний тертиль ЛПС — медиана ГПП-1 50,1 против 53,8 пмоль/мл;  $p=0,048$ ).

Эти механизмы определяют гетерогенность воспалительных профилей при ожирении в детском возрасте и количественно подтверждают ключевую роль кишечного звена в формировании метаболического воспаления. Практическое значение полученных результатов заключается в возможности использования снижения концентрации бутирата и повышения уровня ЛПС в сочетании с изменением концентрации ГПП-1, а также таксонов *Faecalibacterium prausnitzii* и Enterobacterales в качестве маркеров раннего воспалительного профиля и биологических индикаторов подтипов ожирения.

Результаты исследования показали, что функциональная адаптация организма при ожирении у детей формируется в условиях хронической воспалительной активации и характеризуется диссоциацией между абсолютными показателями энергозатрат и относительной метаболической эффективностью. Так, при более высоких значениях основного обмена (1562 ккал/сут против 1248 ккал/сут у детей с нормальной массой тела,  $p < 0,001$ ) и потребления кислорода в покое (224,0 против 179,0 мл/мин,  $p < 0,001$ ), относительная метаболическая эффективность, нормированная на прогнозируемый уровень, оказалась достоверно ниже (117,0 % против 123,0 %,  $p=0,030$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что избыток массы тела сопровождается не только ростом энергозатрат в абсолютных единицах, но и снижением эффективности их реализации, что имеет важное патофизиологическое значение.

Особое внимание заслуживает показатель максимального потребления кислорода (МПК( $VO_2$ )), отражающий аэробные резервы организма и оказавшийся наиболее чувствительным индикатором функциональной дезадаптации. Его отрицательная корреляция с уровнем вчСРБ ( $r=-0,374$ ;

$p=0,002$ ) и интегральным индексом воспаления ( $r=-0,367$ ;  $p=0,021$ ), а также независимая ассоциация с воспалительным статусом в регрессионной модели ( $\beta=-0,332$ ;  $p=0,023$ ) позволяют рассматривать снижение МПК( $VO_2$ ) как проявление системного воспалительного влияния на аэробную метаболическую функцию. Впервые показано, что даже при сопоставимой мышечной массе дети с более высоким уровнем вЧСРБ демонстрируют достоверно низкие значения МПК( $VO_2$ ), что подчеркивает ведущую роль воспаления как ограничивающего фактора адаптационных возможностей.

Клиническая значимость выявленных закономерностей подтверждается и субъективными данными: у детей, предъявлявших жалобы на выраженную утомляемость, показатели МПК( $VO_2$ ) были существенно ниже (41,1 против 45,9 мл/кг/мин,  $p=0,004$ ), тогда как относительный показатель основного обмена не демонстрировал различий. Этот факт подчеркивает, что именно аэробная производительность, а не базовый уровень обмена, отражает реальное функциональное состояние организма и обуславливает снижение переносимости нагрузок.

Таким образом, снижение МПК( $VO_2$ ) у детей с ожирением можно рассматривать как новый физиологический маркер функциональной дезадаптации в условиях метаболического воспаления. Его значение заключается в том, что он отражает скрытые резервы организма и позволяет объективизировать клинические проявления, такие как утомляемость и ограничение переносимости физической активности. Практическая ценность полученных данных состоит в возможности использовать показатели МПК( $VO_2$ ) для стратификации функционального состояния и мониторинга эффективности лечебно-профилактических программ, включая индивидуально рассчитанные режимы физической нагрузки, что открывает перспективы для персонализированного подхода к коррекции ожирения у детей.

Проведенный анализ показал, что поведенческие и нейровегетативные симптомы у детей с ожирением имеют объективную биологическую основу,

отражающую системные и локальные механизмы воспаления, особенности метаболизма КЦЖК и показатели функциональной адаптации. Несмотря на гетерогенность ассоциаций, универсальным звеном, связывающим различные поведенческие кластеры, выступала воспалительная ось. Наиболее значимые результаты получены в отношении жалоб на утомляемость. Этот симптом имел многочисленные корреляции с маркерами системного и эндотелиального воспаления: интегральный индекс воспаления ( $r=0,593$ ;  $p < 0,001$ ), вчСРБ ( $r=0,427$ ;  $p < 0,01$ ), VEGF ( $r=0,526$ ;  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r=0,454$ ;  $p < 0,01$ ), селектин Е ( $r=0,700$ ;  $p < 0,001$ ). Одновременно отмечались обратные связи с адипонектином ( $r=-0,442$ ;  $p < 0,01$ ), масляной кислотой (С4) ( $r=-0,284$ ;  $p=0,017$ ) и максимальным потреблением кислорода (МПК( $VO_2$ )) ( $r=-0,272$ ;  $p=0,023$ ). Впервые продемонстрировано, что утомляемость имеет высокую диагностическую валидность: по данным ROC-анализа интегральный индекс воспаления (AUC=0,854;  $p=0,026$ ) и абсолютный уровень масляной кислоты (С4) (AUC=0,823;  $p=0,042$ ) показали чувствительность 100 % при специфичности 67–71 %. Эти результаты подтверждают ведущую роль системного воспаления и микробиомного дисбаланса (дефицита бутират-продуцентов) в формировании данного симптома и позволяют рассматривать утомляемость как наиболее объективный клинико-патофизиологический индикатор функциональной дезадаптации у детей с ожирением.

Гиперфагическое поведение ассоциировалось с повышением уровня Enterobacterales ( $r=0,285$ ;  $p=0,002$ ) и пропионовой кислоты (С3) ( $r=0,249$ ;  $p=0,028$ ), а также снижением ГПП-1 ( $r=-0,302$ ;  $p < 0,001$ ) и относительного уровня основного обмена (%REE;  $r=-0,211$ ;  $p=0,015$ ). ROC-анализ подтвердил достоверное, но противоположное по направленности значение уровня ГПП-1 (AUC=0,164;  $p=0,031$ ), снижение которого может указывать на провал механизма насыщения. Однако низкая специфичность (14 %) ограничивает его практическую ценность как изолированного предиктора.

Для нарушений сна выявлены умеренные корреляции с VEGF ( $r=0,382$ ;  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r=0,247$ ;  $p < 0,05$ ), адипонектином ( $r=-0,299$ ;  $p=0,020$ ) и %REE

( $r=0,238$ ;  $p=0,048$ ), однако ROC-анализ не подтвердил их диагностическую значимость ( $AUC < 0,6$ ;  $p > 0,1$ ). Аналогичная ситуация отмечена для эмоционально-поведенческой дезадаптации: несмотря на корреляции с селектином Е ( $r=0,541$ ;  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r=0,281$ ;  $p < 0,05$ ) и  $VO_2$  ( $r=0,299$ ;  $p=0,020$ ), предиктивная ценность по ROC-критериям оставалась недостоверной ( $AUC$  для  $VO_2=0,715$ ;  $p=0,125$ ). Совокупный поведенческий балл также показал обратные корреляции с адипонектином ( $r=-0,447$ ;  $p < 0,01$ ) и МПК( $VO_{2max}$ ) ( $r=-0,243$ ;  $p=0,049$ ), но без подтверждения ROC-значимости ( $AUC$  для адипонектина= $0,701$ ;  $p=0,258$ ).

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что поведенческие жалобы у детей с ожирением нельзя рассматривать исключительно как субъективные проявления. Они имеют патофизиологическую основу, опосредованную воспалением, микробиотой и нарушением метаболической адаптации. Научная новизна исследования заключается в том, что впервые выделена панель объективных биомаркеров (интегральный индекс воспаления и уровень масляной кислоты C4), достоверно предсказывающих выраженную утомляемость у детей с ожирением. Практическая значимость работы состоит в том, что использование данных показателей позволяет объективизировать жалобы на утомляемость, рассматривать их как клинический индикатор функциональной дезадаптации и применять в рамках стратификации фенотипов и индивидуализации лечебных программ.

Результаты цифрового мониторинга показали, что уровень физической активности у детей с ожирением является субоптимальным: медиана суточного числа шагов составила 6264 [3344; 7897], а среднее преодолеваемое расстояние — 3006 м [1484; 4292], что ниже рекомендуемых нормативов для данного возраста. Дополнительным показателем неблагополучия выступила высокая междневная вариабельность активности (3418 усл. ед. [2377; 4520]), отражающая отсутствие устойчивого поведенческого паттерна.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые продемонстрирована независимая ассоциация снижения физической активности с системным воспалением у детей с ожирением. Среднее суточное число шагов и дистанция отрицательно коррелировали с уровнем вчСРБ и интегральным индексом воспаления ( $r_s = -0,385$  и  $-0,319$  соответственно;  $p < 0,05$ ). В множественной регрессионной модели количество шагов оказалось независимым предиктором уровня вчСРБ ( $\beta = -0,369$ ;  $p = 0,007$ ), даже при контроле SDS ИМТ ( $\beta = 0,317$ ;  $p = 0,018$ ). Стратификация по уровням воспаления подтвердила градиентные различия: дети с высоким вчСРБ имели минимальные показатели числа шагов, суточной дистанции и продолжительности активности.

Эти данные патогенетически обосновывают роль двигательной недостаточности как самостоятельного фактора поддержания хронического воспаления, дополняя представления о том, что у детей с ожирением воспалительный ответ формируется не только за счет избыточной массы тела, но и вследствие недостаточной двигательной вовлеченности. Практическая значимость работы состоит в том, что использование цифровых показателей (суточное число шагов, дистанция, вариабельность активности) позволяет объективизировать оценку функционального состояния ребенка и динамически контролировать эффективность лечебно-профилактических программ.

Следует подчеркнуть, что проведение цифрового мониторинга и комплексный анализ были возможны благодаря использованию разработанной и зарегистрированной программы ЭВМ «Будь здоров» для оценки эффективности лечения детей с ожирением на основании индивидуальных показателей (свидетельство о государственной регистрации № RU 2024688003 от 22.11.2024; авторы: Ковтун О.П., Устюжанина М.А., Солодушкин С.И., Пашков Е.А., Кормильцев Д.А.). Программа, реализованная на языках TypeScript, React и C#, обеспечивает работу как на персональных компьютерах, так и на смартфонах, что открывает перспективы внедрения

цифровых технологий в программы сопровождения детей с ожирением, рисунок 50.

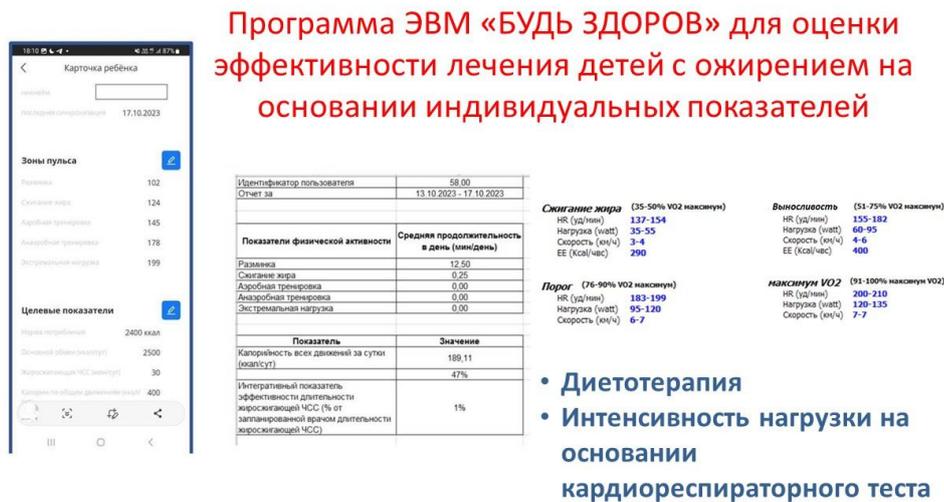


Рисунок 50 – Программный комплекс ЭВМ «БУДЬ ЗДОРОВ» для индивидуализированной оценки эффективности лечения детей с ожирением на основании кардиореспираторного теста и цифрового мониторинга активности (собственные данные)

У детей с ожирением показатели сосудистой ригидности и эластичности (ЦСПВ, СПВ, ЛПИ) находились в пределах возрастной нормы и не различались в зависимости от степени ожирения ( $p > 0,17$  по всем показателям). Научная новизна исследования состоит в выявлении отдельных ассоциаций сосудистых параметров с биомаркерами: положительной связи ЛПИ слева с уровнем вчСРБrs= $0,258$ ;  $p=0,033$ ), отрицательной зависимости скорости пульсовой волны по плечевой артерии с концентрацией адипонектина ( $rs=-0,328$ ;  $p=0,007$ ) и обратной связи ЛПИ справа с относительным уровнем основного обмена (процент от расчетного основного обмена по формуле Шофилда;  $rs=-0,435$ ;  $p < 0,001$ ). Эти результаты позволяют рассматривать указанные взаимосвязи как проявления начальной субклинической эндотелиальной активации при ожирении. Практическая значимость полученных данных заключается в том, что включение сфигмографических показателей в комплекс обследования в сочетании с биомаркерами воспаления и обмена может способствовать раннему

выявлению детей с риском сосудистых нарушений и, соответственно, своевременной профилактике кардиометаболических осложнений.

Таким образом, проведенная интеграция данных подтвердила, что системное воспаление при ожирении у детей формируется за счет совокупного вклада нескольких патофизиологических осей. В многофакторной регрессионной модели, где зависимой переменной выступал интегральный индекс воспаления, статистически значимыми предикторами оказались снижение аэробной производительности ( $\beta=-0,372$ ;  $p=0,020$ ), низкий уровень ГПП-1 ( $\beta=-0,361$ ;  $p=0,011$ ), уменьшение физической активности ( $\beta=-0,416$ ;  $p=0,014$ ), редукция *Faecalibacterium prausnitzii* ( $\beta=-0,383$ ;  $p=0,013$ ) и выраженность утомляемости ( $\beta=+0,345$ ;  $p=0,022$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что воспалительный феномен имеет мультифакторную природу и определяется как метаболическими и микробиотическими изменениями, так и функциональной дезадаптацией и поведенческими симптомами.

Кластеризация на основе указанных переменных (метод k-means,  $k=3$ ) позволила выделить три фенотипа ожирения у детей. Микробиом-ассоциированный фенотип характеризовался снижением ГПП-1 ( $Z=-1,04$ ), умеренным повышением ЛПС ( $Z=+0,70$ ) и сохраненными функциональными резервами при отсутствии системной воспалительной активации. Поведенчески-опосредованный фенотип отличался выраженным системным воспалением (вчСРБ  $Z=+2,08$ ), повышенной утомляемостью ( $Z=+0,77$ ), снижением  $VO_2$  ( $Z=-1,06$ ) и физической активности ( $Z=-0,67$ ), при умеренном повышении ЛПС ( $Z=+0,43$ ) и снижении *F. prausnitzii*. Адипозо-доминантный фенотип включал пациентов с повышенным уровнем ГПП-1 ( $Z=+0,62$ ), низким ЛПС ( $Z=-0,35$ ) и умеренными функциональными сдвигами без признаков выраженного воспаления.

Таким образом, проведенная интеграция данных подтвердила, что системное воспаление при ожирении у детей формируется за счет совокупного вклада нескольких патофизиологических осей — микробиомной,

функциональной, поведенческой и адипокиновой. Выделенные на основе кластерного анализа фенотипы представлены на рисунке 51.

Фенотипы ожирения		
<b>1. Микробиом-ассоциированный фенотип</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ ГПП-1 (<math>Z = -1,04</math>)</li> <li>• ↑ ЛПС (<math>Z = +0,70</math>)</li> <li>• вчСРБ в норме (<math>Z = -0,65</math>)</li> <li>• Функциональные резервы сохранены (<math>VO_2</math> и шаги <math>\approx</math> норма)</li> </ul> → локальное эндотоксин-опосредованное воспаление	<b>2. Поведенчески-опосредованный фенотип</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ вчСРБ (<math>Z = +2,08</math>)</li> <li>• ↑ индекс утомляемости (<math>Z = +0,77</math>)</li> <li>• ↓ <math>VO_2</math> (<math>Z = -1,06</math>), ↓ шаги (<math>Z = -0,67</math>)</li> <li>• ↓ F. prausnitzii, ↑ ЛПС</li> </ul> → системное воспаление + функциональная дезадаптация	<b>3. Адипозо-доминантный фенотип</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ ГПП-1 (<math>Z = +0,62</math>)</li> <li>• ↓ ЛПС (<math>Z = -0,35</math>)</li> <li>• вчСРБ <math>\approx</math> норма (<math>Z = -0,33</math>)</li> <li>• Умеренные изменения по остальным показателям</li> </ul> → масса тела как основной фактор, компенсаторный рост ГПП-1

Рисунок 51 – Патогенетические фенотипы ожирения у детей, выделенные на основе интегрального воспалительного индекса и клинических характеристик (собственные данные)

Между фенотипами были выявлены статистически значимые различия по интегральному индексу воспаления ( $\chi^2=12,676$ ;  $p=0,002$ ), тогда как различия по SDS ИМТ оказались недостоверными ( $p=0,281$ ). Это подтверждает, что стратификация фенотипов отражает не степень ожирения, а патогенетические механизмы формирования воспалительного ответа (рисунок 52).

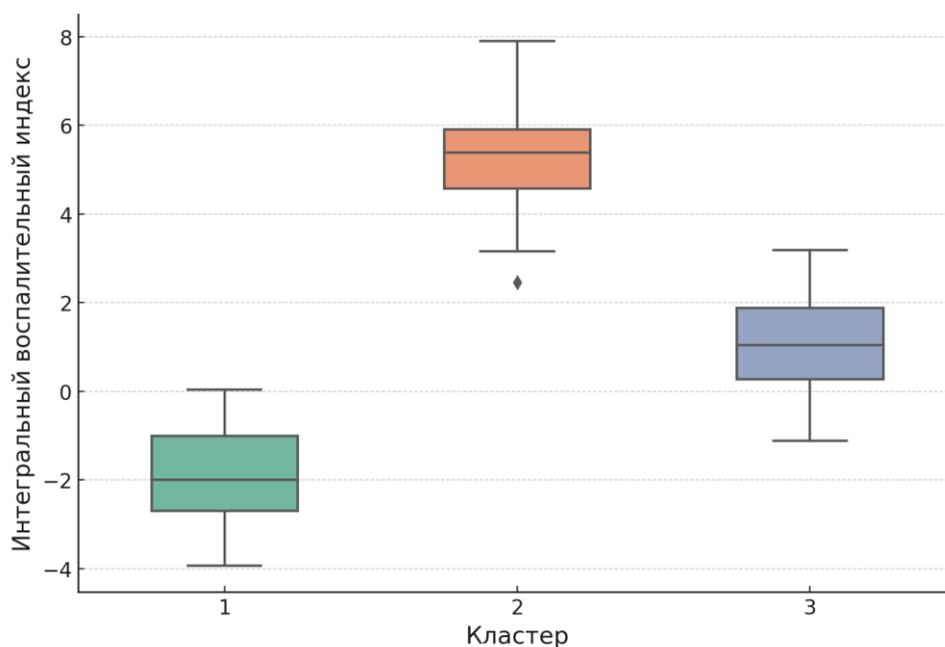


Рисунок 52 – Интегральный воспалительный индекс по кластерам: различия статистически значимы (Краскел–Уоллис  $\chi^2=12,676$ ;  $p=0,002$ ).

Практическая значимость результатов подтверждена серией валидационных шагов. ROC-анализ позволил определить минимальные диагностические панели:  $VO_2$  и среднее число шагов для микробиом-ассоциированного фенотипа ( $AUC=0,740$  и  $0,705$ ), вчСРБ и индекс утомляемости для поведенчески-опосредованного ( $AUC=0,958$  и  $0,758$ ), уровень ГПП-1 для адипозо-доминантного ( $AUC=0,839$ ). Построены модели-заменители, позволяющие косвенно оценивать уровень ГПП-1 по SDS ИМТ и концентрации масляной кислоты (КЦЖКС4) ( $AUC=0,750$ ;  $p=0,006$ ), а аэробную производительность — по жировой массе и ИЛ-6 ( $AUC=0,914$ ;  $p=0,001$ ). Эти данные открывают возможности для применения разработанных алгоритмов в условиях ограниченных ресурсов.

Для практической трансляции создан цифровой ассистент @PedObesityBot (на базе отечественной платформы GigaChat), который на основании четырех показателей (вчСРБ, МПК( $VO_{2max}$ ), ГПП-1 и количества шагов в сутки) позволяет рассчитать вероятностную принадлежность ребенка к фенотипу и получить краткие клинические ориентиры. Представленные клинические наблюдения подтвердили соответствие фенотипов реальным клиническим вариантам течения ожирения.

Полученные результаты позволили обосновать новые патогенетические механизмы формирования хронического метаболического воспаления при ожирении у детей, при которых ведущую роль играет взаимодействие нескольких патофизиологических осей, определяющих гетерогенность воспалительного ответа и клинической реализации заболевания.

Показано, что хроническое метаболическое воспаление у детей с ожирением представляет собой системный процесс, выраженность которого не определяется степенью ожирения, оцениваемой по SDS ИМТ, а формируется за счёт взаимодействия нескольких патофизиологических осей. Это подтверждается отсутствием различий по SDS ИМТ между выделенными фенотипами при наличии достоверных различий по интегральному индексу воспаления, а также тесной связью воспалительной активности с клинико-

функциональными проявлениями и биологическими маркерами. Таким образом, ожирение в детском возрасте обоснованно рассматривается как воспалительно-метаболическое заболевание с варибельными патогенетическими траекториями.

Впервые показано, что кишечное звено играет модулирующую роль в формировании системного воспалительного ответа. Установлено, что при ожирении у детей происходит структурная перестройка кишечной микробиоты без снижения  $\alpha$ -разнообразия, сопровождающаяся дефицитом бутират-продуцирующих микроорганизмов и увеличением доли ЛПС продуцирующих таксонов. Выявленные ассоциации по оси «микробиом — КЦЖК — воспаление — гормональная регуляция» свидетельствуют о том, что кишечная барьерная дисфункция и локальное воспаление выступают активным звеном формирования хронического метаболического воспаления, а не его следствием.

Одним из наиболее значимых патогенетических результатов работы является доказательство существования двух альтернативных микробиом-ассоциированных путей воспалительной активации. Выявленная патогенетическая связь отражает наличие альтернативных маршрутов формирования воспалительного ответа при ожирении у детей.

Нарушение инкретиновой регуляции в виде снижения уровня ГПП-1 показано как воспалительно-опосредованное звено патогенеза, связанное как с микробиомными и метаболическими изменениями, так и с выраженностью системного воспаления. Таким образом, ГПП-1 представлен не только как фармакологическая мишень, но и как биомаркер патогенетической оси «кишечник — воспаление — обмен — пищевое поведение», отражающей механизмы формирования ожирения вне прямой зависимости от массы тела.

Впервые обосновано, что функциональная метаболическая дезадаптация у детей с ожирением формируется как следствие хронического воспаления. Показано, что снижение МПК ( $VO_2$ ) является более сильным предиктором воспалительной активности, чем ИМТ, и тесно связано с уровнем

вчСРБ, интегральным индексом воспаления и клиническими жалобами. Это позволило рассматривать снижение МПК ( $\text{VO}_2$ ) как физиологический маркер воспалительно-обусловленной функциональной дезадаптации, независимый от массы и состава тела, а не как проявление низкой тренированности или поведенческих факторов.

Принципиально новым является включение клинических симптомов в патогенетическую модель заболевания. Показано, что утомляемость, нарушения сна и особенности пищевого поведения имеют объективные биологические корреляты, количественно связанные с воспалительной активностью, показателями аэробной производительности и метаболизмом короткоцепочечных жирных кислот. Таким образом, клинические проявления ожирения у детей рассматриваются не как субъективные феномены, а как отражение реализации патогенетических механизмов.

Дополнительно установлено, что снижение физической активности, объективизированное цифровыми показателями, является не только следствием заболевания, но и самостоятельным элементом поддержания хронического воспаления. Цифровые параметры двигательной активности формируют объективный слой патогенеза и включены в самоподдерживающуюся воспалительно-функциональную петлю.

Совокупность выявленных механизмов обусловила формирование патогенетических фенотипов ожирения у детей, различающихся по структуре и выраженности воспаления, биомаркерам и клинико-функциональным параметрам при отсутствии различий по SDS ИМТ.

Таким образом, в работе впервые представлена целостная патогенетическая концепция ожирения у детей, в рамках которой избыточное количество жировой ткани рассматривается как необходимый фон формирования хронического низкоинтенсивного метаболического воспаления, тогда как вариабельность воспалительного ответа и клинических проявлений заболевания при сопоставимом SDS ИМТ обусловлена различным сочетанием патогенетических механизмов (рисунок 53).



Рисунок 53 – Патогенетическая модель ожирения у детей, демонстрирующая многоосевую организацию хронического метаболического воспаления

Далее проведена оценка эффективности комплексных терапевтических вмешательств у детей и подростков с ожирением, включавших нутритивную коррекцию, цифровой мониторинг физической активности и параметров сердечно-сосудистой адаптации, а также фармакотерапию агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутид). Основной акцент сделан на подтверждении фенотипической стратификации, разработанной на предыдущих этапах, и выявлении патогенетически обусловленных предикторов терапевтического ответа.

На первом этапе анализировалась клиническая эффективность специализированного продукта на основе молозива у детей младшего школьного возраста (6–9 лет). Распределение фенотипов ожирения в выборке ( $n=80$ ) было сопоставимым между контрольной и интервенционной группами ( $\chi^2=2,249$ ;  $p=0,325$ ), что исключало возможность систематического смещения. Межфенотипические различия исходно были статистически значимыми для ЛПС ( $p=0,048$ ), ГПП-1 ( $p<0,001$ ), вчСРБ ( $p<0,001$ ), максимального

потребления кислорода ( $VO_2$ ;  $p=0,005$ ) и среднего числа шагов в сутки ( $p=0,022$ ), что подтвердило патогенетическую неоднородность выделенных кластеров.

В динамике выявлено, что в микробиом-ассоциированном фенотипе нутритивная коррекция сопровождалась достоверным снижением концентрации ЛПС ( $-165,0$  против  $-143,1$  мкг/мл;  $p=0,0024$ ), уменьшением уровня вчСРБ ( $-1,20$  против  $-0,77$  мг/л;  $p=0,040$ ) и активности АЛТ ( $-2,0$  против  $-1,0$  Ед/л;  $p=0,04$ ), а также тенденцией к редукции *Enterobacterales* ( $-1,80$  против  $-1,20$  lg КОЕ/г;  $p=0,05$ ). В поведенчески-опосредованном и адипозо-доминантном фенотипах достоверных изменений по воспалительным маркерам не зафиксировано ( $p \geq 0,05$ ), однако отмечен рост *Akkermansia muciniphila* ( $p=0,036$  и  $p=0,015$  соответственно), а также снижение АЛТ в кластере 3 ( $p=0,042$ ). Эти данные указывают, что противовоспалительное действие нутритивной терапии является фенотип-специфичным и в наибольшей степени реализуется у детей с микробиом-ассоциированным фенотипом, где патогенез связан с эндотоксин-опосредованным воспалением (рисунок 54).

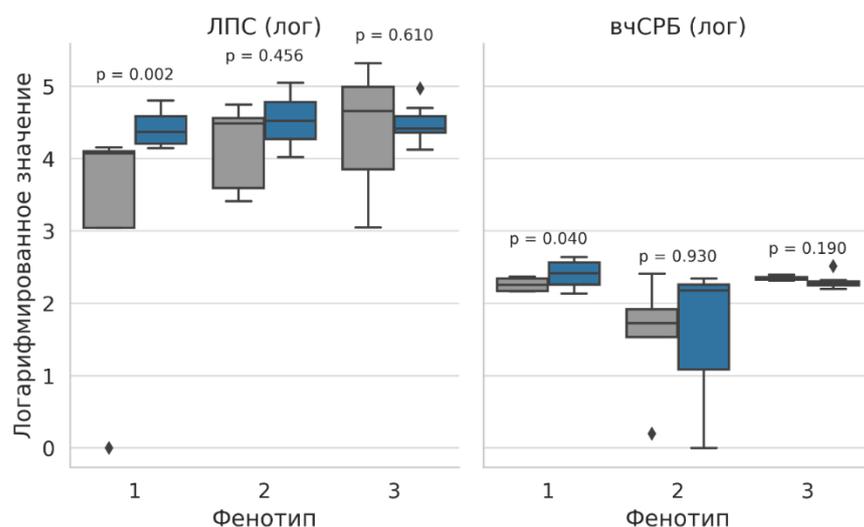


Рисунок 54 - Динамика ЛПС (ln) и вчСРБ (ln) в трех фенотипах ожирения у детей: контрольная группа и группа нутритивной коррекции. Снижение ЛПС ( $p=0,0024$ ) и вчСРБ ( $p=0,040$ ) отмечено только в микробиом-ассоциированном фенотипе.

Следующий блок исследования был посвящен цифровому мониторингу физической активности и ЧСС. Индивидуальные целевые зоны нагрузки определялись по результатам кардиореспираторного теста, что обеспечивало физиологически обоснованное распределение по зонам ЧСС. Анализ показал, что в микробиом-ассоциированном фенотипе время пребывания в целевой зоне ЛФК (57,9 [52,6; 60,6] против 54,2 [52,2; 58,5] мин/сут;  $p=0,740$ ) не различалось между группами и соответствовало плановому диапазону (60–70 мин/сут). В поведенчески-опосредованном фенотипе зафиксировано достоверное увеличение времени в целевой зоне у пациентов, получавших нутритивную коррекцию (61,7 [52,5; 64,8] против 45,6 [43,8; 48,4] мин/сут;  $p<0,001$ ). В адипозо-доминантном фенотипе также зарегистрирован прирост показателя (57,4 [52,4; 61,4] против 49,5 [44,3; 53,2] мин/сут;  $p=0,002$ ). Время в аэробной и высокоинтенсивной зонах во всех фенотипах оставалось минимальным и статистически не различалось ( $p>0,1$ ), что подтверждает безопасность нагрузочного компонента (рисунок 55).

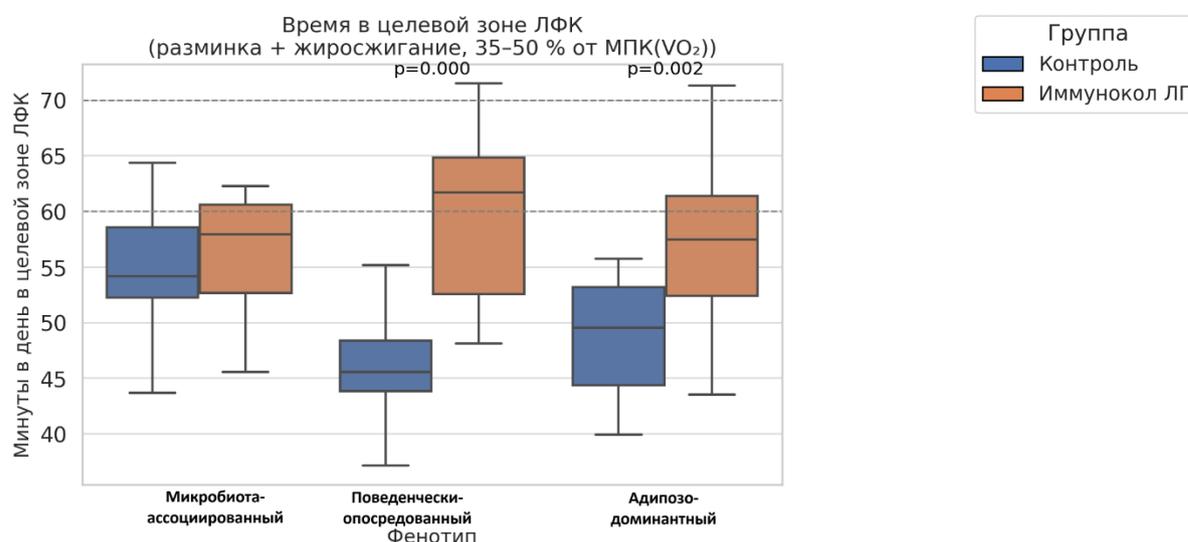


Рисунок 55. Время пребывания в целевой зоне ЛФК (35–50 %  $VO_2$ ) у детей с ожирением по фенотипам: контрольная группа и группа нутритивной коррекции. Различий между группами в кластере 1 не выявлено ( $p=0,740$ ); в кластере 2 и 3 зафиксировано достоверное увеличение времени ( $p<0,001$  и  $p=0,002$ ).

Таким образом, цифровой мониторинг позволил дифференцировать механизмы терапевтического ответа: в кластере 1 — преимущественно метаболические и микробиотические, в кластерах 2 и 3 — поведенческие и адаптационные. Практическая значимость цифровых технологий заключается в возможности объективной оценки приверженности, переносимости и безопасности программы.

На заключительном этапе исследована эффективность фармакотерапии агонистом рецепторов ГПП-1 (лираглутид) у подростков 12–15 лет. Через 24 недели терапии в основной группе снижение SDS ИМТ составило  $-0,44 \pm 0,19$  против  $-0,07 \pm 0,14$  в контроле (разница  $-0,343$ ; 95% ДИ  $-0,501$ ;  $-0,185$ ;  $p < 0,001$ ). Абсолютное уменьшение ИМТ достигло  $-3,57 \pm 1,07$  кг/м<sup>2</sup> против  $-0,55 \pm 1,36$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), а масса тела снизилась на  $-7,93 \pm 3,35$  кг против увеличения  $+0,80 \pm 3,24$  кг ( $p < 0,001$ ). При этом редукция жировой массы составила  $-5,92$  кг (95% ДИ  $-7,96$ ;  $-3,88$ ;  $p < 0,001$ ), тогда как показатели безжировой массы ( $+0,25$  кг;  $p = 0,55$ ), скелетной мышечной массы ( $-0,61$  кг;  $p = 0,36$ ) и фазового угла ( $+0,18$ ;  $p = 0,37$ ) статистически значимо не изменялись. Эти данные подтверждают, что фармакотерапия обеспечивает избирательное уменьшение жирового депо при сохранении мышечной ткани, что критически важно для предотвращения снижения функциональной адаптации (рисунок 56).

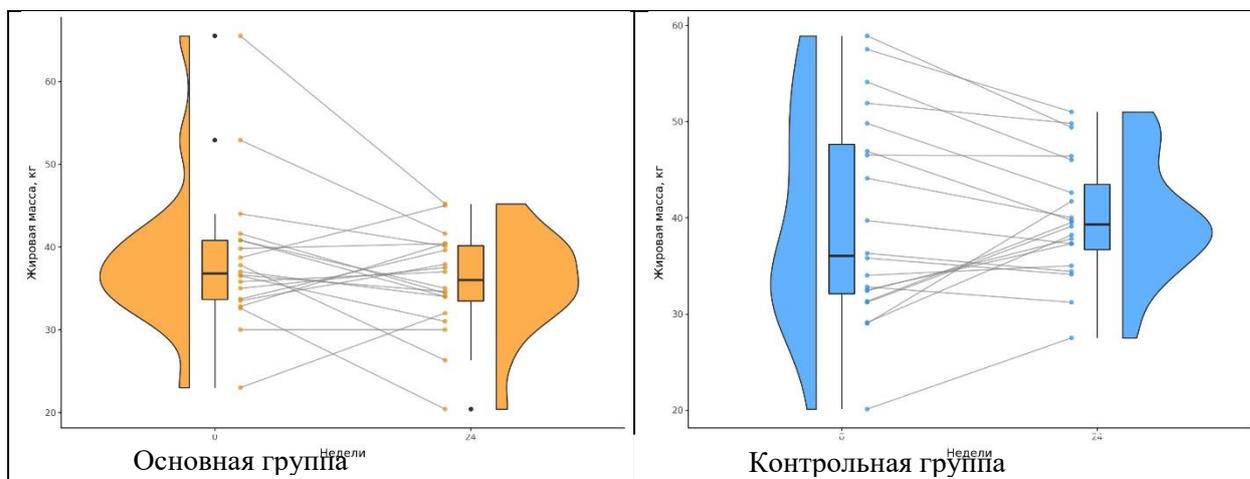


Рисунок 56. Изменение жировой массы тела ( $\Delta FM$ ), кг, у подростков с ожирением через 24 недели наблюдения в группах исследования.23

При анализе основного обмена выявлено, что в контрольной группе снижение массы тела сопровождалось выраженной метаболической адаптацией:  $-112,45$  ккал/сут (95% ДИ  $-154,91$ ;  $-69,99$ ;  $p < 0,001$ ). В группе лираглутида изменение основного обмена не достигало статистической значимости ( $+31,95$  ккал/сут;  $p = 0,62$ ). В многофакторной модели терапия ассоциировалась с меньшей выраженностью метаболической адаптации (ANCOVA:  $B = -244,11$ ; 95% ДИ  $-382,00$ ;  $-106,22$ ;  $p = 0,001$ ; Partial  $\eta^2 = 0,258$ ). Дополнительно установлено, что исходный SDS ИМТ являлся независимым предиктором выраженности адаптивного снижения обмена ( $B = -112,69$ ;  $p = 0,041$ ). В отношении воспалительных маркеров показано, что именно исходный уровень вЧСРБ предопределял их динамику ( $B = -1,115$ ; 95% ДИ  $-1,573$ ;  $-0,658$ ;  $p < 0,001$ ; Partial  $\eta^2 = 0,419$ ). У подростков в верхнем тертиле исходного вЧСРБ снижение показателя на фоне терапии лираглутидом было достоверно больше, чем в контрольной группе ( $p = 0,038$ ).

Таким образом, результаты исследования показали, что эффективность терапевтических стратегий у детей и подростков с ожирением определяется их фенотипической принадлежностью и исходным патофизиологическим профилем. Нутритивная коррекция оказывает селективное противовоспалительное действие при микробиом-ассоциированном фенотипе; цифровой мониторинг позволяет дифференцировать механизмы ответа и контролировать безопасность; фармакотерапия лираглутидом обеспечивает выраженный клинический эффект за счет редукции жировой массы, сопровождающийся ослаблением метаболической адаптации и снижением воспалительного фона, особенно у пациентов с высоким исходным вЧСРБ. Научная ценность заключается в подтверждении патогенетической направленности персонализированных вмешательств, а практическая — в формировании оснований для внедрения фенотип-ориентированных стратегий терапии ожирения у детей с использованием цифровых технологий и таргетных препаратов. В ходе нашего исследования был осуществлен не только анализ клинической эффективности различных интервенций, но и

разработаны новые инструменты персонализации терапии ожирения у детей. На основании полученных данных зарегистрирован способ нормализации показателей метаболического воспаления у детей с ожирением 6–9 лет (патент РФ № 2851604 от 25.11.2025), основанный на комплексной программе модификации образа жизни с учетом энергетического баланса и дополнительным использованием нутритивной коррекции. Кроме того, по результатам исследования защищен патент на способ прогнозирования эффективности терапии агонистами рецепторов ГПП-1 у подростков с ожирением (Патент № 2845236 от 15.08.2025), базирующийся на определении уровня СРБ как ключевого предиктора ответа. Для практической трансляции результатов создана зарегистрированная программа для ЭВМ «Будь здоров» (свидетельство № 2024688003 от 22.11.2024, Роспатент), обеспечивающая интеграцию данных цифрового мониторинга и лабораторных показателей с расчетом вероятностной принадлежности пациента к фенотипу и формированием персональных клинических рекомендаций. Применение указанных разработок продемонстрировало высокую клиническую ценность и создает основу для внедрения фенотип-ориентированных алгоритмов терапии в педиатрической практике.

## ВЫВОДЫ

1. По данным популяционного исследования нутритивного статуса детей младшего школьного возраста распространённость ожирения составила 8,7%, а избыточной массы тела — 14,4%. Ожирение достоверно чаще регистрировалось у мальчиков 6–9 лет (10,7% против 6,1%;  $p < 0,001$ ); аналогичные различия сохранялись и в подростковой группе 12–15 лет (8,2% против 5,6%;  $p = 0,045$ ), тогда как недостаточность питания преобладала у девочек. Ведущими предикторами SDS-ИМТ у детей младшего школьного возраста являлись индекс массы тела матери и отца ( $\beta = 0,045$  и  $\beta = 0,046$ ;  $p < 0,001$ ), масса тела при рождении ( $p = 0,030$ ), рост ребенка ( $p < 0,001$ ), при отсутствии значимого влияния организованной физической активности. У 68,6% детей манифестация ожирения регистрировалась до 5-летнего возраста; у младенцев, рожденных крупными для гестационного возраста, уже с 12 месяцев жизни наблюдалось достоверное опережение темпов прироста массы тела относительно длины ( $p < 0,05$ ).

2. В структуре клинических проявлений ожирения у детей значимое место занимают нарушения пищевого поведения, расстройства сна и снижение функциональной адаптации (МПК( $VO_2max$ )). Нарушения аппетита в виде эмоционального и вечернего переедания выявлялись в 55% случаев ( $p < 0,001$ ), жалобы на утомляемость — у 31,4% детей 6–9 лет и 45,0% подростков ( $p < 0,05$ ), а нарушения сна — у каждого третьего (30,0%,  $p < 0,05$ ). Перечисленные жалобы сопровождались повышением показателей хронического метаболического воспаления и снижением функциональной адаптации, при этом среднее суточное число шагов имело независимую обратную связь с уровнем вЧСРБ при контроле SDS ИМТ ( $\beta = -0,369$ ;  $p = 0,007$ ). Полученные данные подтверждают патогенетическую сопряжённость клинических проявлений ожирения у детей с хроническим низкоинтенсивным метаболическим воспалением.

3. Установлены взаимосвязи между структурой кишечной микробиоты, продукцией короткоцепочечных жирных кислот, воспалительным ответом и уровнем ГПП-1. Перестройка микробных сообществ сопровождалась снижением масляной кислоты (бутирата), секреции ГПП-1, при разнонаправленном изменении ЛПС. Выявлены два микробиота-ассоциированных механизма формирующих различия воспалительных профилей при ожирении у детей: первый – связанный с дефицитом масляной кислоты и второй – ЛПС-опосредованный.

4. Интегральная оценка хронического метаболического воспаления включает сочетание клинических, адипокиновых, метаболических и микробиомных механизмов. Ведущими предикторами интегрального воспалительного индекса являлись: МПК( $VO_2max$ ), уровень ГПП-1, численности *Faecalibacterium prausnitzii*, среднее число шагов ребенка и стандартизированный показатель утомляемости.

5. Выделены три фенотипа ожирения с достоверными различиями по интегральному индексу воспаления ( $\chi^2=12,67$ ;  $p=0,002$ ): микробиом-ассоциированный, поведенчески-опосредованный и адипозо-доминантный, что подтверждает единую патогенетическую основу их кластеризации.

6. Применение разработанного способа нормализации показателей метаболического воспаления при ожирении у детей 6–9 лет с применением специализированного пищевого продукта в составе комплексной программы персонализированного сопровождения приводило к снижению выраженности метаболического воспаления и демонстрировало фенотип-зависимый характер противовоспалительного ответа, наиболее выраженный у детей с микробиом-ассоциированным фенотипом ожирения.

7. Назначение агониста рецепторов ГПП-1 (лираглутидом) у подростков с ожирением в сочетании с модификацией образа жизни способствовало снижению SDS ИМТ и уменьшению метаболического воспаления при сохранении безжировой и мышечной массы.

8. Разработанный способ прогнозирования динамики SDS ИМТ, основанный на определении исходного уровня С-реактивного белка, позволяет прогнозировать эффективность терапии лираглутидом и использовать показатели воспалительного статуса для персонализации лечения подростков с ожирением.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании результатов эпидемиологического исследования рекомендуется организовать регулярный мониторинг питания и физического развития детей с использованием стандартизованных методик и унифицированного протокола, что позволит объективно оценивать распространенность избыточной массы тела и ожирения в детской популяции и отслеживать ее динамику во времени.

2. Результаты эпидемиологического исследования доказывают необходимость усиления профилактических мероприятий в младшем школьном возрасте, особенно среди мальчиков, у которых частота ожирения достоверно выше ( $p < 0,001$ ). Целесообразно дополнять стандартные профосмотры семейно-ориентированными программами коррекции питания и образа жизни.

3. Дети, рожденные от матерей с ожирением или избыточной массой тела, а также крупные для гестационного возраста, должны рассматриваться как группа высокого риска развития ожирения и требуют диспансерного наблюдения с раннего возраста. Для таких семей рекомендуется формирование профилактических программ, включающих консультирование по питанию и образу жизни.

4. При обследовании детей с ожирением рекомендуется включать в программу лабораторной диагностики определение уровня СРБ как маркера системного воспаления, а также оценку кишечной микробиоты с использованием методов ПЦР-диагностики.

5. При ведении детей с ожирением целесообразно учитывать их фенотипическую принадлежность (микробиом-ассоциированный, поведенчески-опосредованный или адипозо-доминантный фенотип), поскольку именно фенотип определяет характер метаболического воспаления и эффективность терапевтических вмешательств.

6. Нутритивная коррекция может использоваться как компонент комплексной программы ведения детей с ожирением, в первую очередь у пациентов с микробиом-ассоциированным фенотипом, для снижения выраженности метаболического воспаления и нормализации локальных и системных показателей воспалительного ответа.

7. Цифровой мониторинг физической активности и параметров сердечно-сосудистой адаптации рекомендуется применять в клинической практике для объективной оценки приверженности, переносимости и безопасности программ снижения массы тела.

8. У подростков с ожирением исходный уровень С-реактивного белка может рассматриваться как прогностический маркер риска недостаточной эффективности изолированной модификации образа жизни. Оценка концентрации СРБ до начала лечения позволяет прогнозировать ожидаемую динамику SDS ИМТ в ходе 24-недельного наблюдения с использованием регрессионной модели, основанной на индивидуальном значении данного показателя. При прогнозируемо низкой ожидаемой динамике SDS ИМТ, рассчитанной с учетом исходной концентрации СРБ, целесообразно обсуждать возможность более раннего назначения фармакотерапии агонистами рецепторов ГПП-1 у подростков в рамках действующих клинических рекомендаций.

9. С учетом фенотипа ожирения у детей и выраженности хронического метаболического воспаления целесообразно проводить маршрутизацию пациентов на уровне первичного звена здравоохранения. Координирующая роль при этом должна принадлежать врачу-педиатру, осуществляющему диспансерное наблюдение с оценкой физического развития и нутритивного статуса, жалоб, уровня физической активности и доступных маркеров воспаления. В зависимости от фенотипа ожирения и степени выраженности воспалительного ответа рекомендуется дифференцированное привлечение специалистов соответствующего профиля: гастроэнтеролога и диетолога — при микробиом-ассоциированном варианте ожирения; специалистов по

лечебной физкультуре и медицинской реабилитации — при снижении функциональной адаптации и ограниченной переносимости физической нагрузки.

10. Решение вопроса о назначении аналога ГПП–1 с детским эндокринологом с 12 лет при наличии признаков выраженного метаболического воспаления. Такая организация маршрутизации обеспечивает обоснованное распределение ресурсов и реализацию персонализированной стратегии ведения ребенка в рамках междисциплинарного взаимодействия.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1  
ГЭ/г – геном-эквиваленты на грамм  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИМТ – индекс массы тела  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
КГВ – крупные для гестационного возраста  
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты  
КОЕ/г – колониеобразующие единицы на грамм  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПС – липополисахарид  
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс  
МГВ – малые для гестационного возраста  
МЗО – метаболически здоровое ожирение  
МНЗО – метаболически нездоровое ожирение  
МПК – максимальное потребление кислорода  
НГВ – нормальные для гестационного возраста  
НГН – нарушение гликемии натощак  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
СД – сахарный диабет  
СПВ – скорость пульсовой волны  
СПВ-П – скорость пульсовой волны по плечевой артерии  
СРБ – С-реактивный белок  
ТГ – триглицериды

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЯФ-кВ – ядерный фактор кВ

ANOVA – однофакторный дисперсионный анализ

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста А

SDS – стандартное отклонение (z-оценка)

SDS ИМТ – стандартное отклонение индекса массы тела

PedsQL – шкала качества жизни детей и подростков (Pediatric Quality of Life Inventory)

VO<sub>2</sub> - потребление кислорода (объём кислорода, потребляемого организмом в единицу времени).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипомиокины у детей с конституционально-экзогенным ожирением / Ю. В. Бурмицкая, О. В. Васюкова, П. Л. Огороков [и др.] – DOI 10.14341/probl13250 // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69, № 4. – С. 87-95.
2. Анализ данных обследования 7-летних детей Москвы по программе исследования ВОЗ (COSI): антропометрия и показатели образа жизни / В. К. Федяева, А. Л. Калинин, Т. Т. Князева [и др.] – DOI 10.14341/omet13192// Ожирение и метаболизм. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 12-18..
3. Ануфриева Е. В. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области / Е. В. Ануфриева, Л. Ю. Неупокоева, О. П. Ковтун – DOI 10.15690/rpj.v1i2.2087 // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 5-9.
4. Артымук Н. В. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы / Н. В. Артымук, О. А. Тачкова, С. Н. Шурыгин – DOI 10.31550/1727-2378-2018-154-10-22-26 // Доктор.Ру. – 2018. – № 10(154). – С. 22-26.
5. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С.Г. Руднев, Н.П. Соболева, С.А. Стерликов, Д.В. Николаев, О.А. Старунова, С.П. Черных, Т.А. Ерюкова, В.А. Колесников, О.А. Мельниченко, Е.Г. Пономарёва. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 493 с. – ISBN 5-94116-018-6.
6. Оценка факторов риска развития избыточной массы тела у детей школьного возраста / О. Г. Богданова, Н. В. Ефимова, И. В. Мыльникова, И. Ю. Гармаева – DOI 10.32687/0869-866X-2023-31-4-594-599 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 594-599.
7. Васюкова О. В. Адипокины при ожирении у детей и подростков / О. В. Васюкова, А. В. Косыгина, П. Л. Огороков // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 4-2. – С. 9-10.

8. Васюкова О. В. Современные стратегии лечения ожирения у детей / О. В. Васюкова, П. Л. Огороков, О. Б. Безлепкина – DOI 10.14341/probl13208 // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 131-136.
9. Влияние избыточной массы тела и ожирения на спирометрические, гематологические показатели, уровень общего иммуноглобулина Е и интерлейкина-6 в сыворотке крови у детей и подростков с бронхиальной астмой / Р. Н. Храмова, Т. И. Елисеева, Д. Ю. Овсянников [и др.] – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-5-64-71 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 5. – С. 64-71.
10. Динамика первичной заболеваемости (2005-2022 гг.) и медико-социальные проблемы подростков 15-17 лет / В. Р. Кучма, И. К. Рапопорт, В. В. Чубаровский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 7. – С. 761-768. – DOI 10.47470/0016-9900-2024-103-7-761-768.
11. Динамика основного обмена у детей с ожирением при длительном наблюдении / Е. В. Павловская, Н. А. Агеева, И. А. Матинян [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2020-3-91-98 // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 91-98.
12. Избыточная масса тела и ожирение у школьников Пермского края / А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская, М. Л. Отавина [и др.] – DOI 10.32521/2074-8132.2022.4.062-070 // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2022. – № 4. – С. 62-70.
13. Изучение эффективности гипокалорийной диеты с модифицированным макронутриентным составом при ожирении у подростков / Е. В. Павловская, М. Э. Багаева, А. И. Зубович [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2024-6-5-15 // Вопросы детской диетологии. – 2024. – Т. 22, № 6. – С. 5-15.
14. К вопросу о нитрозативном стрессе у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением / А. С. Лесная, Н. В. Семенова, М. А. Даренская [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2023-6-85-90 // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 6. – С. 85-90.

15. Киосов А. Ф. Клинические особенности детей после кесарева сечения / А. Ф. Киосов – DOI 10.51793/OS.2024.27.8.005 // Лечащий врач. – 2024. – Т. 27, № 8. – С. 36-41.

16. Киреева Т. И. Детско-родительские отношения в семьях подростков, страдающих ожирением. – DOI 10.23670/IRJ.2022.122.32 // Международный научно-исследовательский журнал (МНИЖ). – 2022. – № 8(122).

17. Коморбидные состояния при ожирении у детей и подростков и современные технологии их диагностики / Ю. Г. Самойлова, М. А. Коваренко, О. А. Олейник [и др.] – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-6-105-112 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 105-112.

18. Комплексный подход к профилактике и лечению детского ожирения / А. П. Фисенко, С. Г. Макарова, Т. А. Дубовицкая [и др.] – DOI 10.46563/1560-9561-2025-28-1-67-73 // Российский педиатрический журнал. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 67-73.

19. Корнева Ю. С. Грудное вскармливание: первая ступень на пути к формированию сбалансированного состава кишечной микробиоты как один из способов профилактики некоторых социально значимых заболеваний / Ю. С. Корнева, М. Б. Борисенко – DOI 10.29234/2308-9113-2023-11-2-66-76 // Медицина. – 2023. – Т. 11, № 2(42). – С. 66-76.

20. Корниенко Е. А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков / Е. А. Корниенко – DOI 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100 // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 92-100.

21. Королева А. Е. Особенности цитокинового и адипокинового статусов и их взаимосвязь у детей с аллергическим ринитом в зависимости от компонентного состава тела / А. Е. Королева, В. В. Бекезин, Р. Я. Мешкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 211.

22. Курдюкова Т. И. Изменения микробиоты орофарингеальной зоны и кишечника у детей с рекуррентными респираторными инфекциями / Т. И.

Курдюкова, О. Н. Красноручкая // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 269-270.

23. Ларионова М. А. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике / М. А. Ларионова, Т. В. Коваленко – DOI 10.14341/omet9612 // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 47-54.

24. Левченко О. В. Влияние социально-экономических факторов на заболеваемость детей и подростков социально значимыми и основными классами болезней / О. В. Левченко, А. Н. Герасимов, В. Р. Кучма – DOI 10.35627/2219-5238/2018-305-8-21-25 // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2018. – № 8(305). – С. 21-25.

25. Место окислительного стресса и инсулинорезистентности в развитии жирового гепатоза у детей подросткового возраста с ожирением / В. В. Бекезин, Н. Н. Короткая, Е. Г. Демина, И. Н. Цветная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № S4. – С. 346.

26. Микробиота и метаболическое программирование ожирения у детей / Ю. Г. Самойлова, О. А. Олейник, Е. В. Саган [и др.] – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-1-209-216 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 209-216.

27. Миокиновый профиль у подростков с ожирением при аэробных физических нагрузках / Ю. В. Касьянова, О. В. Васюкова, П. Л. Окороков [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 102-110. – DOI 10.14341/probl13138.

28. Муравьев А. А. Ожирение и бронхиальная астма у детей / А. А. Муравьев, В. В. Бекезин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 184-191. – DOI 10.37903/vsgma.2023.2.25.

29. Налетов А. В. Микробиотический кишечный дисбаланс у детей с неалкогольной жировой болезнью печени / А. В. Налетов, В. В. Пушкарук –

DOI 10.24412/2686-7338-2023-4-64-68 // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2023. – № 4(95). – С. 64-68.

30. Налетов А. В. Состояние кишечной микробиоты у детей с ожирением / А. В. Налетов, В. В. Пушкарук // *Children's Medicine of the North-West*. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 70-74.

31. Нетребенко О. К. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы / О. К. Нетребенко, С. Е. Украинцев, И. Ю. Мельникова – DOI 10.15690/vsp.v16i5.1804 // *Вопросы современной педиатрии*. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 399-405.

32. Клинические рекомендации. Ожирение у детей: год утверждения (частота пересмотра) 2024 / разработчик Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. – Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/229\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/229_3) (дата обращения: 19.08.2025).

33. Огороков П. Л. Особенности секреции интерлейкина-6 и скорость окисления жиров у детей с конституциональноэкзогенным ожирением с различным уровнем физической активности / П. Л. Огороков, О. В. Васюкова, Ю. В. Бурмицкая – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-6-91-99 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2024. – Т. 103, № 6. – С. 91-99.

34. Огороков П. Л. Распространенность "саркопенического ожирения" у детей с конституционально-экзогенным ожирением / П. Л. Огороков, О. В. Васюкова, О. Б. Безлепкина – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-5-43-49 // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2022. – Т. 101, № 5. – С. 43-49.

35. Огороков П. Л. Сравнение точности оценки основного обмена при использовании биоимпедансных анализаторов состава тела и метода непрямой респираторной калориметрий у детей с конституционально-экзогенным ожирением / П. Л. Огороков, О. В. Васюкова, О. Б. Безлепкина – DOI

10.14341/omet12823. – EDN XJVPRS. // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 142-147.

36. Огороков П. Л. Скорость основного обмена в покое и факторы его вариабельности у подростков с простым ожирением / П. Л. Огороков, О. В. Васюкова, Т. Ю. Ширяева – DOI 10.20953/1727-5784-2019-3-5-9 // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 5-9.

37. Особенности метаболической активности кишечной микробиоты у детей с ожирением / Н. В. Болотова, К. А. Чередникова, Н. Ю. Филина [и др.] – DOI 10.31146/1682-8658-esg-221-1-13-20 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 1(221). – С. 13-20.

38. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса мальчиков-подростков с ожирением / Н. В. Болотова, Н. Ю. Райгородская, А. П. Аверьянов [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2020-2-15-22 // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 15-22.

39. Особенности метаболической активности микробиоты кишечника у детей с атопическим дерматитом / Г. В. Федотова, И. В. Вахлова, Л. Г. Боронина, Ю. Н. Ибрагимова // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 317.

40. Особенности микробиома толстой кишки у пациентов с ожирением при его различных фенотипах (оригинальная статья) / А. М. Гапонов, Н. И. Волкова, Л. А. Ганенко [и др.] – DOI 10.36233/0372-9311-66 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 2. – С. 144-155.

41. Особенности состава кишечной микробиоты у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия метаболических осложнений / О. В. Скворцова, Н. Б. Мигачева, А. В. Лямин [и др.] – DOI 10.21518/ms2024-371 // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 19. – С. 245-253.

42. Оценка факторов риска избыточной массы тела и ожирения у детей школьного возраста для разработки действенных программ профилактики / И. И. Новикова, С. П. Романенко, М. А. Лобкис [и др.] – DOI

10.15293/2658-6762.2203.07 // Science for Education Today. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 132-148.

43. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования / Л. С. Намазова-Баранова, К. А. Елецкая, Е. В. Кайтукова, С. Г. Макарова – DOI 10.15690/pf.v15i4.1948 // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 333-342.

44. Павловская Е. В. Диетическая коррекция ожирения у детей и подростков / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова – DOI 10.56871/CmN-W.2024.41.88.003 // Children's Medicine of the North-West. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 31-44.

45. Патологические особенности гормональной активности жировой ткани при ожирении у детей / Т. В. Чубаров, И. В. Гребенникова, О. А. Жданова [и др.] – DOI 10.24412/1609-2163-2023-3-82-86 // Вестник новых медицинских технологий. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 82-86.

46. Показатели окислительного стресса и факторы воспаления у подростков с экзогенно-конституциональным ожирением / М. А. Даренская, Н. А. Юзвак, Л. В. Рычкова [и др.] – DOI 10.51620/0869-2084-2024-69-12-641-649 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т. 69, № 12. – С. 641-649.

47. Профилактика ожирения у детей / Э. А. Абашидзе, Е. В. Антонова, М. А. Басаргина [и др.]. – 2-е издание, дополненное. – Череповец: ИП Мочалов С.В., 2025. – 184 с. – ISBN 978-5-605-33068-4.

48. Пряничникова Н. И. Результаты исследования антропометрических показателей детей школьного возраста и родителей / Н. И. Пряничникова, Т. В. Мажаева – DOI 10.35627/2219-5238/2020-330-9-26-31 // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2020. – № 9(330). – С. 26-31.

49. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей / А. Н. Мартинчик, К. Э. Лайкам, Н. А. Козырева [и др.] – DOI 10.33029/0042-8833-2022-91-3-64-72 // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91, № 3(541). – С. 64-72.

50. Роль микробиоты кишечника и отдельных продуктов их метаболизма в развитии ожирения у детей / О. В. Скворцова, Н. Б. Мигачева, Т. И. Каганова [и др.] – DOI 10.20969/VSKM.2024.17(3).81-87 // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, № 3. – С. 81-87.

51. Роль питания в лечении неалкогольной жировой болезни печени у детей / Е. В. Павловская, А. М. Лебедева, М. Э. Багаева [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2024-4-27-36 // Вопросы детской диетологии. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 27-36.

52. Рычкова Л. В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия / Л. В. Рычкова, Ж. Г. Аюрова, А. В. Погодина – DOI 10.14341/omet9532. // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 42-48.

53. Саркопеническое ожирение у детей: клиническое значение, подходы к диагностике и терапии / Е. В. Павловская, М. Э. Багаева, А. И. Зубович [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2023-5-63-70 // Вопросы детской диетологии. – 2023. – Т. 21, № 5. – С. 63-70.

54. Семья школа и общество: интегрированный подход к борьбе с ожирением среди детей / Л. И. Хамхоева, А. А. Витько, А. Д. Зайцев [и др.] – DOI 10.21638/spbu11.2024.307 // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 278-295.

55. Скворцова О. В. Биомаркеры хронического воспаления у детей с ожирением и их связь с осложнениями болезни / О. В. Скворцова, Н. Б. Мигачева, Е. Г. Михайлова – DOI 10.46563/1560-9561-2025-28-1-47-53 // Российский педиатрический журнал. – 2025. – Т. 28, № 1. – С. 47-53.

56. Скворцова О. В. Клинико-метаболическая характеристика детей с разными фенотипами ожирения / О. В. Скворцова, Н. Б. Мигачева, Е. Г. Михайлова – DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-13-16-22 // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 13. – С. 16-22.

57. Распространенность избытка массы тела и ожирения у детей школьного возраста в городе Самаре / О. В. Скворцова, Н. Б. Мигачева, Е. Г.

Михайлова, Д. А. Ракчеева // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 286.

58. Смирнова О. В. Роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков / О. В. Смирнова, И. Э. Каспарова– DOI 10.21518/ms2022-061 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 12. – С. 254-262.

59. Современные подходы к диетотерапии ожирения у детей / Е. В. Павловская, А. Г. Сурков, Н. М. Шилина [и др.] – DOI 10.20953/1727-5784-2016-1-41-46// Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 41-46.

60. Современный взгляд на роль микробиоты кишечника в развитии метаболических нарушений / Н. В. Болотова, К. А. Чередникова, Н. Ю. Филина [и др.] – DOI 10.24110/0031-403X-2023-102-4-140-146 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 4. – С. 140-146.

61. Соколова Н. С. Взаимосвязь физического развития с формированием микробиоты кишечника у детей грудного возраста / Н. С. Соколова, Т. А. Мартынова, Т. В. Бородулина // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 290.

62. Состояние кишечной микробиоты у подростков с ожирением и нормальной массой тела / Е. С. Клименко, Н. Л. Белькова, Н. Е. Смурова [и др.] – DOI 10.51620/0869-2084-2025-70-7-496-504 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – Т. 70, № 7. – С. 496-504.

63. Сургутская А. Ю. Особенности взаимоотношений в семье ребёнка младшего школьного возраста с ожирением / А. Ю. Сургутская, С. А. Сметанина, А. Е. Уфимцева – DOI 10.36361/18148999\_2024\_25\_2\_48// Медицинская наука и образование Урала. – 2024. – Т. 25, № 2(118). – С. 48-53.

64. Трефилов Р. Н. Влияние избыточной прибавки массы тела у детей первого года жизни на риск формирования ожирения у школьников / Р. Н. Трефилов, Л. В. Софронова, Р. М. Ахмедова – DOI 10.20953/1817-7646-2017-5-7-11// Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 7-11.

65. Ушакова С. А. Маркеры дисфункции эндотелия у детей с избыточной массой тела и повышенным артериальным давлением / С. А. Ушакова // Университетская медицина Урала. – 2020. – Т. 6, № 4(23). – С. 31-33.

66. Функциональная активность микробиоты кишечника, жировой ткани и инкретинов при ожирении в детском возрасте / Ю. Г. Самойлова, Е. В. Саган, О. А. Олейник [и др.] – DOI 10.29296/25877305-2022-08-08 // Врач. – 2022. – Т. 33, № 8. – С. 41-45. .

67. Хроническое воспаление и ожирение: патогенетические и клинические аспекты (ОБЗОР) / С. С. Капанина, Е. А. Оленина, Е. А. Журавлева [и др.] – DOI 10.37903/SMA.2025.2.16. // Смоленский медицинский альманах. – 2025. – № 2. – С. 60-63.

68. Эпидемиология ожирения у детей Воронежской области / Т. В. Чубаров, О. А. Жданова, О. Г. Шаршова, М. В. Патрицкая – DOI 10.14341/Cong23-26.05.23-35 // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 23–26 мая 2023 года. – Москва: Б. и., 2023. – С. 35.

69. Этнические особенности ожирения у подростков: эндогенная интоксикация, активность ферментов-антиоксидантов, окислительное повреждение белков и ДНК / М. А. Даренская, Н. А. Юзвак, Л. В. Рычкова [и др.] – DOI 10.33029/0042-8833-2025-94-3-59-68 // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 3(559). – С. 59-68.

70. Ячейкина Н. А. Оценка эффективности программы мониторинга фактического питания и физической активности у детей с бронхиальной астмой и ожирением / Н. А. Ячейкина, И. Л. Алимова – DOI 10.37903/vsgma.2022.1.8 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 55-60.

71. A Digital Health Behavior Intervention to Prevent Childhood Obesity: The Greenlight Plus Randomized Clinical Trial / W. J. Heerman, R. L. Rothman, L.

M.Sanders, J. S.Schildcrout [et al.]. – DOI10.1001/jama.2024.22362 // JAMA. – 2024. – Vol. 24, iss.332. – C. 2068.

72. A growth curve model to estimate longitudinal effects of parental BMI on Indonesian children's growth patterns/ Samodra Y. L., Chuang Y.-C. [et al.]. – DOI10.1017/S204017442400028X – Text: electronic // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. – 2024. – Vol.15 – C. e20. – URL: <https://doi.org/10.1017/s204017442400028x>. – Published: 26.09.2024

73. 73. A Multidisciplinary Intervention in Childhood Obesity Acutely Improves Insulin Resistance and Inflammatory Markers Independent From Body Composition/ E. Mayerhofer, F. Ratzinger, N. E. Kienreich, A. Stiel [et al.]. – DOI10.3389/fped.2020.00052. – Text: electronic// Frontiers in Pediatrics. – 2020. – Vol.8. – C. 52.

74. A Multivariate Analysis of “Metabolic Phenotype” Patterns in Children and Adolescents with Obesity for the Early Stratification of Patients at Risk of Metabolic Syndrome / V. Calcaterra, G. Biganzoli, S.Ferraro, [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11071856 // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 7, iss.11. – C. 1856.

75. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity / A. S. Kelly, P. Auerbach, Barrientos-M. Perez. [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1916038 // New England Journal of Medicine. –2020. – Vol. 22, iss.382. – C. 2117–2128.

76. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications / K.Zorena, O. Jachimowicz-Duda, D.Ślęzak, [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21103570 // International Journal of Molecular Sciences. 2020. – Vol. 21, iss.10) – 3570.

77. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose / Ren, Y., Zhao, H., Yin, C., Lan, X. [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.873699 – Text: // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13 - <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873699>. Published: 17.07.2022

78. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity / H. E.Kunz, C. R. Hart, K. J. Gries, [et al.] – DOI 10.1152/ajpendo.00070.2021. // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Vol. 1, iss.321. – Pp. E105–E121.

79. Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk / Tumminia, A., Vinciguerra, F., Parisi, M., [et al.]. – DOI 10.3390/ijms20122863 // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 12, iss.20. – Pp. 2863.

80. Ahmed Y. E. Impact of Increasing Levels of Obesity on Functional Capacity and Cardiorespiratory Fitness in Children / Y. E. Ahmed, J. Wadowski, S. Dhuper. – DOI 10.1123/pes.2022-0070// Pediatric Exercise Science. – 2025. – Pp. 1–11.

81. Alteration of the gut microbiota associated with childhood obesity by 16S rRNA gene sequencing / X. Chen, H. Sun, F. Jiang, [et al.]. – DOI 10.7717/peerj.8317. – Text: electronic // PeerJ. – 2020. – Vol.8. – Pp. e8317. – URL: <https://doi.org/10.7717/peerj.8317> – Published: 14.01.2020

82. Alterations of gut bacteria Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in late post-transplant period after liver transplantation / A. Kukov, M. Peruhova, A.Syarov [et al.]. – DOI 10.53986/ibjm.2022.0010 // Iberoamerican Journal of Medicine. – 2022. – Pp. 45–51.

83. Assessing Patterns in Childhood Obesity Patient Education: A Quality of Online Health Information and Google Trends Analysis / P. A. Brody, M. Mehra, M. Horinek, [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2023.0015 // Childhood Obesity. – 2024. – Vol. 4, iss.20. – Pp. 289–299.

84. Li S. [et al.]. Association between gut microbiota and short-chain fatty acids in children with obesity / S. Li, X.Ma, H.Mei [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-84207-4 // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 1, iss.15. – Pp. 483.

85. Association between paternal physique and obesity in children at the age of 3 years: the Japan Environment and Children's Study / Y. Inoue, M.

Yokoyama, S. Inoue [et al.]. – DOI 10.1017/S2040174424000473 // Journal of Developmental Origins of Health and Disease. – 2025. – Vol.16. – Pp. e17.

86. Association between systemic immune-inflammation index and central obesity in pediatric populations: a cross-sectional and cohort study / Q. Zhang, B. Kong, Z. Zhou [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2025.1546612 // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol.16. – Pp. 1546612.

87. Association of Human Intestinal Microbiota with Lifestyle Activity, Adiposity, and Metabolic Profiles in Thai Children with Obesity / C. Visuthranukul, S.Sriswasdi, S. Tepasamorndech, [et al.]. – DOI 10.1155/2022/3029582. – Text: electronic // Journal of Journal of Nutrition and Metabolism. – 2022 –Pp.1–14. – URL: <https://doi.org/10.1155/2022/3029582>. – Published: 20.05.2020

88. Associations between cardiorespiratory fitness and cardiometabolic risk factors in children and adolescents with obesity / L. Johansson, R. R. Putri, P. Danielsson, [et al.]. . – DOI 10.1038/s41598-023-34374-7 // Scientific Reports. 2023. – Vol. 1, iss.13. – Pp. 7289.

89. Bayesian network modelling to identify on-ramps to childhood obesity / W. Zhu, R. Marchant, R. W.Morris [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-023-02789-8 // BMC Medicine. – 2023. – Vol. 1, iss.21. – Pp. 105.

90. Bliss E. S. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity / E. S. Bliss, E. Whiteside. – DOI 10.3389/fphys.2018.00900 // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – Pp. 900.

91. Body mass index trajectories and adiposity rebound during the first 6 years in Korean children: Based on the National Health Information Database, 2008–2015 / I. T. Hwang, Y.-S. Ju, H. J. Lee [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0232810// PLOS ONE. – 2020. – Vol. 10, iss.15. – Pp. e0232810.

92. Brandão I. Metabolically Healthy Obesity—Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors / I. Brandão, M. J. Martins, R. Monteiro. – DOI 10.3390/metabo10020048 // Metabolites. – 2020. – Vol. 2, iss.10. – Pp. 48.

93. Caprio S. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation / S. Caprio, R. Perry, R. Kursawe. – DOI 10.1053/j.gastro.2016.12.051 // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 7, iss.152. – Pp. 1638–1646.
94. Cardiometabolic Risk Factors and Health-Related Quality of Life in Adolescents with Obesity / A. Pogodina, L. Rychkova, O. Kravtsova, [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2016.0330 // *Childhood Obesity* – 2017. – Vol. 6, iss.13. – Pp. 499–506.
95. Cardiometabolic risk profile among children with migrant parents and role of parental education: the IDEFICS/I.Family cohort / A. Lindblad, F. Samkange-Zeeb, De S. Henauw [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-023-01359-5 // *International Journal of Obesity*. – 2023. – Vol. 11, iss.47. – Pp. 1074–1080.
96. Cardiorespiratory fitness in children with overweight/obesity: Insights into the molecular mechanisms / A. Florido, S. Altmäe, F. J. Esteban [et al.]. – DOI 10.1111/sms.14028 // *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. – 2021. – Vol. 11, iss.31. – Pp. 2083–2091.
97. Cardiorespiratory Fitness Predicted by Fibrinogen and Leptin Concentrations in Children with Obesity and Risk for Diabetes: A Cross-Sectional Study and a ROC Curve Analysis / K. Tsiroukidou, E. Hatziagorou, M. G. Grammatikopoulou [et al.]. – DOI 10.3390/nu13020674 // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 2, iss.13. – Pp. 674.
98. Thompson D. Chatbots as extenders of pediatric obesity intervention: an invited commentary on “Feasibility of Pediatric Obesity & Pre-Diabetes Treatment Support through Tess, the AI Behavioral Coaching Chatbot” / D. Thompson, T. Baranowski. – DOI 10.1093/tbm/ibz065 // *Translational Behavioral Medicine*. – 2019. – Vol. 3, iss.9. – Pp. 448–450.
99. Childhood Obesity and Cancer Risk in Adulthood / P. Weihe, J. Spielmann, H. Kielstein [et al.]. – DOI 10.1007/s13679-020-00387-w // *Current Obesity Reports*. – 2020. – Vol. 3, iss.9. – Pp. 204–212.

100. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review / C. M. D. S. P. Indiani, K. F. Rizzardi, P. M. Castelo [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2018.0040 // *Childhood Obesity*. – 2018. – Vol. 8, iss.14. – Pp. 501–509.

101. Circulating microRNAs 34a, 122, and 192 are linked to obesity-associated inflammation and metabolic disease in pediatric patients / J. Lischka, A. Schanzer, A. Hojreh [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-021-00842-1 // *International Journal of Obesity*. – 2021. – Vol. 8, iss.45. – Pp. 1763–1772.

102. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence / W. Kiess, A. Galler, A. Reich [et al.]. – DOI 10.1046/j.1467-789x.2001.00017.x // *Obesity Reviews*. – 2001. – Vol. 1, iss.2. – Pp. 29–36.

103. Cole T. J. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole. – DOI 10.1136/bmj.320.7244.1240 // *BMJ*. 2000. – Vol. 7244, iss.320. – Pp. 1240–1240.

104. Colmenarejo G. Machine Learning Models to Predict Childhood and Adolescent Obesity: A Review / G. Colmenarejo. – DOI 10.3390/nu12082466 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 8, iss.12. – Pp. 2466.

105. Comparative Study of the Effects of Lactoferrin versus Oral Iron Therapy in Obese Children and Adolescents with Iron Deficiency Anemia / M. M. Atia, R. M. Gama, M. A. Saad [et al.]. – DOI 10.9734/jammr/2021/v33i2131138 // *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. – 2021. – Pp. 104–114.

106. Complexity and Stigma of Pediatric Obesity / A. M. Haqq, M. Kebbe, Q. Tan [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2021.0003// *Childhood Obesity*. – 2021. – Vol. 4, iss.17. – Pp. 229–240.

107. Computerized decision support and machine learning applications for the prevention and treatment of childhood obesity: A systematic review of the literature / A. Triantafyllidis, E. Polychronidou, A. Alexiadis [et al.]. – DOI 10.1016/j.artmed.2020.101844. – Text: electronic // *Artificial Intelligence in Medicine*. – 2020. – iss.104. – Pp. 101844. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101844>. – Published: 19.03.202-0

108. C-Reactive Protein as a Marker of Inflammation in Children and Adolescents with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.-A. Podeanu, A. Turcu-Stiolica, M. S. Subțirelu [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines11112961 // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, iss.11. – Pp. 2961.

109. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases / Y. Zeng, Y. Wu, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1128/mbio.02032-23. – Text: electronic // *mBio*. – 2024. – Vol. 1, iss.15. – Pp. e02032-23. – URL: <https://doi.org/10.1128/mbio.02032-23> – Published: 06.12.2023

110. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism / J. Shi, J. Fan, Q. Su [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2019.00703 // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – Pp. 703.

111. Da Silva C. – Pp. Overweight and Obesity in Children Are Associated with an Abundance of Firmicutes and Reduction of Bifidobacterium in Their Gastrointestinal Microbiota / C. Da Silva, M. A. Monteil, E. M. Davis. – DOI 10.1089/chi.2019.0280 // *Childhood Obesity*. – 2020. – Vol. 3, iss.16. – Pp. 204–210.

112. Dabas A. Prevention and Management of Childhood Obesity / A. Dabas, A. Seth. – DOI 10.1007/s12098-018-2636-x// *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 7, iss.85. – Pp. 546–553.

113. Darling K. E. Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Effectiveness of Mobile Health Technologies in Using Self-Monitoring for Pediatric Weight Management / K. E. Darling, A. F. Sato. – DOI 10.1089/chi.2017.0038 // *Childhood Obesity*. – 2017. – Vol. 5, iss.13. – Pp. 347–355.

114. Deciphering endocrine function of adipose tissue and its significant influences in obesity-related diseases caused by its dysfunction / F. Duan, J. Wu, J. Chang [et al.]. – DOI 10.1016/j.diff.2024.100832. – Text: electronic // *Differentiation*. 2025. – Vol. 141. – Pp. 100832. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100832>. – Published: 17.12.2024

115. Denisona D. Trends in physical activity and overweight among adolescents and their parents in Russian population / D. Denisona, L. Scherbakova, I. Berezovikova // *European Journal of Public Health*. – 2019. – Vol. Supplement 4, iss.29. – Pp. ckz186.191.

116. Denisova, D. Thirty year trends in cardiovascular risk factors prevalence among Siberian adolescents (1989-2019) / D. Denisova – DOI 10.1093/eurpub/ckaa166.890// *European Journal of Public Health*. – 2020. – Vol. 30, iss. S5. – P. 166890.

117. Depletion of Blautia Species in the Microbiota of Obese Children Relates to Intestinal Inflammation and Metabolic Phenotype Worsening / A. Benítez-Páez, E. M.Gómez Del Pugar, I. López-Almela, [et al.]. – DOI 10.1128/mSystems.00857-19 // *mSystems*. – 2020. – Vol. 2, iss.5. – Pp. e00857-19.

118. Dietary and Physical Activity Patterns in French Children Are Related to Overweight and Socioeconomic Status / S. Lioret, M. Touvier, L. Lafay [et al.]. – DOI 10.1093/jn/138.1.101 // *The Journal of Nutrition*. 2008. – Vol. 1, iss.138. – Pp. 101–107.

119. Dietary fiber for the prevention of childhood obesity: a focus on the involvement of the gut microbiota / Z.Yang, M. Yang, E. – Pp. Deehan, C. Cai [et al.]. – DOI 10.1080/19490976.2024.2387796. – Text: electronic // *Gut Microbes*. – 2024. – Vol. 1, iss.16. – Pp. 2387796. – URL: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2387796>. – Published: 20.08.2024

120. Differential Modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of Host Peripheral Lipid Metabolism and Histone Acetylation in Mouse Gut Organoids / S. Lukovac, C. Belzer, L. Pellis [et al.]. – DOI 10.1128/mBio.01438-14. – Text: electronic // *mBio*. – 2014. – Vol. 4, iss.5. – Pp. e01438-14. – <https://doi.org/10.1128/mbio.01438-14>. – Published: 12.08.2014

121. Dilworth L. Diabetes Mellitus and Its Metabolic Complications: The Role of Adipose Tissues / L. Dilworth, A. Facey, F. Omoruyi. – DOI 10.3390/ijms22147644. – Text: electronic // *International Journal of Molecular*

Sciences. – 2021. – Vol. 14, iss.22. – Pp. 7644. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7644>. – Published: 16.07.2021

122. Divergent roles for the gut intraepithelial lymphocyte GLP-1R in control of metabolism, microbiota, and T cell-induced inflammation / C. K. Wong, B. Yusta, J. A. Koehler, [et al.]. . – DOI 10.1016/j.cmet.2022.08.003// Cell Metabolism. – 2022. – Vol. 10, iss.34. – C. 1514-1531.e7.

123. Do parental risk factors for type 2 diabetes predict offspring risk of overweight and obesity? The Feel4Diabetes study / D.-I. Vitoratou, C. Mavrogianni, K. Karatzi [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2022.111900// Nutrition. – 2023. – Vol. 107. – C. 111900.

124. Dose-Dependent Effects of Short-Chain Fatty Acids on 3T3-L1 Adipocyte Adipokine Secretion and Metabolic Function / A. Alzubi, H. X. Glowacki, J. L. Burns [et al.] . – DOI 10.3390/nu17030571 // Nutrients. – 2025. – Vol. 3, iss.17. – Pp. 571.

125. Dounavi K. Mobile Health Applications in Weight Management: A Systematic Literature Review / K. Dounavi, O. Tsoumani. – DOI 10.1016/j.amepre.2018.12.005 // American Journal of Preventive Medicine. – 2019. – Vol. 6, iss.56. – Pp. 894–903.

126. Early Activation of Vascular Endothelial Cells and Platelets in Obese Children / G. Desideri, M. De Simone, L. Iughetti [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2004-1741 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 6, iss.90. – Pp. 3145–3152.

127. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomäki, M. Collado Carmen, S. Salminen, [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/87.3.534// The American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 3, iss.87. – Pp. 534–538.

128. Early Inflammatory Status Related to Pediatric Obesity / C. O. Mărginean, L. E. Meliș, D. V. Ghiga, [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2019.00241 // Frontiers in Pediatrics. – 2019. – Vol. 7. – Pp. 241.

129. Early Life Growth Predictors of Childhood Adiposity Trajectories and Future Risk for Obesity: Birth to Twenty Cohort / R. J. Munthali, J. Kagura, Z. Lombard, [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2016.0310 // *Childhood Obesity*. – 2017. – Vol. 5, iss.13. – Pp. 384–391.

130. Early Nutrition and Later Excess Adiposity during Childhood: A Narrative Review / I. Iglesia Altaba, E. Larqué, M. D.Mesa [et al.]. – DOI 10.1159/000520811 // *Hormone Research in Paediatrics*. – 2022. – Vol. 2, iss.95. – Pp. 112–119.

131. Editorial: Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents / C. Chiesa, L. Pacifico, B. Xi [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.613703 // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – Pp. 613703.

132. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: Systematic review and network meta-analysis / P. Karakasis, D. Patoulas, N.Fragakis [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2024.156113 // *Metabolism*. – 2025. – Vol.164. – Pp. 156113.

133. Effect of the GLUCAGON-LIKE peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes / H. J. Silver, D. Olson, D. Mayfield [et al.] – DOI 10.1111/dom.15113// *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2023. – Vol. 8, iss.25. – Pp. 2340–2350.

134. Effects of Lifestyle Modification Interventions to Prevent and Manage Child and Adolescent Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. A. Salam, Z. A. Padhani, J. K. Das [et al.]. – DOI 10.3390/nu12082208 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 8, iss.12. – Pp. 2208.

135. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis / F. Sirico, A. Bianco, G. D'Alicandro, [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2017.0269 // *Childhood Obesity*. – 2018. – Vol. 4, iss.14. – Pp. 207–217.

136. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight or obesity: a systematic review and Bayesian network meta-analysis/ L. Zhang, F. Wang, R. Wang [et al.]. – DOI 10.1080/10408398.2024.2409956// Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2024. – Pp. 1–15.

137. Effect of Lactoferrin Supplementation on Appetite And Weight Loss In Obese School Age Children / H. L. El Sayed, M. G. R. Abdelsayed, I. S. Emara [et al.]. – DOI 10.1093/qjmed/hcab113.029. – Text : electronic // QJM: An International Journal of Medicine. – 2021. – Vol. Supplement\_1, iss.114. – Pp. hcab113.029. – URL: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab113.029>. – Published: 01.10.2021

138. Enhancing gut microbiota and microbial function with inulin supplementation in children with obesity / C. Visuthranukul, S. Sriswasdi, S. Tapaamorndech [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-024-01590-8 // International Journal of Obesity. – 2024. – Vol. 12, iss.48. – Pp. 1696–1704.

139. Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion / L. J. Lebrun, K. Lenaerts, D. Kiers [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2017.10.008 // Cell Reports. – 2017. – Vol. 5, iss.21. – Pp. 1160–1168.

140. Epidemiological Impact of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese European Children and Adolescents: A Systematic Literature Review / F. Orsini, F. D'Ambrosio, A. Scardigno, [et al.]. – DOI 10.3390/nu15183895 // Nutrients. – 2023. – Vol. 18, iss.15. – Pp. 3895.

141. European Childhood Obesity Risk Evaluation, (iss.CORE) index based on perinatal factors and maternal sociodemographic characteristics: the Feel4Diabetes-study / C. Mavrogianni, G. Moschonis, E. Karaglani [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-021-04090-3 // European Journal of Pediatrics. – 2021. – Vol. 8, iss.180. – Pp. 2549–2561.

142. Evaluating the Validity of Current Mainstream Wearable Devices in Fitness Tracking Under Various Physical Activities: Comparative Study / J. Xie, D. Wen, L. Liang [et al.]. – DOI 10.2196/mhealth.9754. – Text : electronic // JMIR

mHealth and uHealth. 2018. Vol. 4, iss.6. – Pp. e94. – URL: <https://https://mhealth.jmir.org/2018/4/e94/>. – Published: 23.01.2018

143. Exercise Outcomes in Childhood Obesity-Related Inflammation and Oxidative Status / B. Estébanez, C.-J. Huang, M. Rivera-Viloria [et al.]. – DOI 10.3389/fnut.2022.886291 // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. – Pp. 886291.

144. Feasibility of pediatric obesity and prediabetes treatment support through Tess, the AI behavioral coaching chatbot / T. N. Stephens, A. Joerin, M. Rauws [et al.]. – DOI 10.1093/tbm/ibz043 // *Translational Behavioral Medicine*. – 2019. – Vol. 3, iss.9. – Pp. 440–447.

145. Fit for life? Low cardiorespiratory fitness in adolescence is associated with a higher burden of future disability / P. Henriksson, E. J. Shiroma, H. Henriksson [et al.]. – DOI 10.1136/bjsports-2020-102605 // *British Journal of Sports Medicine*. – 2021. – Vol. 3, iss.55. – Pp. 128–129.

146. Functional Gastrointestinal Disorders and Childhood Obesity: The Role of Diet and Its Impact on Microbiota / V. Calcaterra, H. Cena, F. Loperfido [et al.]. – DOI 10.3390/nu17010123 // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 1, iss.17. – Pp. 123.

147. Gazina D. N. Obesity in Moscow School Age Students: Prevalence, Age- and Gender- Related Features / D. N. Gazina, K. G. Gurevich. – DOI 10.5923/j.fph.20110101.01 // *Food and Public Health*. – 2012. – Vol. 1, iss.1. – Pp. 1–5.

148. Global Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis/ Zhang X. [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2024.1576 // *JAMA Pediatrics*. – 2024. – Vol. 8, iss.178. – Pp. 800.

149. Glowinska-Olszewska B., Tolwinska J., Urban M. Relationship Between Endothelial Dysfunction, Carotid Artery Intima Media Thickness and Circulating Markers of Vascular Inflammation in Obese Hypertensive Children and Adolescents / Glowinska-Olszewska B., Tolwinska J., Urban M. . . – DOI 10.1515/JPEM.2007.20.10.1125 // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2007. – Vol. 10, iss.20.

150. GLP-1 Receptor Agonists for Treatment of Pediatric Obesity: Behavioral Health Considerations / G. B. Jhe, A. Egbert, C. E. Ievers-Landis [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2024.0418. – Text : electronic // *Childhood Obesity*. 2025. – Pp. chi.2024.0418. – URL: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/chi.2024.0418>. – Published: 30.04.2025
151. Gut microbiota and BMI throughout childhood: the role of firmicutes, bacteroidetes, and short-chain fatty acid producers / T. A. Houtman, H. A. Eckermann, H. Smidt [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-07176-6 // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 1, iss.12. – Pp. 3140.
152. Gut microbiota is associated with metabolic health in children with obesity / M. Alcazar, J. Escribano, N. Ferré [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2022.06.007 // *Clinical Nutrition*. – 2022. – Vol. 8, iss.41. – Pp. 1680–1688.
153. Gut microbiota profiling in obese children from Southeastern China / J. Wang, P. Zhuang, B. Lin [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-024-04668-4 // *BMC Pediatrics*. – 2024. – Vol. 1, iss.24. – Pp. 193.
154. Having siblings promotes a more healthy weight status—whereas only children are at greater risk for higher BMI in later childhood / C. Bohn, M. Vogel, T. Poulain [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0271676. – Text : electronic // *PLOS ONE*. 2022. Vol. 7, iss.17. – Pp. e0271676. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0271676>. – Published: 19.07.2022
155. Hierarchical analysis of dietary, lifestyle and family environment risk factors for childhood obesity: the GRECO study / P. Farajian, D. B. Panagiotakos, G. Risvas [et al.]. – DOI 10.1038/ejcn.2014.89 // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 10, iss.68. – Pp. 1107–1112.
156. Human Gut Microbiota Associated with Obesity in Chinese Children and Adolescents / Y.-P. Hou, Q.-Q. He, H.-M. Ouyang [et al.]. – DOI 10.1155/2017/7585989 // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – Pp. 1–8.

157. Hume M. P., Nicolucci A. – Pp., Reimer R. A. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial / M. P. Hume, A. – Pp. Nicolucci, R. A. Reimer – DOI 10.3945/ajcn.116.140947// The American Journal of Clinical Nutrition. – 2017. – Vol. 4, iss.105. – Pp. 790–799.

158. Identifying Key Determinants of Childhood Obesity: A Narrative Review of Machine Learning Studies / M. N. LeCroy, R. S. Kim, J. Stevens [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2020.0324 // Childhood Obesity. – 2021. – Vol. 3, iss.17. – Pp. 153–159.

159. IL-10 and TGF- $\beta$  unbalanced levels in neutrophils contribute to increase inflammatory cytokine expression in childhood obesity / N. I. Medeiros, R. T. Mattos, C. A. Menezes [et al.]. – DOI 10.1007/s00394-017-1515-y // European Journal of Nutrition. – 2018. – Vol. 7, iss.57. – Pp. 2421–2430.

160. Improving cardiorespiratory fitness protects against inflammation in children: the IDEFICS study / E. M. González-Gil, A. M. Santaliestra-Pasías, C. Buck [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-021-01471-0 // Pediatric Research. – 2022. – Vol. 3, iss.91. – Pp. 681–689.

161. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders / T. V. Rohm, D. T. Meier, J. M. Olefsky [et al.]. – DOI 10.1016/j.immuni.2021.12.013 // Immunity. – 2022. – Vol. 1, iss.55. – Pp. 31–55.

162. Insulin resistance in childhood obesity: The role of dietary habits and their association with novel markers of cardiovascular disease / B. Davico, E. Lozano Chiappe, L. Gaete [et al.]. – DOI 10.1177/1973798X241304946 // Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism. – 2025. – Vol. 1, iss.18. – Pp. 27–36.

163. Integration of an interpretable machine learning algorithm to identify early life risk factors of childhood obesity among preterm infants: a prospective birth cohort / Y. Fu, W. Gou, W. Hu [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-020-01642-6// BMC Medicine. – 2020. – Vol. 1, iss.18. – Pp. 184.

164. Integrative metabolomics highlights gut microbiota metabolites as novel NAFLD-related candidate biomarkers in children / J. Luo, M. Luo, A. – Pp. Kaminga [et al.]. – DOI 10.1128/spectrum.05230-22. – Text : electronic // Microbiology Spectrum. 2024. Vol. 4, iss.12. – Pp. e05230-22. – URL: <https://https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.05230-22>. – Published: 06.03.2024

165. Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents / C. Yin, W. Hu, M. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.numecd.2019.09.025 // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2020. – Vol. 2, iss.30. – Pp. 320–329.

166. Kang M. J. The adiposity rebound in the 21st century children: meaning for what? / M. J. Kang. – DOI 10.3345/kjp.2018.07227 // Korean Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol. 12, iss.61. – Pp. 375–380.

167. Kansra A. R. Childhood and Adolescent Obesity: A Review / A. R. Kansra, S. Lakkunarajah, M. S. Jay. – DOI 10.3389/fped.2020.581461. – Text : electronic // Frontiers in Pediatrics. 2021., iss.8. – Pp. 581461. – URL: <https://https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2020.581461/full>. – Published: 12.01.2021

168. Kim J. Nutritional Management in Childhood Obesity / J. Kim, H. Lim. – DOI 10.7570/jomes.2019.28.4.225 // Journal of Obesity & Metabolic Syndrome. – 2019. – Vol. 4, iss.28. – Pp. 225–235.

169. Kim J. W. The Role of Adipokines in Tumor Progression and Its Association with Obesity / J. W. Kim, J. H. Kim, Y. J. Lee. – DOI 10.3390/biomedicines12010097 // Biomedicines. – 2024. – Vol. 1, iss.12. – Pp. 97.

170. Kopczyńska J. The potential of short-chain fatty acid epigenetic regulation in chronic low-grade inflammation and obesity / J. Kopczyńska, M. Kowalczyk. – DOI 10.3389/fimmu.2024.1380476. – Text : electronic // Frontiers in Immunology. 2024., iss.15. – Pp. 1380476. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1380476>. – Published: 27.03.2024

171. Lactoferrin ameliorated obesity-induced endothelial dysfunction by inhibiting the Tak1/IL-18/eNOS pathway between PVAT and vascular endothelium

/ C. Chen, Y. Yan, Y. Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.036// Free Radical Biology and Medicine. – 2024. – Vol. 212. – Pp. 309–321.

172. Laitinen U. Early risk factors of obesity in 5-year-old boys and girls in Finland / U. Laitinen, S. Lehtinen-Jacks, A. Lundqvist. – DOI 10.1093/eurpub/ckaa166.921. – Text : electronic // European Journal of Public Health. – 2020. – Supplement\_5, iss.30. – Pp. ckaa166.921. – URL: <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.921>. – Published: 30.09.2020.

173. Lee J. S. Global relationship between parent and child obesity: a systematic review and meta-analysis / J. S. Lee, M. H. Jin, H. J. Lee. – DOI 10.3345/cep.2020.01620 // Clinical and Experimental Pediatrics. – 2022. – Vol. 1, iss.65. – Pp. 35–46.

174. Leung A. K. – Pp. Childhood Obesity: An Updated Review / A. K. – Pp. Leung, A. H. – Pp. Wong, K. L. Hon. – DOI 10.2174/1573396318666220801093225 // Current Pediatric Reviews. – 2024. – Vol. 1, iss.20. – Pp. 2–26.

175. Li X.-M. Association between childhood obesity and gut microbiota: 16S rRNA gene sequencing-based cohort study / X.-M. Li, Q.Lv, Y.-J.Chen. – DOI 10.3748/wjg.v30.i16.2249// World Journal of Gastroenterology. – 2024. – Vol. 16, iss.30. – Pp. 2249–2257.

176. Likelihood of obesity in early and late childhood based on growth trajectory during infancy / G. Moschonis, A. Halilagic, E. Karaglani [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-023-01310-8 // International Journal of Obesity. – 2023. – Vol. 7, iss.47. – Pp. 651–658.

177. Lipopolysaccharide and inflammatory cytokines levels decreased after sleeve gastrectomy in Chinese adults with obesity / Y. Li, W. Guan, S. Ma [et al.]. – DOI 10.1507/endocrj.EJ18-0446 // Endocrine Journal. – 2019. – Vol. 4, iss.66. – Pp. 337–347.

178. Lipopolysaccharides-Mediated Increase in Glucose-Stimulated Insulin Secretion: Involvement of the GLP-1 Pathway / A. T. Nguyen, S. Mandard, C. Dray

[et al.]. – DOI 10.2337/db13-0903 // Diabetes. – 2014. – Vol. 2, iss.63. – Pp. 471–482.

179. Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity — A Randomized Trial / C. K. Fox, M. Barrientos-Pérez, E. M. Bomberg [et al.] . – DOI 10.1056/NEJMoa2407379. – Text: electronic // New England Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 392, iss 6 - Pp.555-565 – URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2407379>. – Published: 10.09.2024

180. Loizou P. The dietary approaches to stop hypertension, (DASH) dietary pattern in childhood in relation to cardiometabolic risk in adolescence and early adulthood in the ALSPAC birth cohort / P. Loizou, C. M. Taylor, G. Buckland. – DOI 10.1017/S136898002400048X. – Text: electronic // Public Health Nutrition. – 2024. – Vol. 1, iss.27. – Pp. e86. – URL: <https://doi.org/10.1017/S136898002400048X>. – Published: 21.03.2024

181. Longitudinal body mass index trajectories at preschool age: children with rapid growth have differential composition of the gut microbiota in the first year of life / M. E. Reyna, C. Petersen, D. L. Y.Dai [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-022-01117-z // International Journal of Obesity. – 2022. – Vol. 7, iss.46. – Pp. 1351–1358.

182. Longitudinal characterization of determinants associated with obesogenic growth patterns in early childhood / N. Michael, V. Gupta, A. Fogel [et al.]. – DOI 10.1093/ije/dyac177 // International Journal of Epidemiology. – 2023. – Vol. 2, iss.52. – Pp. 426–439.

183. Low-grade inflammation independently associates with cardiometabolic risk in children with overweight/obesity / M. A. V. Lund, A. H. Thstrup, C. Frithioff-Bøjsøe [et al.]. – DOI 10.1016/j.numecd.2020.04.024 // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2020. – Vol. 9, iss.30. – Pp. 1544–1553.

184. Machine learning-based clustering identifies obesity subgroups with differential multi-omics profiles and metabolic patterns / M. Y. Anwar, H. Highland,

V. L. Buchanan [et al.]. – DOI 10.1002/oby.24137 // Obesity. – 2024. – Vol. 11, iss.32. – Pp. 2024–2034.

185. Macrophages, Chronic Inflammation, and Insulin Resistance / Li H., Meng Y., He S. [et al.]. – DOI 10.3390/cells11193001 Text: electronic // Cells. – 2022. – Vol. 19, iss.11. – Pp. 3001.

186. Magrone T. Childhood Obesity: Immune Response and Nutritional Approaches / T. Magrone, E. Jirillo. – DOI 10.3389/fimmu.2015.00076 // Frontiers in Immunology. – 2015. – Vol. 6. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00076> – Published: 24.02.2015

187. Marcus C. Pediatric obesity—Long-term consequences and effect of weight loss / C. Marcus, P. Danielsson, E. Hagman. – DOI 10.1111/joim.13547// Journal of Internal Medicine. – 2022. – Vol. 6, iss.292. – Pp. 870–891.

188. Maternal Gestational Diabetes Is Associated with High Risk of Childhood Overweight and Obesity: A Cross-Sectional Study in Pre-School Children Aged 2–5 Years/ M. Mantzorou, D. Papandreou, E. Pavlidou [et al.]. – DOI 10.3390/medicina59030455 // Medicina. – 2023. – Vol. 3, iss.59. – Pp. 455.

189. May K. S. Modulation of Adipocyte Metabolism by Microbial Short-Chain Fatty Acids / K. S. May, L. J. Den Hartigh. – DOI 10.3390/nu13103666 // Nutrients. – 2021. – Vol. 10, iss.13. – Pp. 3666.

190. Measured Resting Energy Expenditure in Children / S. Firouzbakhsh, R. K. Mathis, W. L. Dorchester [et al.]. – DOI 10.1097/00005176-199302000-00007 // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 1993. – Vol. 2, iss.16. – Pp. 136–142.

191. Measured vs estimated resting energy expenditure in children and adolescents with obesity / S. Tamini, D. Caroli, A. Bondesan [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-40435-8 // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 1, iss.13. – Pp. 13178.

192. Mechanisms Involved in Childhood Obesity-Related Bone Fragility / Faienza, M. F., D'Amato, G., Chiarito, M., [et al.]. – DOI

10.3389/fendo.2019.00269// *Frontiers in Endocrinology*. – 2019 – Vol.10. – Pp. 269.

193. Meta-analysis of lifestyle modification interventions addressing overweight and obesity in preschool-age children / D. M. Janicke, T. B. Mitchell, M. – Pp. Basch. – DOI 10.1037/hea0001104 // *Health Psychology*. – 2021. – Vol. 9, iss.40. – Pp. 631–641.

194. Metabolic Complications of Childhood Obesity Weiss R., Kaufman F. R. Metabolic Complications of Childhood Obesity / R. Weiss, F. R. Kaufman [et al.]. – DOI 10.2337/dc08-s273 // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. Supplement2, iss.31. – Pp. S310–S316.

195. Metabolic complications of obesity in children and adolescents / H. Park, J. E. Choi, S. Jun [et al.]. – DOI 10.3345/cep.2023.00892 // *Clinical and Experimental Pediatrics*. – 2024. – Vol. 7, iss.67. – Pp. 347–355.

196. Metabolic endotoxemia is dictated by the type of lipopolysaccharide / F. F. Anê, N. G. Barra, J. F. Cavallari [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2021.109691.. – Text : electronic // 2021. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109691>. – Published: 14.09.2021

197. Metabolically healthy obesity: Misleading phrase or healthy phenotype? / C. Tanriover, S. Copur, A. Gaipov [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2023.02.025 // *European Journal of Internal Medicine*. – 2023., – Vol. 111. – Pp. 5–20.

198. Metabolomic Phenotype of Hepatic Steatosis and Fibrosis in Mexican Children Living with Obesity / N. Garibay-Nieto, K. Pedraza-Escudero, I. Omaña-Guzmán [et al.] – DOI 10.3390/medicina59101785 // *Medicina*. – 2023. – Vol. 10, iss.59. – Pp. 1785.

199. Modifiable risk factors in the first 1000 days for subsequent risk of childhood overweight in an Asian cohort: significance of parental overweight status / N. Garibay-Nieto, K. Pedraza-Escudero, I. Omaña-Guzmán [et al.]. – DOI 10.1038/ijo.2017.178 // *International Journal of Obesity*. – 2018. – Vol. 1, iss.42. – Pp. 44–51.

200. Mohamed W. A. Antidiabetic efficacy of lactoferrin in type 2 diabetic pediatrics; controlling impact on PPAR- $\gamma$ , SIRT-1, and TLR4 downstream signaling pathway / W. A. Mohamed, M. F. Schaalán. – DOI 10.1186/s13098-018-0390-x // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2018. – Vol. 1, iss.10. – Pp. 89.

201. Multiomic signatures of body mass index identify heterogeneous health phenotypes and responses to a lifestyle intervention / K. Watanabe, T. Wilmanski, C. Diener [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-023-02248-0// *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 4, iss.29. – Pp. 996–1008.

202. Multi-omics approaches for precision obesity management: Potentials and limitations of omics in precision prevention, treatment and risk reduction of obesity / S.Woldemariam, T. E. Dorner, Wiesinger T. [et al.]. – DOI 10.1007/s00508-022-02146-4. – Text: electronic // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2023. – Vol.135 – Pp. 113-124. – URL: <https://doi.org/10.1007/s00508-022-02146-4>. – Published: 30.01.2023

203. Multi-omics architecture of childhood obesity and metabolic dysfunction uncovers biological pathways and prenatal determinants / N. Stratakis, A. Anguita-Ruiz, L. Fabbri [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-025-56013-7// *Nature Communications*. – 2025. – Vol. 1, iss.16. – Pp. 654.

204. Multi-omics landscape of childhood simple obesity: novel insights into pathogenesis and biomarkers discovery / Y. Ren, P. Huang, L. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s13578-024-01322-5 // *Cell & Bioscience*. – 2024. – Vol. 1, iss.14. – Pp. 145.

205. Multiomics Picture of Obesity in Young Adults / O. I. Kiseleva, M. A. Pyatnitskiy, V. A. Arzumanian [et al.]. – DOI 10.3390/biology13040272 // *Biology*. – 2024. – Vol. 4, iss.13. – Pp. 272.

206. Nikitina I. L. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: A cluster analysis / I. L. Nikitina, N. I. Vtornikova, I. A. Kelmanson. – DOI 10.1007/s00431-023-05406-1 // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 4, iss.183. – Pp. 1571–1584.

207. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood / D. Drozd, J. Alvarez-Pitti, M. Wójcik [et al.]. – DOI 10.3390/nu13114176 // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 11, iss.13. – Pp. 4176.

208. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective / C. S. Tam, K. Clément, L. A. Baur [et al.]. – DOI 10.1111/j.1467-789X.2009.00674.x // *Obesity Reviews*. – 2010. – Vol. 2, iss.11. – Pp. 118–126.

209. Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis / W.-W. Rao, Q.-Q. Zong, J.-W. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2020.01.154 // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 267. – Pp. 78–85.

210. Objective Home-Monitoring of Physical Activity, Cardiovascular Parameters, and Sleep in Pediatric Obesity / J. M. Knijff, E. – Pp. A. M. Houdijk, D. – Pp. M. Van Der Kaay [et al.] . – DOI 10.1159/000522185// *Digital Biomarkers*. – 2022. – Vol. 1, iss.6. – Pp. 19–30.

211. OP-063 The influence of polymorphisms of the ACE, PPARG and IL1RN\*VNTR genes on obesity phenotypes in children of the Russian Federation / E. Kondratyeva, T. Maksimycheva, E. Loshkova [et al.] – DOI 10.1136/bmjpo-2024-EPAC.62. – Text: electronic // BMJ Publishing Group Ltd, 2024.C. A29.3-A30. – URL: [https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/bmjpo/8/Suppl\\_5/A29.3.full.pdf](https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/bmjpo/8/Suppl_5/A29.3.full.pdf). – Published: 11.07.2024

212. Parental adherence to healthy lifestyles in relation to the risk of obesity in offspring: A prospective cohort study in China / Y. Qi, R. Lv, M. Zhao [et al.] – DOI 10.7189/jogh.13.04181 // *Journal of Global Health*. – 2023. – Vol. 13. – Pp. 04181.

213. Parental Adherence to Ideal Cardiovascular Health Status Was Associated With a Substantially Lower Prevalence of Overweight and Obesity in Their Offspring Aged 6–18 Years / Y. Li, D. Gao, Z. Yang [et al.]. – DOI 10.3389/fnut.2021.715171 // *Frontiers in Nutrition*. – 2021. – Vol. 8. – Pp. 715171.

214. Parental BMI and country classification by Gross National Income are stronger determinants of prospective BMI deterioration compared to perinatal risk factors at pre-adolescence: Feel4Diabetes Study / Y. Manios, M. M. Papamichael, N. Mourouti [et al.]. – DOI 10.1016/j.nut.2023.112128 // *Nutrition*. – 2023. – Vol.114. – Pp. 112128.

215. Park S. H., Cormier E. Influence of Siblings on Child Health Behaviors and Obesity: A Systematic Review / S. H. Park, E. Cormier. – DOI 10.1007/s10826-018-1049-9 // *Journal of Child and Family Studies*. – 2018. – Vol. 7, iss.27. – Pp. 2069–2081.

216. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / D. M. Styne, S. A. Arslanian, E. L. Connor [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2016-2573 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 3, iss.102. – Pp. 709–757.

217. Pereira A. R. Dietary Interventions to Prevent Childhood Obesity: A Literature Review / A. R. Pereira, A. Oliveira. – DOI 10.3390/nu13103447 // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 10, iss.13. – Pp. 3447.

218. Performance of a commercial multi-sensor wearable, iss.Fitbit Charge HR) in measuring physical activity and sleep in healthy children / J. G. Godino, D. Wing, M. De Zambotti [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0237719 // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 9, iss.15. – Pp. e0237719.

219. Polak-Szczybyło E. Low-Grade Inflammation and Role of Anti-Inflammatory Diet in Childhood Obesity / E. Polak-Szczybyło. – DOI 10.3390/ijerph20031682 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 3, iss.20. – Pp. 1682.

220. Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics—A Research Hotspot for Pediatric Obesity / R. Balas Borka, L. E. Meliț, A. Lupu [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms11112651 // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, iss.11. – Pp. 2651.

221. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity / A. – Pp. Nicolucci, M. P. Hume, I. Martínez

[et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2017.05.055 // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 3, iss.153. – Pp. 711–722.

222. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis / M. Simmonds, A. Llewellyn, C. G. Owen [et al.]. – DOI 10.1111/obr.12334 // *Obesity Reviews*. – 2016. – Vol. 2, iss.17. – Pp. 95–107.

223. Predicting Childhood Obesity Based on Single and Multiple Well-Child Visit Data Using Machine Learning Classifiers / P. K. Mondal, K. H. Foysal, B. A. Norman [et al.]. – DOI 10.3390/s23020759 // *Sensors*. – 2023. – Vol. 2, iss.23. – Pp. 759.

224. Predicting childhood obesity using electronic health records and publicly available data / R. Hammond, R. Athanasiadou, S. Curado [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0215571. – Text: electronic // *PLOS ONE*. – 2019. – Vol. 4, iss.14. – Pp. e0215571. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215571>– Published: 22.04.2019

225. Predicting higher child BMI z-score and obesity incidence in Malaysia: a longitudinal analysis of a dynamic cohort study / R. Salway, M. Armstrong, J. Mariapun [et al.]. – DOI 10.1186/s12889-024-18917-9 // *BMC Public Health*. – 2024. – Vol. 1, iss.24. – Pp. 1408.

226. Predicting the risk of childhood overweight and obesity at 4–5 years using population-level pregnancy and early-life healthcare data / N. Ziauddeen, S. Wilding, P. J. Roderick [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-020-01568-z // *BMC Medicine*. – 2020. – Vol. 1, iss.18. – Pp. 105.

227. Prediction of early childhood obesity with machine learning and electronic health record data / X. Pang, C. B. Forrest, F. Lê-Scherban [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijmedinf.2021.104454 // *International Journal of Medical Informatics*. – 2021. – Vol.150. – Pp. 104454.

228. Prediction of resting energy expenditure for adolescents with severe obesity: A multi-centre analysis / A. A. Rydin, C. Severn, L. Pyle [et al.] – DOI 10.1111/ijpo.13123. – Text : electronic // *Pediatric Obesity*. – 2024. – Vol. 7, iss.19. – Pp. e13123. – URL: <https://doi.org/10.1111/ijpo.13123>. – Published:24.04.2022

229. Predictors of responses to clinic-based childhood obesity care / E. Hagman, L. Hecht, L. Marko [et al.]. – DOI 10.1111/pedi.12774 // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 8, iss.19. – Pp. 1351–1356.

230. Prenatal determinants of childhood obesity: a review of risk factors / X.-P. Liao, Y. Yu, I. Marc [et al.]. – DOI 10.1139/cjpp-2018-0403 // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 3, iss.97. – Pp. 147–154.

231. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity / S. Rampelli, K. Guenther, S. Turroni [et al.]. – DOI 10.1038/s42003-018-0221-5 // *Communications Biology*. – 2018. – Vol. 1, iss.1. – Pp. 222.

232. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries / A. Spinelli, M. Buoncristiano, V. A. Kovacs [et al.]. – DOI 10.1159/000500436 // *Obesity Facts*. – 2019. – Vol. 2, iss.12. – Pp. 244–258.

233. Pro- and anti-inflammatory cytokines are the game-changers in childhood obesity-associated metabolic disorders, (iss.diabetes and non-alcoholic fatty liver diseases) / A. Ullah, R. K. Singla, Z. Batool, D. Cao [et al.]. – DOI 10.1007/s11154-024-09884-y // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2024. – Vol. 4, iss.25. – Pp. 783–803.

234. Pro-inflammatory and, (iss.Epi-) genetic markers in saliva for disease risk in childhood obesity / D. A. Bizjak, O. Ammerpohl, S. Vw. Schulz [et al.]. – DOI 10.1016/j.numecd.2022.03.016 // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2022. – Vol. 6, iss.32. – Pp. 1502–1510.

235. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma / M. Demirci, H. B. Tokman, H. K., Uysal [et al.]. – DOI 10.1016/j.aller.2018.12.009 // *Allergologia et Immunopathologia*. 2019. – Vol. 4, iss.47. – Pp. 365–371.

236. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system / X. Liu, J. Shao, Y.-T. Liao [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1186892 // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – iss.14. – Pp. 1186892.

237. Reinehr T. Lifestyle intervention in childhood obesity: changes and challenges / T. Reinehr. – DOI 10.1038/nrendo.2013.149 // Nature Reviews Endocrinology. – 2013. – Vol. 10, iss.9. – Pp. 607–614.

238. Relationship between inflammation and metabolic regulation of energy expenditure by GLP-1 in critically ill children / S. Zaher, R. Branco, R. Meyer [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.06.013 // Clinical Nutrition. – 2021. – Vol. 2, iss.40. – Pp. 632–637.

239. Report on the Fifth Round of Data Collection, 2018–2020: WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative, (COSI) / WHO Regional Office for Europe // WHO. – Copenhagen, 2022. – URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6594-46360-67071/> (accessed 01.08.2025). – Last Update: November 8, 2022.

240. Reporting adherence, validity and physical activity measures of wearable activity trackers in medical research: A systematic review / A. Chan, D. Chan, H. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijmedinf.2022.104696 // International Journal of Medical Informatics. – 2022. – Vol. 160. – Pp. 104696.

241. Resting Energy Expenditure Prediction Equations in the Pediatric Population: A Systematic Review / J. Fuentes-Servín, A. Avila-Nava, L. E. González-Salazar [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2021.795364 // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – Vol. 9. – Pp. 795364.

242. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days / J. A. Woo Baidal, L. M. Locks, E. R. Cheng [et al.]. – DOI 10.1016/j.amepre.2015.11.012 // American Journal of Preventive Medicine. – 2016. – Vol. 6, iss.50. – Pp. 761–779.

243. Risk factors in the first 1000 days of life associated with childhood obesity: a systematic review and risk factor quality assessment / S. M. Blaauwendraad, A. S. Kamphuis, F. J. Ruiz-Ojeda [et al.]. – DOI 10.1101/2024.06.26.24309514. – Text : electronic // 2024. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.012>. – Published: 22.02.2016

244. Role of lactoferrin and its derived peptides in metabolic syndrome treatment/ X. Zong, Y. Wang, Y. Chen [et al.] . – DOI 10.3389/fendo.2025.1562653 // *Frontiers in Endocrinology*. – 2025 – Vol. 16. – Pp. 1562653.

245. Schofield W. N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work / W. N.Schofield // *Human Nutrition. Clinical Nutrition* – 1985. – Vol. 39, Suppl 1. – Pp. 5–41.

246. Secretome of Adipose Tissue as the Key to Understanding the Endocrine Function of Adipose Tissue / D. Pogodziński, L. Ostrowska, J. Smarkusz-Zarzecka [et al.] . – DOI 10.3390/ijms23042309 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 4, iss.23. – Pp. 2309.

247. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health / E. E. Blaak, E. E. Canfora, S. Theis [et al.]. – DOI 10.3920/BM2020.0057 // *Beneficial Microbes*. – 2020. – Vol. 5, iss.11. – Pp. 411–455.

248. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism / J. He, P. Zhang, L. Shen [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21176356 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 17, iss.21. – Pp. 6356.

249. Short-chain fatty acids in diseases / D. Zhang, Y.-P. Jian, Y.-N. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s12964-023-01219-9 // *Cell Communication and Signaling*. – 2023. – Vol. 1, iss.21. – Pp. 212.

250. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents / H. D. McCarthy, D. Samani-Radia, S. A. Jebb [et al.]. – DOI 10.1111/j.2047-6310.2013.00168.x // *Pediatric Obesity*. – 2014. – Vol. 4, iss.9. – Pp. 249–259.

251. Soluble urokinase plasminogen activator receptor, (suPAR) in children with obesity or type 1 diabetes as a marker of endothelial dysfunction: a cross-sectional study / E. Kostopoulou, D. Kalavrizioti, P. Davoulou [et al.] – DOI 10.1007/s00431-024-05496-5 // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Vol. 5, iss.183. – Pp. 2383–2389.

252. Stefater-Richards M. A. GLP-1 Receptor Agonists in Pediatric and Adolescent Obesity / M. A. Stefater-Richards, G. Jhe, Y. J. Zhang. – DOI

10.1542/peds.2024-068119. – Text : electronic // Pediatrics. – 2025. – Vol. 4, iss.155. – Pp. e2024068119. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2024-068119>. – Published: 01.04.2025

253. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14<sup>++</sup> monocytes / H. S. Schipper, R. Nuboer, S. Prop [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-012-2641-y // Diabetologia. – 2012. – Vol. 10, iss.55. – Pp. 2800–2810.

254. Text-based Healthcare Chatbots Supporting Patient and Health Professional Teams: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial on Childhood Obesity / T. Kowatsch, M. K. Nißen, C.-H. I. Shih [et al.] 2017. – 11 p. – URL: [https://cocoa.ethz.ch/downloads/2017/07/2368\\_Kowatsch%20et%20al%202017%20-%20THCB%20PEACH%20Workshop.pdf](https://cocoa.ethz.ch/downloads/2017/07/2368_Kowatsch%20et%20al%202017%20-%20THCB%20PEACH%20Workshop.pdf) (дата обращения 01.08.2025). – Текст: электронный

255. The «Adipo-Cerebral» Dialogue in Childhood Obesity: Focus on Growth and Puberty. Physiopathological and Nutritional Aspects / C. Bruno, E. Vergani, M. Giusti [et al.]. – DOI 10.3390/nu13103434. // Nutrients. – 2021. – Vol. 10, iss.13. – Pp. 3434.

256. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity / C. O. Mărginean, L. E. Meliț, A. Huțanu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2019.154925 // Cytokine. – 2020. – Vol.126. – Pp. 154925.

257. The age of the obesity onset is a very important factor for the development of metabolic complications and cardiovascular risk in children and adolescents with severe obesity / E. Szczudlik, A. Stępniewska, M. Bik-Multanowski [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-024-05636-x // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 9, iss.183. – Pp. 3833–3841.

258. The association between caesarean section and childhood obesity revisited: a cohort study / K. Flemming, C. G. Woolcott, A. – Pp. Allen [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2012-303459 // Archives of Disease in Childhood. – 2013. – Vol. 7, iss.98. – Pp. 526–532.

259. The association between parental, obstetric, socioeconomic, and lifestyle factors and the development of childhood obesity: A Danish Cohort Study / E. L. – Pp. Christiansen, I. N.Thagaard, P. L. Hedley [et al.]. – DOI 10.1101/2023.11.23.23298961. – Text: electronic // 2023. – URL: <https://doi.org/10.1101/2023.11.23.23298961>. – Published: 24.11.2023

260. The associations of maternal and paternal obesity with latent patterns of offspring BMI development between 7 and 17 years of age: pooled analyses of cohorts born in 1958 and 2001 in the United Kingdom / W. Johnson, S. M. P. Pereira, S. Costa [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-022-01237-6 // International Journal of Obesity. – 2023. – Vol. 1, iss.47. – Pp. 39–50.

261. The associations of the gut microbiome composition and short-chain fatty acid concentrations with body fat distribution in children /Y. Wei, J.Liang, Y. Su [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2020.11.014 // Clinical Nutrition. – 2021. – Vol. 5, iss.40. – Pp. 3379–3390.

262. The Benefits of the Mediterranean Diet on Inflamm-Aging in Childhood Obesity / V. Calcaterra, E.Verduci, C.Milanta [et al.]. – DOI 10.3390/nu16091286 // Nutrients. – 2024. – Vol. 9, iss.16. – Pp. 1286.

263. The Effectiveness of Wearable Devices as Physical Activity Interventions for Preventing and Treating Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-analysis / W. Wang, J. Cheng, W. Song [et al.]. – DOI 10.2196/32435. – Text : electronic // JMIR mHealth and uHealth. – 2022. – Vol. 4, iss.10. – Pp. e32435. – URL: [https:// https://doi.org/10.2196/32435](https://doi.org/10.2196/32435). – Published: 08.04.2022

264. The Efficacy of a Clinic-Based Behavioral Nutrition Intervention Emphasizing a DASH-Type Diet for Adolescents with Elevated Blood Pressure / S. – Pp. Couch, B. E. Saelens, L. Levin [et al.] – DOI 10.1016/j.jpeds.2007.09.022 // The Journal of Pediatrics. – 2008. – Vol. 4, iss.152. – Pp. 494–501.

265. The ENDORSE Feasibility Study: Exploring the Use of M-Health, Artificial Intelligence and Serious Games for the Management of Childhood Obesity

/ K. Zarkogianni, E. Chatzidaki, N. Polychronaki [et al.] . – DOI 10.3390/nu15061451 // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 6, iss.15. – Pp. 1451.

266. The gut microbiota regulates hypothalamic inflammation and leptin sensitivity in Western diet-fed mice via a GLP-1R-dependent mechanism / C. N. Heiss, L. Mannerås-Holm, Y. S. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2021.109163 // *Cell Reports*. – 2021. – Vol. 8, iss.35. – Pp. 109163.

267. The Impact of Childhood Obesity on Inflammation, Innate Immune Cell Frequency, and Metabolic MicroRNA Expression / E. Carolan, A. E. Hogan, M. Corrigan, [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2013-3529. – Text : electronic // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 3, iss.99. – Pp. E474–E478. – URL: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3529>. – Published: 01.01.2013

268. The Impact of Parental Behaviors on Children’s Lifestyle, Dietary Habits, Screen Time, Sleep Patterns, Mental Health, and BMI: A Scoping Review / C. Maia, D. Braz, H. M. Fernandes [et al.]. – DOI 10.3390/children12020203 // *Children*. – 2025. – Vol. 2, iss.12. – Pp. 203.

269. The influence of transmitted and non-transmitted parental BMI-associated alleles on the risk of overweight in childhood / T. M. Schnurr, C. S. Morgen, D. Borisevich [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-61719-3 // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 1, iss.10. – Pp. 4806.

270. The Mediation Role of Insulin Resistance and Chronic Systemic Inflammation in the Association Between Obesity and NAFLD: Two Cross-Sectional and a Mendelian Randomization Study / X. Huang, Q. Chen, Q. Su [et al.]. – DOI 10.2147/CLEP.S508514// *Clinical Epidemiology*. – 2025. – Vol. 17. – Pp. 287–302.

271. The nuclear receptor FXR inhibits Glucagon-Like Peptide-1 secretion in response to microbiota-derived Short-Chain Fatty Acids/ S. Ducastel, V. Touche, M.-S. Trabelsi [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-56743-x // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 1, iss.10. – Pp. 174.

272. The relationship between socioeconomic status and childhood overweight/obesity is linked through paternal obesity and dietary intake: a cross-

sectional study in Chongqing, China / J. Chen, S. Luo, X.Liang [et al.]. – DOI 10.1186/s12199-021-00973-x // *Environmental Health and Preventive Medicine*. – 2021. – Vol. 1, iss.26. – Pp. 56.

273. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity / T. V. Kirichenko, Y. V. Markina, A. I. Bogatyreva [et al.] . – DOI 10.3390/ijms232314982 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, iss.23. – Pp. 14982.

274. The role of the gut microbiota on the metabolic status of obese children / X. Yuan, R. Chen, K. L. McCormick [et al.]. – DOI 10.1186/s12934-021-01548-9 // *Microbial Cell Factories*. – 2021. – Vol. 1, iss.20. – Pp. 53.

275. Time to act on childhood obesity: the use of technology / D. Porri, L. A. Morabito, P. Cavallaro [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2024.1359484 // *Frontiers in Pediatrics*. – 2024. – Vol. 12. – Pp. 1359484.

276. To Boost or to Reset: The Role of Lactoferrin in Energy Metabolism / G. Ianiro, A. Niro, L. Rosa [et al.]. – DOI 10.3390/ijms242115925 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 21, iss.24. – Pp. 15925.

277. Toll-like receptor 4 is necessary for glucose-dependent glucagon-like peptide-1 secretion in male mice / L. Wang, X. Zhan, Z. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbrc.2019.01.055 // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2019. – Vol. 1, iss.510. – Pp. 104–109.

278. Total body fat does not influence maximal aerobic capacity / M. Goran, D. Fields, G. Hunter [et al.]. – DOI 10.1038/sj.ijo.0801241 // *International Journal of Obesity*. – 2000. – Vol. 7, iss.24. – Pp. 841–848.

279. Towards remote monitoring in pediatric care and clinical trials—Tolerability, repeatability and reference values of candidate digital endpoints derived from physical activity, heart rate and sleep in healthy children / M. D. Kruizinga, N. V. D. Heide, A. Moll [et al.] . – DOI 10.1371/journal.pone.0244877. – Text : electronic // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 1, iss.16. – Pp. e0244877. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244877>. – Published: 07.01.2021.

280. Unraveling the gut microbiota's role in obesity: key metabolites, microbial species, and therapeutic insights / M.Iqbal, Q. Yu, J. Tang [et al.]. – DOI 10.1128/jb.00479-24. – Text: electronic // *Journal of Bacteriology*. – 2025. – Vol. 5, iss.207. – Pp. e00479-24. – URL: <https://doi.org/10.1128/jb.00479-24> – Published: 22.05.2025

281. Using a Consumer Wearable Activity Monitoring Device to Study Physical Activity and Sleep Among Adolescents in Project Viva: Cohort Study / Y. Zhang, N. Bornkamp, M.-F. Hivert [et al.]. – DOI 10.2196/59159. – Text: electronic // *JMIR Pediatrics and Parenting*. 2025. – Vol. 8. – Pp. e59159–e59159. – URL: <https://doi.org/10.2196/59159>. – Published: 04.02.2025.

282. Using explainable machine learning and fitbit data to investigate predictors of adolescent obesity / O. Kiss, F. Baker, R. Palovics [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-024-60811-2 // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 1, iss.14. – Pp. 12563.

283. Variability of multi-omics profiles in a population-based child cohort / M. Gallego-Paüls, C. Hernández-Ferrer, M. Bustamante [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-021-02027-z // *BMC Medicine*. – 2021. – Vol. 1, iss.19. – Pp. 166.

284. Wang H., Ye J. Regulation of energy balance by inflammation: Common theme in physiology and pathology / Wang H., Ye J.. – DOI 10.1007/s11154-014-9306-8 // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2015. – Vol. 1, iss.16. – Pp. 47–54.

285. Wearable Activity Monitors as Part of a Childhood Obesity Treatment Program: 1930 Board #86 May 30 3:30 PM - 5:00 PM / W. M Holeva-Eklund, T. Lane, H. De Heer [et al.]. – DOI 10.1249/01.mss.0000562050.83371.78 // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2019. – Vol. 6S, iss.51. – Pp. 515–515.

286. Wearable activity trackers, accuracy, adoption, acceptance and health impact: A systematic literature review / G. Shin, M. H. Jarrahi, Y. Fei [et al.]. – DOI 10.1016/j.jbi.2019.103153 // *Journal of Biomedical Informatics*. – 2019. – Vol.93. – Pp. 103153.

287. Wearable Devices Beyond Activity Trackers in Youth With Obesity: Summary of Options / S. N. Chimatapu, S. D. Mittelman, M. Habib [et al.]. – DOI 10.1089/chi.2023.0005 // *Childhood Obesity*. – 2024. – Vol. 3, iss.20. – Pp. 208–218.

288. World Health Organization European regional obesity report 2022 / WHO Regional Office for Europe // Copenhagen, 2022 – URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738/> (accessed 01.08.2025). – Last Update: December 1, 2008.

289. World Health Organization child growth standards: Training course on child growth assessment / WHO Nutrition and Food Safety (NFS)// Geneva, 2008 – URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9041c385-be11-42fa-a435-73adb670b4bf/content> (accessed 01.08.2025). – Last Update: December 1, 2008.

290. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z. A. Abdeen, Z. A. Hamid [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736, iss.17)32129-3 // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 10113, iss.390. – Pp. 2627–2642.

291. Worldwide trends in childhood overweight and obesity over the last 20 years / S. L. Muyulema, T. V. Carpio-Arias, N. Verdezoto [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnesp.2024.12.013 // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2025. – Vol. 65. – Pp. 453–460.

292. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults / N. H. Phelps, R. K. Singleton, B. Zhou [et al.] . – DOI 10.1016/S0140-6736, iss.23)02750-2 // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 10431, iss.403. – Pp. 1027–1050.

293. Wu H., Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity / H. Wu, C. M. Ballantyne. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896 // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 11, iss.126. – Pp. 1549–1564.

294. Zavyalova L. Twenty five year trends in smoking, obesity, physical inactivity and nutrition in Siberian adolescent population, iss.1989-2014) / L. Zavyalova, L. Sherbakova. – DOI 10.1093/eurpub/cku164.107. – Text: electronic // European Journal of Public Health. 2014. – Suppl. 2, iss.24.URL: <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku164.107>. – Published: 24.10.2014.

295. Zhou N. Assessment of aerobic exercise capacity in obesity, which expression of oxygen uptake is the best? // Sports Medicine and Health Science. . – 2021. – Vol. 3, iss.3. – Pp. 138–147.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

Анкета клинической оценки поведенческих и нейровегетативных жалоб у детей с ожирением (авторский опросник; заполняется родителем ребёнка в возрасте 6–15 лет).

Инструкция. Пожалуйста, отметьте, насколько часто у вашего ребёнка в течение последних 3 месяцев наблюдались перечисленные состояния. Используйте следующую шкалу оценки:

- 0 — никогда
- 1 — иногда
- 2 — часто
- 3 — очень часто / почти всегда

**I. Пищевое поведение**

*(гиперфагия / приём пищи вне физиологического чувства голода)*

1. Часто принимает пищу при отсутствии чувства голода.
2. Быстро употребляет большое количество пищи за короткий промежуток времени.
3. Испытывает выраженную тягу к сладкой пище и продуктам с высоким содержанием углеводов.
4. Скрывает от взрослых факты приёма пищи или желание поесть.
5. Принимает пищу «от скуки» или в состоянии эмоционального напряжения, даже при отсутствии голода.

Балл по шкале пищевого поведения: сумма пунктов 1–5 (*минимум — 0 баллов, максимум — 15 баллов*)

**II. Утомляемость / астенические проявления**

6. Быстро утомляется при физической активности (игры, ходьба).
7. Часто жалуется на общую слабость или ощущение нехватки сил.
8. Испытывает затруднения при утреннем пробуждении, ощущает себя уставшим после сна.

9. Отмечается снижение работоспособности в середине дня.

10. После школы нуждается в длительном восстановлении и не может сразу приступить к выполнению домашних заданий или дополнительным занятиям.

Балл по шкале утомляемости: сумма пунктов 6–10 (*минимум — 0 баллов, максимум — 15 баллов*)

### III. Нарушения сна

11. Испытывает трудности с засыпанием.

12. Часто просыпается в ночное время, сон поверхностный или прерывистый.

13. Отмечаются ночные кошмары или тревожные сновидения.

14. Продолжительность сна недостаточна для возраста ребёнка.

15. Просыпается утром в плохом настроении, ощущает недосып.

Балл по шкале сна: сумма пунктов 11–15 (*минимум — 0 баллов, максимум — 15 баллов*)

### IV. Эмоционально-поведенческая дезадаптация

16. Часто проявляет раздражительность или вспыльчивость.

17. Склонен к тревожности или беспокойству без очевидных причин.

18. Часто плачет или выражает недовольство.

19. Избегает общения, становится замкнутым.

20. Жалуется на головную боль и боли в животе при отсутствии объективных причин.

Балл по шкале эмоционально-поведенческой дезадаптации: сумма пунктов 16–20 (*минимум — 0 баллов, максимум — 15 баллов*)

### Итоговая оценка

Итоговый балл — сумма значений по всем 20 пунктам (*диапазон: от 0 до 60 баллов*).