

На правах рукописи

Скворцова Ольга Викторовна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭКЗОГЕННО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО
ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Мигачёва Наталья Бегиевна

Официальные оппоненты:

Самойлова Юлия Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии с курсом эндокринологии, заведующий кафедрой.

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в ____ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 «б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

В настоящее время проблема ожирения и избыточной массы тела, выявляемая у каждого четвертого жителя нашей планеты, стала одним из самых значимых и глобальных медико-социальных вызовов современного общества (Zhang X, Ha S, Lau HC et al, 2023; Бочарова О.В., 2020). В соответствии с отчетом Всемирной федерации по борьбе с ожирением сегодня 800 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием, из них 340 миллионов – дети и подростки от 5 до 19 лет (Masood B, Moorthy M, 2023). При этом отмечается тенденция к росту распространенности ожирения во всем мире и во всех возрастных группах. Так, число детей и подростков с избытком массы тела в 2016 году по сравнению с 1975 годом увеличилось на 215 миллионов (NCD Risk Factor Collaboration et al, 2017), а распространенность ожирения в детском возрасте за последние несколько десятилетий в среднем возросла с 0,7% до 7% у девочек и с 0,9% до 8% у мальчиков (Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, 2022). Такие негативные эпидемиологические тренды характерны и для Российской Федерации, в различных регионах которой частота выявления ожирения у детей и подростков в 2018-2019 г.г. варьировала от 5,5% до 26,1% (Дахкильгова Х.Т., 2019; Лир Д. Н., Козлов А.И., Вершубская Г.Г. и др., 2018).

Помимо нарастающей распространенности избытка массы тела, уже отнесенной многими учеными к разряду эпидемии, огромную тревогу специалистов вызывают увеличение частоты формирования у детей морбидного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и осложнений (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.), а также метаболического синдрома (МС) как основных причин инвалидизации и смертности в молодом возрасте (Бочарова О.В., Теплякова Е.Д., 2020; Jankowska A, Brzeziński M, Romanowicz-Sołtyszewska A et al, 2021). Кроме того, результаты современных исследований свидетельствуют о взаимосвязи ожирения с множеством иммуноопосредованных заболеваний (инфекционные болезни, аллергия, аутоиммунные и опухолевые процессы), которые могут быть связаны с парадоксальным изменением работы иммунной системы в форме реализации хронического неспецифического воспаления (ХНВ) в условиях избытка массы тела и формирования аномальной метаболической среды (Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML, 2016). При этом важно отметить, что более половины детей с ожирением сохраняют данную патологию во взрослой жизни, а это значительно повышает риски развития множественной коморбидности, инвалидности и снижения качества жизни в молодом возрасте (Ward ZJ, Long MW, Resch SC et al, 2017).

Поскольку экзогенно-конституциональное ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии, является самой частой формой данной патологии у детей и выявляется в 95-98% случаев, основой ведения пациентов является модификация образа жизни и характера питания (Петеркова В. А., Безлепкина О.Б., Васюкова О. В, и др, 2021; Шикалева АА., Шулаев А.В., Титова С.А., Зиятдинов А.И., 2022). К сожалению, несмотря на значительные совместные усилия со стороны профессиональных медицинских сообществ и системы здравоохранения, в решении глобальной проблемы ожирения серьезных успехов достичь пока не удается (Zhang X, Ha S, Lau HC et al, 2023; Васюкова О.В., Окоороков П.Л., Безлепкина О.Б., 2022).

Неэффективность стратегии стандартного подхода к лечению связана со множеством факторов, участвующих в развитии заболевания, как биологических, так и социально-экономических (Jankowska A, Brzeziński M, Romanowicz-Sołtyszewska A et al, 2021). В педиатрической практике ситуация значительно усугубляется ограниченными возможностями медикаментозной терапии как самого ожирения, так и его осложнений (Петеркова В. А., Безлепкина О.Б., Васюкова О. В, и др, 2021; Васюкова О.В., Огороков П.Л., Безлепкина О.Б., 2022).

Перечисленные аспекты заставляют ученых уделять все больше внимания проблеме детского ожирения, рассматривая его как многофакторный процесс, влекущий за собой изменение работы всех органов и систем организма (Schwartz MW, Seeley RO, Zeltser LM, et al, 2017). Основные направления исследований в этой области сосредоточены на изучении механизмов развития ожирения и его метаболических осложнений, поиск их ранних предикторов, а также возможностей влияния на патогенетические звенья формирования коморбидной патологии. Имеющиеся данные свидетельствуют, что не у всех пациентов с ожирением формируются метаболические осложнения заболевания (Çelik N, Ünsal G, Taştanoğlu H, 2024), что приоткрывает перспективы для выявления неизвестных в настоящее время протективных механизмов, способных предотвратить или отсрочить их формирование.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени проведено довольно много исследований, изучавших частоту формирования метаболических осложнений у пациентов с избытком массы тела, особенности работы иммунной системы в условиях ожирения и изменение состава кишечной микробиоты у таких пациентов (Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В., 2016; Artemniak-Wojtowicz D, Kucharska AM, Pyrżak B, 2020; Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JJ, et al, 2019). Однако наибольшая часть этих работ проведена в группах взрослых пациентов. При этом остается немало пробелов и противоречий, касающихся особенностей видового состава микробиоты кишечника (МК) и ее метаболической активности у детей с ожирением, не определены конкретные показатели ХНВ, ассоциированные с осложнениями заболевания. Кроме того, недостаточно данных о взаимосвязи ХНВ на фоне ожирения с метаболическим и микробиологическим профилем пациентов, особенно в детском возрасте, отсутствуют научно обоснованные иммунологические и микробиологические маркеры высокого риска развития осложнений ожирения. В связи с этим, изучение взаимосвязи различных клинико-метаболических, иммунологических и микробиологических показателей у детей с экзогенно-конституциональным ожирением представляется одной из перспективных стратегий, которая может быть использована для поиска ранних предикторов формирования метаболических осложнений заболевания и разработки персонализированной тактики ведения детей с избытком массы тела и ожирением.

Цель исследования

Установить предикторы развития осложнений экзогенно-конституционального ожирения у детей на основе оценки клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей для оптимизации тактики ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и структуры осложнений у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и представить клинико-метаболическую характеристику пациентов в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания.
2. Изучить уровни неспецифических маркеров воспаления и цитокиновый статус у детей с ожирением (уровень лейкоцитов, СОЭ, высокочувствительного СРБ, цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-10, ФНО- α) в зависимости от наличия или отсутствия осложнений.
3. Оценить состояние микробиоты кишечника и определить концентрации короткоцепочечных жирных кислот у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений.
4. Проанализировать взаимосвязь клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и оптимизировать алгоритм их наблюдения на основе разработанной математической модели оценки риска формирования метаболических осложнений.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре педиатрии ИПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2021 по 2024 г.г. Дизайн спланирован на основе принципов доказательной медицины в соответствии с поставленной целью и задачами исследования, при проведении которого использованы комплексные клинико-anamnesticheskie, иммунологические и микробиологические методы, адекватные методики статистического анализа.

В одномоментное контролируемое исследование были включены 188 детей с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте от 7 до 17 лет включительно, а также 23 здоровых ребенка в качестве группы контроля. Комплекс обследования включал оценку клинико-anamnesticheskih и антропометрических данных, общеклинические лабораторные и инструментальные исследования, а также специальные методы: оценку метаболического профиля, определение уровня цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α), биоимпедансометрию, анализ состава микробиоты просветного содержимого толстой кишки и определение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ StatTech v. 4.1.7. (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Исследование одобрено Комитетом по биоэтике научных исследований ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №253 от 14.09.2022). Каждый пациент или законный представитель давал согласие на участие в клиническом исследовании и использование своих личных данных в соответствии с принципами добровольности и информированности.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов исследования, обоснованность научных выводов и заключений подтверждается достаточным количеством участников и объёмом проведенных исследований, использованием современных тест-систем, анализаторов и соответствующих методов, а также современных методик статистической обработки полученных результатов в соответствии с критериями доказательной медицины.

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр педиатрии ИПО, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №5 от 24.12.24г.).

Основные положения проведенного исследования были обсуждены на Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения, молодые ученые – медицине» (г. Самара, 2023), XXV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2023), региональной научно-практической конференции «Современная эндокринология: актуальные вопросы теории и практики» (Самара, 2024), IV Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы» (Москва, 2024), XX Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Детская эндокринология XXI века: достижения и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2024), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина» (Самара, 2024).

Автор принимал участие во всех этапах проведенного исследования: анализировал данные современной литературы для выяснения степени изученности темы, проводил набор пациентов, сбор анамнестических данных, осмотр, клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов, участвовал в формировании клинических групп, а также в проведении преаналитической подготовки биологического материала (кровь, кал) для дальнейшего лабораторного исследования, вносил полученные результаты в базу данных. Соискатель совместно с научным руководителем проводил анализ и интерпретацию полученных результатов, подготовку материалов для публикаций и выступлений, представлял результаты проведенного исследования на конференциях различного уровня.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У детей с экзогенно-конституциональным ожирением имеет место раннее формирование множественных метаболических осложнений, выявляемых с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов. Доля пациентов с осложнениями, среди которых ведущими являются гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени и инсулинорезистентность, достигает 79,96%.

2. Предикторами формирования метаболических осложнений у детей с ожирением являются признаки наличия хронического неспецифического воспаления (повышение количества лейкоцитов, уровней СОЭ, СРБ и провоспалительных цитокинов в крови), а также изменение состава микробиоты толстой кишки с уменьшением содержания бифидобактерий и формированием патологических ассоциаций с определенными микроорганизмами.

3. Разработанная на основе установленных корреляций между клинико-метаболическими, иммунологическими и микробиологическими показателями, ассоциированными с осложнениями ожирения, математическая модель позволяет прогнозировать риски неблагоприятного течения заболевания и развития осложнений у детей с ожирением, а также оптимизировать тактику их ведения.

Научная новизна исследования

Впервые изучены уровни неспецифических маркеров воспаления и цитокиновый статус у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания: продемонстрировано увеличение показателей хронического неспецифического воспаления (Le, СОЭ, СРБ, ИЛ-6), более выраженное у пациентов с осложнениями ожирения, а также повышение концентрации ИЛ-1b у детей с ожирением вне зависимости от наличия осложнений заболевания.

Впервые оценен состав просветной микробиоты толстой кишки детей с ожирением с использованием культурного метода MALDI-ToF масс-спектрометрии и определены концентрации короткоцепочечных жирных кислот в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания.

Впервые проведена комплексная оценка взаимосвязи клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей у детей с ожирением, на основе выявленных корреляций установлены предикторы неблагоприятного течения заболевания и риска формирования метаболических осложнений: отсутствие в просветной микробиоте *Bifidobacterium catenulatum*, *Lactococcus lactis*, *Candida albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Weissella confusa* и, напротив, выявление *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Enterococcus mundtii*, *Acidovorax temperans*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus oralis*, *Parabacteroides distasonis*.

Впервые разработана математическая модель прогнозирования рисков формирования метаболических осложнений ожирения у детей, чувствительность которой составила 81,3%, специфичность - 80%.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в определении ранних иммунологических и микробиологических маркеров (предикторов) формирования метаболических осложнений ожирения у детей.

Полученные в ходе проведения исследования результаты дали возможность сформулировать способы прогнозирования неблагоприятного течения ожирения у детей и рисков развития осложнений, а также предложить персонифицированный алгоритм наблюдения таких пациентов для снижения числа случаев недоброкачественного течения заболевания с формированием метаболического синдрома.

Выявленные особенности иммунологического и микробиологического статуса детей с ожирением и предложенные алгоритмы могут быть использованы в практике врачей педиатров и детских эндокринологов как на поликлиническом этапе, так и при оказании помощи в условиях стационара для оптимизации тактики ведения детей с экзогенно-конституциональным ожирением, прогнозирования риска формирования и профилактики развития метаболических осложнений.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в диагностическую и лечебную работу ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница» им. Н.Н. Ивановой (отделение детской эндокринологии, эндокринологический центр и консультативно-диагностическое поликлиническое отделение), а также в работу ГБУЗ «Самарская городская поликлиника №3» (отделение медицинской реабилитации для детей). Теоретические положения, сформулированные в диссертации, внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Тема работы, материалы и методы, практические рекомендации, выводы и их обсуждения соответствуют паспорту специальности 3.1.21. – педиатрия: п. 1 - Изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 3 - Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Нарушение закономерностей развития детей: инновационные медико-организационные технологии в лечении и профилактике» (номер государственной регистрации АААА-А18-118111390008-7).

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 13 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science, а также 2 тезиса в сборниках трудов научных съездов и конференций. Получено 1 свидетельство о регистрации базы данных (RU 2023624468 от 07.12.2023) и 2 патента на изобретение (RU 2821562 C1 от 25.06.2024, RU 2823483 C1 от 23.07.2024).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 167 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 52 таблицами. Библиографический указатель включает 219 источников, из них 49 принадлежат отечественным авторам и 170 – зарубежным.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Клиническая часть исследования, включая забор биологического материала, проводилась на базе детского эндокринологического отделения ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» (главный врач к.м.н. Галахова О.О.). Лабораторные исследования проводились в ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой», а также на базах клинико-диагностической и микробиологической лабораторий Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (директор д.м.н., доцент Лямин А.В.).

Настоящая работа представляет собой одномоментное контролируемое исследование, в которое были включены 188 детей с экзогенно-конституциональным ожирением мужского и женского пола в возрасте от 7 до 17 лет включительно (средний возраст составил 13 лет [9;15]), находившихся на стационарном обследовании и лечении в детском эндокринологическом отделении ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой». В контрольную группу вошли 23 здоровых ребенка соответствующего возраста (дети первой группы здоровья, не имеющие избытка массы тела или ожирения, сопутствующих заболеваний или метаболических нарушений).

Критерии включения: наличие диагноза «Ожирение экзогенно-конституционального генеза» (согласно критериям антропометрических стандартов ВОЗ с подсчетом стандартного сигмального отклонения SDS с помощью программы WHO-AnthroPlus, версия 1.0.4); возраст детей от 7 до 17 лет включительно; отсутствие клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний, оказывающих потенциальное влияние на рост, вес и физическое развитие ребенка, а также синдромальных или моногенных форм ожирения (синдром Прадера-Вилли, Альстрема и т.д.); наличие добровольного информированного согласия законного представителя или ребенка (старше 14 лет) на обработку, хранение и анализ персональных данных, полученных в ходе исследования.

Критерии невключения: возраст до 7 лет и старше 18 лет; наличие у пациентов в анамнезе любых острых инфекционных и/или обострений хронических заболеваний в течение 1 месяца до включения в исследование, а также сопутствующей патологии, влияющей на физическое развитие ребенка (детский церебральный паралич, задержка физического или полового развития и т.д.); наличие синдромальных и моногенных форм ожирения (фенотипически или при наличии у пациента результатов генетического обследования); прием препаратов, оказывающих влияние на аппетит ребенка (глюкокортикостероиды, нейролептики, антидепрессанты и т.д.); прием в течение 1 месяца до включения в исследование препаратов, влияющих на кишечный микробиом (антибиотики, про- и пребиотики); отсутствие подписанного информированного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения: возникновение в ходе наблюдения иных причин, препятствующих проведению исследования согласно протоколу.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Общее количество детей с экзогенно-конституциональным ожирением составило 188 человек, средний возраст 12 лет [9; 14]. **На первом этапе** после оценки клинико-метаболических показателей пациенты были разделены на 2 группы: дети без метаболических осложнений (n=41) и дети с наличием метаболических осложнений

(n=147). В контрольную группу (КГ, n=23) вошли здоровые дети (первая группа здоровья, не имеющие избыточной массы тела, ожирения, других хронических заболеваний и функциональных нарушений, а также признаков метаболических нарушений по данным лабораторных и инструментальных исследований на момент обследования). При распределении по полу всех участников исследования, включая детей контрольной группы, доля мальчиков составила 53,55% (113 чел.), доля девочек – 46,44% (98 чел.).

На втором этапе, помимо изучения медицинской документации, клинико-анамнестического анализа и стандартного лабораторного обследования пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, всем детям были проведены дополнительные исследования, включающие: количественное определение уровня высокочувствительного СРБ с помощью «сэндвич»-методики ИФА с аналитической чувствительностью 0,05 мг/л; количественное определение уровней ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α с помощью набора для иммуноферментного определения цитокинов в плазме крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск) с помощью прибора "Дупех" (США). Также всем участникам было проведено микробиологическое исследование просветного содержимого толстой кишки с определением уровня КЦЖК. Пробоподготовка, посев и инкубация материала производились в анаэробных условиях, которые обеспечивались с помощью анаэробной станции «Bactron 300-2» (Sheldon Manufacturing Inc., США). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex LT (Bruker, Германия) в режиме Standard. Определение КЦЖК осуществлялось с помощью газового хроматографа «МАЭСТРО 7820» с масс-спектрометром модели Agilent 5975 и автоинжектором. Анализ проводили с использованием капиллярной кварцевой колонки HP-5ms 30 м×0,25 мм×0,25 мкм (неподвижная фаза: 5%-дифенил-95%-диметилсилоксан). Идентификация компонентов обеспечивалась путем сопоставления масс-спектров с библиотечными (библиотеки масс-спектров «NIST 2.0») и литературными данными.



Рисунок 1 - Дизайн проведенного исследования

На третьем этапе был проведен статистический анализ клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей пациентов для определения предикторов формирования осложнений ожирения и разработана математическая модель оценки риска неблагоприятного течения заболевания.

На четвертом этапе на основании полученных результатов предложена оптимизация алгоритма наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением для раннего прогнозирования риска формирования и профилактики развития метаболических осложнений.

Результаты исследования

Первичное клиническое обследование детей с ожирением показало, что их средний рост оказался равным 1,62 м [1,50;1,72], средний вес - 79 кг [60;94], среднее значение SDS ИМТ – 2,92 [2,25;3,35]. Доля детей с I степенью ожирения составила 18,61% (35 чел.), со II степенью - 30,85% (58 чел.), с III степенью - 44,68% (84 чел.), с IV степенью - 5,85% (11 чел.). В ходе проведения лабораторно-инструментального обследования детей с ожирением (контроль артериального давления, биохимический анализ крови, гликированный гемоглобин, гормональный профиль, глюкозо-толерантный тест, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) была оценена частота выявления у них основных метаболических осложнений (рис. 2): артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), нарушение углеводного обмена (НУО) или сахарный диабет 2 типа (СД2), гиперурикемия (ГУ), дислипидемия (ДЛ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

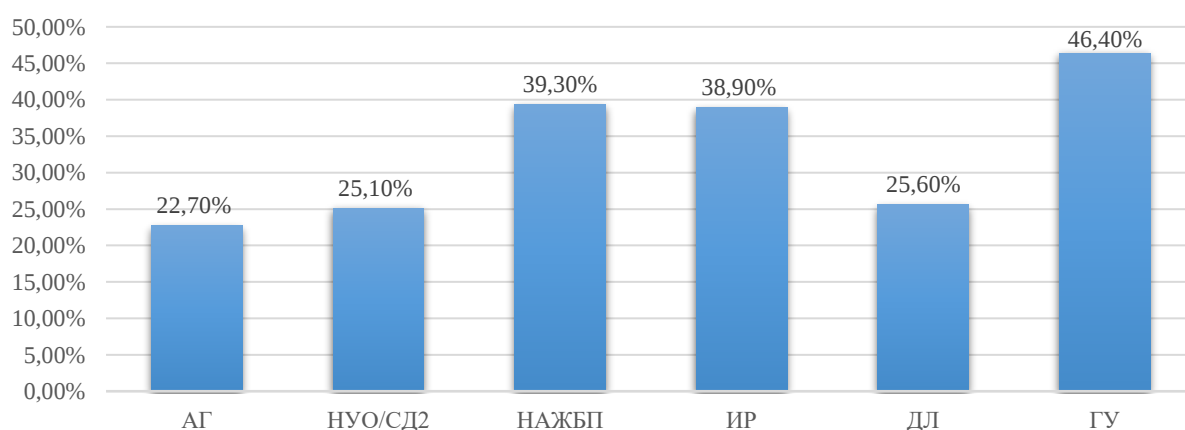


Рисунок 2 - Частота выявления метаболических осложнений у детей с ожирением

В общей сложности 79,96% обследованных детей с ожирением (147 чел.) имели различные осложнения заболевания. При этом 1 осложнение было зарегистрировано в 19,14% случаев (у 36 детей), 2 и 3 осложнения выявлялись с одинаковой частотой – в 18,61% случаев (у 35 и 35 детей, соответственно). Реже встречались множественные осложнения: 4 осложнения - у 21 ребенка (11,17%), 5 осложнений - у 15 детей (7,97%), 6 осложнений – у 7 детей (3,72%).

Полученные результаты продемонстрировали, что у детей с экзогенно-конституциональным ожирением имеет место раннее формирование множественных метаболических осложнений, выявляемых с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов, и легли в основу распределения участников исследования на группы. В первую группу вошли дети, не

имеющие осложнений ожирения и лабораторных изменений, ассоциированных с заболеванием ($n=41$), средний возраст составил 12 лет [9;14]. Вторую группу составили пациенты, имеющие на момент обследования одно или несколько осложнений ожирения и/или лабораторные изменения, ассоциированные с заболеванием ($n=147$), средний возраст - 13 лет [10;15]. В КГ вошли здоровые дети ($n=23$), средний возраст - 12 лет [8;14]. При этом все группы оказались сопоставимы по полу и возрасту участников ($p = 0,173$).

На втором этапе исследования была проведена оценка и сравнение клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей детей разных групп.

При сравнении роста-весовых показателей участников исследования были выявлены достоверные различия. Дети с наличием осложнений оказались статистически значимо выше детей, не имеющих осложнений ожирения, и детей КГ ($p < 0,001$). Оценка параметров веса выявила статистически значимые различия у детей разных групп: все дети с ожирением имели более высокий вес по сравнению с детьми КГ ($p < 0,001$), при этом вес детей с осложнениями ожирения оказался достоверно выше по сравнению с пациентами без осложнений ($p < 0,001$). Также нами был проведен анализ взаимосвязи между степенью ожирения и наличием осложнений заболевания. Выявлено, что у детей с I и II степенями ожирения изучаемые осложнения встречались статистически значимо реже, чем у пациентов с III и IV степенями ($p < 0,001$). Следовательно, более высокий вес ребенка ассоциирован с большей вероятностью формирования осложнений заболевания.

Сравнительный анализ данных анамнеза позволил выявить достоверные различия в продолжительности грудного вскармливания (ГВ) и наличии отягощенного семейного анамнеза (наличие родителей или сибсов с ожирением) у детей разных групп. Так, дети с ожирением имели статистически значимо более короткий период ГВ по сравнению с детьми КГ ($p = 0,034$), а также статистически значимо чаще отягощенный семейный анамнез ($p < 0,001$), при этом различий по обоим признакам между пациентами с осложнениями заболевания и без осложнений выявлено не было.

При изучении метаболического профиля у детей обследованных групп также были выявлены достоверные различия. Так, уровни большинства анализируемых биохимических показателей были статистически значимо более высокими у детей с наличием осложнений по сравнению с детьми без осложнений и КГ: липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), $p < 0,001$; триглицериды (ТГ), $p=0,003$; аланинаминотрансфераза (АЛТ), $p < 0,001$; аспартатаминотрансфераза (АСТ), $p < 0,001$; мочевая кислота (МчК), $p < 0,001$; гликированный гемоглобин (ГГ), $p < 0,001$. Уровни инсулина натощак и инсулина стимулированного также оказались достоверно более высокими в группе детей с осложнениями ожирения по сравнению с остальными обследованными ($p < 0,001$), а уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), напротив, статистически значимо более низким ($p < 0,001$).

Для оценки уровня висцерального жира (процент от общего содержания жира в организме), скорости базального метаболизма (ккал/сут) и общего процентного содержания жира в организме всем детям была проведена биоимпедансометрия. Продемонстрировано, что уровень висцерального жира был значимо выше у пациентов с наличием осложнений по сравнению с детьми, не имеющими осложнений, и КГ ($p < 0,001$). Скорость базального метаболизма также была

выше у детей с осложнениями ожирения по сравнению с детьми без осложнений и КГ ($p < 0,001$), что может быть связано с большей массой тела у пациентов с осложнениями. Кроме того, общее процентное содержание жира у пациентов с наличием осложнений ожирения оказалось выше по сравнению с остальными обследованными ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь заметной тесноты между общим (суммарным) количеством осложнений ожирения и общим содержанием жира в организме, а также уровнем висцерального жира ($p < 0,001$).

Важной частью исследования стало изучение иммунологического профиля участников, включавшее выявление у них признаков ХНВ и определение цитокинового статуса. Сравнительный анализ уровней неспецифических маркеров воспаления подтвердил, что у пациентов с ожирением, независимо от наличия или отсутствия осложнений, количество Le, уровни СОЭ и СРБ были значимо выше, чем у детей КГ ($p < 0,001$). Более того, были выявлены достоверное повышение общего количества Le и уровня СРБ у детей с осложнениями ожирения по сравнению с пациентами без осложнений ($p < 0,001$), а также прямая зависимость этих показателей от степени ожирения и веса пациентов ($p < 0,001$), что представлено на рисунке 3.

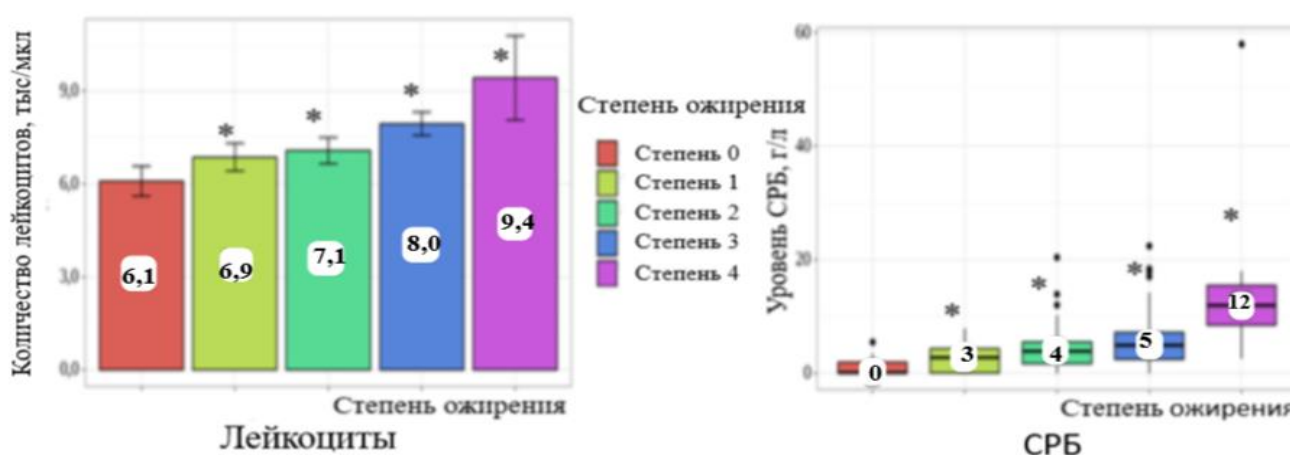


Рисунок 3 - Зависимость общего количества лейкоцитов и уровня СРБ у обследованных пациентов от степени ожирения

Кроме того, продемонстрировано, что показатели общего количества Le и уровня СРБ были значимо выше у пациентов, имеющих любое из изучаемых осложнений ($p < 0,05$), что подтверждает наличие у них ХНВ. Уровень СОЭ был статистически значимо более высоким только у пациентов с наличием АГ ($p = 0,017$). Выявлена умеренной тесноты прямая взаимосвязь между уровнями СРБ и Le ($p < 0,001$) и слабой тесноты прямая взаимосвязь между СОЭ и общим количеством осложнений ($p = 0,008$).

При оценке уровней цитокинов у детей обследованных групп (табл. 1) были получены статистически значимые различия для ИЛ-6 и ИЛ-1b. Так, у всех пациентов с ожирением эти показатели оказались статистически значимо более высокими, чем у детей КГ ($p = 0,002$). При этом у пациентов с наличием осложнений ожирения уровень ИЛ-6 был значимо выше по сравнению с пациентами без осложнений заболевания ($p = 0,006$). Анализ взаимосвязи уровней цитокинов с отдельными осложнениями ожирения показал, что уровень ИЛ-1b был статистически значимо более высоким у пациентов с наличием НУО/СД2 ($p = 0,024$), ГУ ($p = 0,001$), НАЖБП ($p = 0,010$),

а ИЛ-10 – у детей с ГУ ($p = 0,037$) и НАЖБП ($p = 0,046$). Также был выполнен корреляционный анализ, продемонстрировавший слабой тесноты прямую взаимосвязь уровня ИЛ-1b с общим количеством осложнений ожирения ($p = 0,002$).

Таблица 1 - Сравнительный анализ уровней цитокинов у детей изучаемых групп

Показатель	Изучаемые группы	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	p-значение
ИЛ-1b	КГ	0,029	0,000; 1,009	23	0,002 $p_{\text{без осл- КГ}} = 0,017$ $p_{\text{осл- КГ}} = 0,001$
	Дети без осложнений	1,596	0,000; 1,911	41	
	Дети с осложнениями	1,411	0,151; 1,945	147	
ИЛ-6	КГ	0,444	0,172; 0,643	23	0,006 $p_{\text{осл- КГ}} = 0,013$
	Дети без осложнений	0,680	0,292; 0,994	41	
	Дети с осложнениями	0,794	0,492; 1,428	147	
ИЛ-10	КГ	1,229	0,562; 2,446	23	0,439
	Дети без осложнений	1,408	0,636; 2,168	41	
	Дети с осложнениями	1,771	0,748; 2,740	147	
ИЛ-18	КГ	195,247	154,106; 260,374	23	0,851
	Дети без осложнений	221,974	154,179; 261,374	41	
	Дети с осложнениями	209,365	148,911; 269,124	147	
ФНО-α	КГ	0,662	0,160; 1,215	23	0,242
	Дети без осложнений	0,527	0,280; 1,032	41	
	Дети с осложнениями	0,728	0,394; 1,230	147	

Таким образом, признаки наличия ХНВ (повышение уровня Le, показателей СОЭ, СРБ и провоспалительных цитокинов в крови) могут рассматриваться в качестве предикторов формирования метаболических осложнений у детей с ожирением.

Другой важнейшей составляющей проведенного исследования стало изучение состава и метаболической активности МК у детей с ожирением. Общее число выделенных видов микроорганизмов у детей изучаемых групп составило 276. Общее количество видов микроорганизмов, выделенных у отдельных пациентов, варьировало от 2 до 21, среднее значение этого показателя у каждого обследованного составило 11 [7;12]. При этом статистически значимых различий в общем количестве бактерий у детей разных групп выявлено не было ($p = 0,376$).

При оценке видового разнообразия МК для каждого пациента было подсчитано количество отдельных видов микроорганизмов, которые входят в определенные группы в соответствии с филогенетическими признаками: бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, стрептококки, энтерококки, бактероиды. Сравнительный анализ видового разнообразия бактерий у детей изучаемых групп по большинству представителей МК статистически значимых различий не выявил, за исключением бифидобактерий. Так, у пациентов КГ эти микроорганизмы выделялись статистически значимо чаще, чем у пациентов с ожирением, вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания ($p = 0,015$).

Кроме того, отмечено статистически более частое выделение отдельных представителей бифидобактерий (*B. pseudocatenulatum* и *B. breve*) у пациентов КГ по сравнению с детьми с ожирением ($p = 0,009$ и $p = 0,003$, соответственно, а у пациентов с ожирением при наличии осложнений заболевания *B. catenulatum* выделялась статистически значимо реже, чем при их отсутствии ($p = 0,003$).

При анализе взаимосвязи каждой из 276 выделенных микроорганизмов с наличием осложнений ожирения оказалось, что у пациентов с осложнениями заболевания значимо реже, чем у детей без осложнений, выделялись такие представители МК, как *L. lactis*, *B. pseudocatenulatum*, *B. catenulatum*, *C. albicans*, и *S. salivarius*, а значимо чаще выделялись *A. temperans*, *P. distasonis*, *V. Parvula*, *Streptococcus oralis*, *W. Confuse*, *E. mundtii*, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Взаимосвязь выделения отдельных представителей МК с осложнениями ожирения у детей

Показатель	Категория обнаружения микроорганизма	Клиническая группа		р-значение
		Дети без осложнений	Дети с осложнениями	
<i>B. pseudocatenulatum</i>	Не обнаружена	24 (96,0)	93 (86,1)	0,009
	Обнаружена	1 (4,0)	15 (13,9)	
<i>B. catenulatum</i>	Не обнаружена	20 (80,0)	105 (97,2)	0,004
	Обнаружена	5 (20,0)	3 (2,8)	
<i>L. lactis</i>	Не обнаружена	21 (84,0)	105 (97,2)	0,007
	Обнаружена	4 (16,0)	3 (2,8)	
<i>C. albicans</i>	Не обнаружена	24 (96,0)	104 (96,3)	0,005
	Обнаружена	1 (4,0)	4 (3,7)	
<i>A. temperans</i>	Не обнаружена	25 (100,0)	107 (99,1)	0,036
	Обнаружена	0 (0,0)	1 (0,9)	
<i>S. salivarius</i>	Не обнаружена	20 (80,0)	96 (88,9)	0,016
	Обнаружена	5 (20,0)	12 (11,1)	
<i>P. distasonis</i>	Не обнаружена	25 (100,0)	93 (86,1)	0,029
	Обнаружена	0 (0,0)	15 (13,9)	
<i>V. parvula</i>	Не обнаружена	25 (100,0)	106 (98,1)	0,013
	Обнаружена	0 (0,0)	2 (1,9)	
<i>S. oralis</i>	Не обнаружена	25 (100,0)	104 (96,3)	0,001
	Обнаружена	0 (0,0)	4 (3,7)	
<i>W. confusa</i>	Не обнаружена	25 (100,0)	107 (99,1)	0,036
	Обнаружена	0 (0,0)	1 (0,9)	
<i>E. mundtii</i>	Не обнаружена	25 (100,0)	107 (99,1)	0,036
	Обнаружена	0 (0,0)	1 (0,9)	

Следовательно, изменение состава микробиоты толстой кишки с уменьшением содержания бифидобактерий и формированием патологических ассоциаций с выявленными микроорганизмами (табл. 2) могут рассматриваться в качестве микробиологических предикторов формирования метаболических осложнений у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

В соответствии с поставленными задачами была изучена взаимосвязь между наличием отдельных осложнений у детей с ожирением и составом МК. Установлено достоверное снижение частоты выделения бифидобактерий и стрептококков у пациентов с АГ ($p = 0,013$). Кроме того, выявлены отдельные ассоциации с конкретными микроорганизмами. Так, у пациентов с ДЛ отмечено более частое выделение *P. aeruginosa* ($p = 0,027$), *E. avium* ($p = 0,049$) и *L. reuteri* ($p = 0,038$), и, напротив, более редкое выделение *L. rhamnosus* ($p = 0,044$) и *K. oxytoca* ($p = 0,022$). У пациентов с наличием НУО или СД2 в составе МК значимо чаще выделялся *S. hominis* ($p = 0,015$),

а у пациентов с ИР – *S. gallolyticus* ($p = 0,024$). В группе детей с наличием НАЖБП реже выделялись *L. paraplantarum* ($p = 0,043$) и *L. lactis* ($p = 0,011$), но достоверно чаще – *E. faecalis* ($p = 0,033$) и *C. amycolatum* ($p = 0,007$).

Анализ взаимосвязи общего количества осложнений ожирения с отдельными представителями МК продемонстрировал достоверность различий для ряда бактерий. Так, при увеличении количества осложнений у детей с ожирением статистически значимо чаще выделялись *E. avium* ($p = 0,041$), *L. mucosae* ($p = 0,040$), *D. fastidiosa* ($p = 0,038$) и *E. avium* ($p = 0,041$), но значимо реже – *L. lactis* ($p < 0,001$), *C. albicans* ($p = 0,032$), *S. salivarius* ($p = 0,012$) и *B. catenulatum* ($p = 0,034$).

Для оценки метаболической активности МК у детей с ожирением нами был определен уровень содержания четырех КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляной и изомасляной) в просветном содержимом толстой кишки 133 пациентов с ожирением и 23 детей КГ методом газовой хроматографии. Проведенный статистический анализ включал оценку различий уровней КЦЖК у детей изучаемых групп, а также их взаимосвязи с разнообразием МК и осложнениями заболевания.

При изучении концентраций отдельных КЦЖК у пациентов разных групп статистически значимых различий выявлено не было. Также не было найдено зависимости концентрации каждой КЦЖК от пола, возраста, параметров веса, роста, степени ожирения, данных анамнеза. Не было выявлено достоверных различий и при поиске взаимосвязи концентраций КЦЖК с отдельными осложнениями ожирения, а также с их общим количеством. Тем не менее, при анализе взаимосвязи состава МК с концентрациями КЦЖК были получены статистически значимые результаты. Так, было выявлено довольно большое число корреляций уровней отдельных КЦЖК с различными представителями МК, что является отражением метаболической активности соответствующих бактерий.

На следующем этапе исследования проведена оценка взаимосвязи клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей 156 пациентов с ожирением, из которых в группу без осложнений заболевания вошли 25 человек, а в группу с осложнениями – 108 человек. Прежде всего мы сравнили данные метаболических показателей (скорости базального метаболизма (ккал/сут), уровня висцерального жира (%), процентного содержания жира (%)) с уровнем воспалительных маркеров и данными микробиологического профиля, а также провели сравнительный анализ уровней воспалительных маркеров у пациентов, имеющих ожирение, с результатами исследования МК.

При оценке взаимосвязи параметров метаболизма с показателями неспецифических воспалительных маркеров (Le, СОЭ, СРБ) и уровнями цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α) была выявлена слабой тесноты прямая взаимосвязь скорости базального метаболизма с уровнем ИЛ-1b, обнаружена статистически значимая умеренной тесноты прямая взаимосвязь общего процентного содержания жира в организме с уровнями Le, СОЭ, СРБ и слабой тесноты прямая взаимосвязь с ИЛ-1b, ИЛ-6, а также прямая корреляция уровня висцерального жира со всеми неспецифическими маркерами воспаления, концентрациями ИЛ-1b и ИЛ-6.

Изучение взаимосвязи параметров метаболизма с данными микробиологического профиля позволило установить статистически значимую слабой тесноты обратную взаимосвязь с двумя группами бактерий: бифидобактериями ($p = 0,009$) и стрептококками ($p = 0,028$). При сравнении скорости базального метаболизма с частотой выделения отдельных представителей МК получены

статистически значимые различия для таких бактерий, как *L. plantarum* ($p = 0,038$), *B. pseudocatenulatum* ($p = 0,039$), *C. braakii* ($p = 0,003$), *S. vestibularis* ($p = 0,011$), *S. salivarius* ($p = 0,001$), *A. fumigatus* ($p = 0,045$). Также установлена статистически значимая слабой тесноты обратная взаимосвязь процентного содержания жира в организме с энтеробактериями ($p = 0,015$) и статистически значимые различия с частотой выделения отдельных микроорганизмов: *L. garvieae* ($p = 0,014$), *K. pneumoniae* ($p = 0,036$), *L. lactis* ($p = 0,002$), *L. gastricus* ($p = 0,038$), *S. salivarius* ($p = 0,030$), *B. breve* ($p = 0,032$), *L. sakei* ($p = 0,049$), *C. koseri* ($p = 0,042$), *S. oralis* ($p = 0,031$).

При оценке зависимости уровней КЦЖК от метаболических показателей (уровень АЛТ, АСТ, холестерина и его фракций, ГТ, уровнями с-пептида и инсулина) статистически значимых результатов получено не было, кроме слабой тесноты обратной взаимосвязи концентрации уксусной кислоты со скоростью базального метаболизма ($p = 0,031$).

Для выявления взаимосвязи иммунологического и микробиологического профилей мы проанализировали уровень воспалительных маркеров у пациентов с ожирением в зависимости от выделения определенных групп бактерий и отдельных представителей МК. Нами установлена статистически значимая слабой тесноты обратная взаимосвязь группы бифидобактерий с показателями СОЭ и СРБ, а также группы стрептококков с уровнями СРБ и ИЛ-1b, представленная в таблице 3. Кроме того, была выявлена слабой тесноты прямая взаимосвязь между частотой выделения бактероидов с уровнем СРБ ($p = 0,027$). Взаимосвязи уровня воспалительных маркеров с остальными группами бактерий (лактобактерии, клостридии) выявлено не было.

Таблица 3 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня воспалительных маркеров с частотой выделения различных групп бактерий

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p-значение
СОЭ – Бифидобактерии	-0,183	Слабая	0,022
СРБ – Бифидобактерии	-0,268	Слабая	< 0,001
СРБ – Стрептококки	-0,224	Слабая	0,005
СРБ – Бактероиды	0,177	Слабая	0,027
ИЛ-1b – Стрептококки	-0,252	Слабая	0,002

При сравнении количества лейкоцитов у детей с ожирением в зависимости от выделения отдельных представителей МК с помощью U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента были выявлены статистически значимые различия. Так, при увеличении их количества чаще выделялись такие бактерии, как *Enterobacter hormaechei* ($p = 0,023$), *Corynebacterium coyleae* ($p = 0,007$), *K. variicola* ($p = 0,035$) и *S. hominis* ($p = 0,009$), а значимо реже *S. aureus* ($p = 0,045$), *S. salivarius* ($p = 0,036$), *V. parvula* ($p = 0,041$), *L. gastricus* ($p = 0,018$), *L. paralimentarius* ($p = 0,027$). Также были установлены статистически значимые различия для показателей СОЭ и СРБ с частотой выделения некоторых представителей МК.

Затем был проведен анализ взаимосвязи уровней цитокинов с отдельными представителями МК. Изучение уровней ИЛ-1b и ИЛ-6 в зависимости от выделения отдельных микроорганизмов выявляло достоверные различия для 13 бактерий, уровней ИЛ-10 и ИЛ-18 – для 7 микроорганизмов, уровня ФНО- α – для 10 представителей МК.

При изучении взаимосвязей уровней КЦЖК с воспалительными маркерами (количество лейкоцитов, показатели СОЭ, СРБ, уровень сывороточных цитокинов) достоверных результатов получено не было.

На основании проведенного статистического анализа с применением метода логистической регрессии, подтвердившего наличие достоверных различий клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений, были построены 2 математические модели, позволяющие оценить вероятность их развития и прогнозировать риск формирования метаболически осложненного ожирения.

Модель 1 - Прогнозирование риска развития метаболических осложнений ожирения у детей (патент на изобретение RU 2821562 C1 от 25.06.2024 г.) основано на расчете индекса массы тела ($\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$) и определении концентрации инсулина в сыворотке крови натощак и после проведения глюкозо-толерантного теста.

При проведении статистического анализа с применением U-критерия Манна-Уитни были установлены достоверные различия в значениях ИМТ у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений ($p < 0,001$), а также в содержании инсулина в сыворотке крови натощак и через 2 часа после глюкозо-толерантного теста ($\text{AUC} = 0,848 \pm 0,035$ с 95% ДИ: 0,778 – 0,917. Пороговое значение $\geq 0,77$).

Проведенный ROC-анализ (рис. 4) продемонстрировал хорошую прогностическую способность применения соответствующей формулы, а также позволил установить оптимальное пороговое значение данного показателя и приемлемые уровни чувствительности (81,3%) и специфичности (80,0%) для выбранного порогового значения, указанного в способе прогнозирования риска формирования осложнений ожирения у детей. Различия в содержании инсулина в сыворотке крови натощак и через 2 часа после глюкозо-толерантного теста у пациентов разных групп были статистически значимы и имели значение $p < 0,001$.

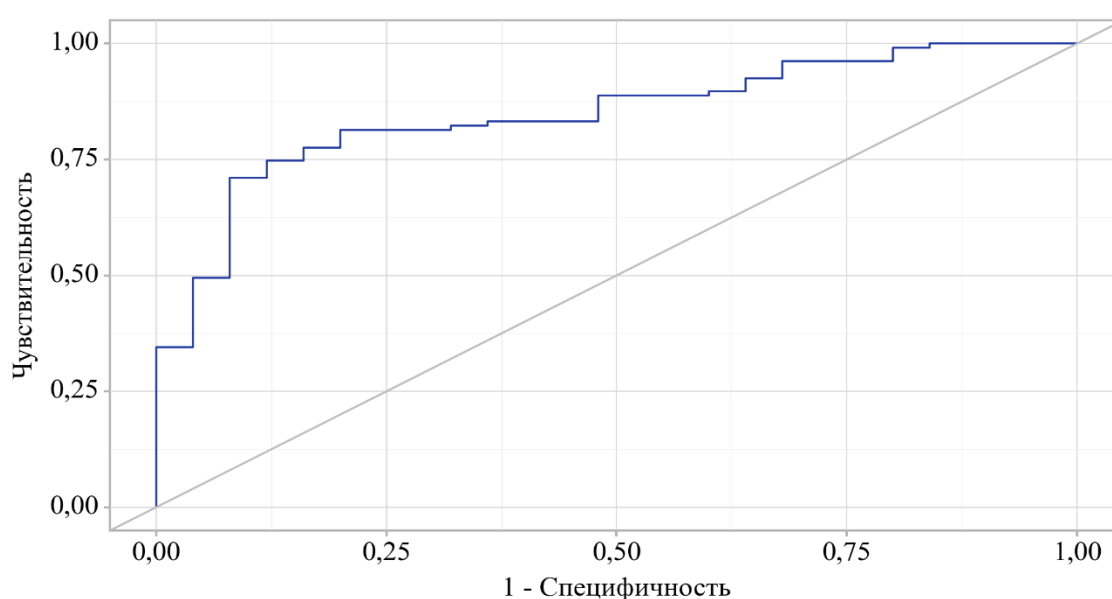


Рисунок 4 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений ожирения от значения логистической функции

Вероятность риска развития осложнений ожирения рассчитывается по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -5,083 + 0,142 \times \text{ИМТ} + 0,05 \times \text{ИН} + 0,01 \times \text{ИГ};$$

где P – вероятность развития осложнений, e – экспонента (2,7182 - константа), z – зависимая бинарная переменная (наличие или отсутствие осложнений), ИМТ – индекс массы тела, ИН – концентрация инсулина в сыворотке крови натощак (мкЕд/мл), ИГ – концентрация инсулина в сыворотке крови после глюкозо-толерантного теста (мкЕд/мл), -5,083 – константа, 0,142, 0,050 и 0,010 – коэффициенты, полученные экспериментально. По полученному значению $P \geq 0,77$ делают вывод о наличии риска развития осложнений ожирения, $P < 0,77$ – об отсутствии риска развития метаболических осложнений ожирения.

По подобному принципу была построена **вторая модель - Прогнозирование риска формирования метаболически осложненного ожирения у детей** (патент на изобретение RU 2823483 C1 от 23.07.2024 г.), основанная на оценке индекса массы тела ($\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$) и выявлении (1 группа) или отсутствии (2 группа) некоторых видов микроорганизмов (*B. catenulatum*, *L. lactis*, *C. albicans*, *S. salivarius*, *W. confusa* – 1 группа; *B. pseudocatenulatum*, *E. mundtii*, *A. temperans*, *V. parvula*, *S. oralis*, *P. distasonis* – 2 группа), продемонстрировавших прямую или обратную взаимосвязь с развитием осложнений.

Для оценки риска формирования метаболически осложненного ожирения у ребенка рассчитывается микробиологический индекс: в случае отсутствия выделения микроорганизмов 1 группы или наличия выделения микроорганизмов 2 группы присваивается 1 балл, затем баллы суммируются. Вероятность риска развития осложнений оценивается по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -8,626 + 1,007 \times \text{МИ} + 0,198 \times \text{ИМТ};$$

где P – вероятность развития осложнений, e – экспонента (2,7182 - константа), z – зависимая бинарная переменная (наличие осложнений и отсутствие осложнений), МИ – микробиологический индекс, ИМТ – индекс массы тела, -8,626 – константа, 1,007 и 0,198 – коэффициенты, полученные экспериментально. Проведенный ROC-анализ также продемонстрировал хорошую прогностическую способность ($\text{AUC} = 0,793 \pm 0,043$ с 95% ДИ: 0,710 - 0,877). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение P составило 0,78. При $P \geq 0,78$ делают вывод о наличии риска развития осложнений, при $P < 0,78$ – об отсутствии риска. Для данного порогового значения установлены приемлемые уровни чувствительности (73%) и специфичности (72%).

Таким образом, разработанные на основе установленных корреляций между клинико-метаболическими, иммунологическими и микробиологическими показателями, ассоциированными с осложнениями ожирения, математические модели позволяют прогнозировать риски неблагоприятного течения заболевания и развития осложнений у детей с ожирением.

На заключительном этапе исследования в соответствии с полученными результатами и на основании разработанных математических моделей был предложен **оптимизированный алгоритм** наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением, включающий несколько этапов (рис. 5).



Рисунок 5 - Оптимизация алгоритма наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением

1. Выявление ожирения у ребенка при проведении ежегодного профилактического осмотра.

Все дети с ожирением получают стандартные общепринятые рекомендации по изменению образа жизни и характера питания.

2а. При выявлении ожирения 1-2 степени пациент направляется на второй этап диспансеризации к детскому эндокринологу, где ему проводится расчет риска развития метаболических осложнений ожирения с использованием предложенной математической модели на основании микробиологического исследования просветного содержимого толстой кишки методом MALDI-ToF масс-спектрометрии.

- При выявлении низкого риска: рекомендуется амбулаторное наблюдение с динамической оценкой риска и определением уровней ИЛ-1b, ИЛ-6 в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания 1 раз в 6 месяцев.
- При выявлении высокого риска: рекомендуется обследование в условиях стационара с целью исключения осложнений ожирения; решение вопроса о назначении медикаментозной терапии с целью снижения веса и коррекции осложнений; дальнейшее наблюдение 1 раз в 3 месяца.

2б. При выявлении ожирения 3-4 степени пациент направляется на госпитализацию в специализированное отделение (детское эндокринологическое отделение) для выявления осложнений заболевания.

- При отсутствии осложнений ожирения производится расчет риска их формирования:
 - При выявлении низкого риска рекомендуется обследование в условиях стационара 1 раз в год; определение уровней ИЛ-1b и ИЛ-6 в качестве предикторов неблагоприятного течения заболевания.
 - При выявлении высокого риска формирования метаболических осложнений ожирения рекомендуется обследование в условиях стационара 1 раз в 6 месяцев; назначение медикаментозной терапии для снижения массы тела и коррекции осложнений.

- При наличии у ребенка осложнений ожирения рекомендуется постоянное наблюдение и лечение у детского эндокринолога с назначением медикаментозной терапии.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании проведена комплексная оценка взаимосвязи показателей метаболического профиля, цитокинового статуса и состава кишечной микробиоты у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, изучены клинико-метаболические, иммунологические и микробиологические аспекты заболевания у детей в зависимости от наличия или отсутствия у них метаболических осложнений. Полученные результаты позволили выделить предикторы неблагоприятного течения ожирения и риска формирования метаболических осложнений в детском возрасте: наличие хронического неспецифического воспаления (повышение количества Le, уровней СОЭ, СРБ и провоспалительных цитокинов в крови), а также изменение состава микробиоты толстой кишки с уменьшением содержания бифидобактерий и формированием патологических ассоциаций с некоторыми микроорганизмами. На основе полученных корреляций разработана математическая модель оценки риска развития метаболических осложнений ожирения у детей, а также предложена оптимизация алгоритма персонифицированного ведения детей с экзогенно-конституциональным ожирением на основе клинико-метаболических, иммунологических и микробиологических критериев.

Полученные данные открывают перспективы для дальнейшей разработки темы:

- Более глубокое изучение процессов иммунометаболизма с уточнением клеточно-молекулярных механизмов взаимосвязи осложнений ожирения с особенностями функционирования иммунной системы у детей.
- Изучение возможностей использования методов, модифицирующих кишечную микробиоту и влияющих на иммунный гомеостаз, в программах профилактики и лечения детского ожирения.
- Создание диагностических тест-систем для определения отдельных представителей микробиоты кишечника, ассоциированных с неблагоприятным течением ожирения, и внедрение их использования в клиническую практику в качестве скрининга риска развития метаболических осложнений у детей с ожирением.

ВЫВОДЫ

1. У детей с экзогенно-конституциональным ожирением высока частота выявления метаболических осложнений (79,96%). В их структуре гиперурикемия составляет 46,40%, неалкогольная жировая болезнь печени - 39,30%, инсулинорезистентность - 38,90%, дислипидемия - 25,60%, нарушение углеводного обмена/сахарный диабет 2 типа - 25,10%, артериальная гипертензия - 22,70%. У 80% пациентов выявляются 2 и более осложнений ожирения.

2. Для детей с ожирением характерно наличие феномена хронического неспецифического воспаления, проявляющегося повышением уровней СОЭ, Le, СРБ, ИЛ-1b и ИЛ-6, более выраженное в группе детей с метаболическими осложнениями, что может рассматриваться в качестве их иммунологических предикторов. Минимальное пороговое значение изучаемых показателей воспаления в точках cut-off, которым соответствовало наивысшее значение индекса

Юдена, составило 6,3 тыс/мкл для уровня Le; 6 мм/ч для СОЭ; 4,5 мг/л для СРБ; 0,015 пг/мл для ИЛ-1b; 0,159 пг/мл для ИЛ-6.

3. Состав микробиоты толстой кишки у детей с ожирением характеризуется снижением частоты выделения бифидобактерий. К микробиологическим предикторам развития метаболических осложнений ожирения у детей относится отсутствие в просветной микробиоте *Bifidobacterium catenulatum*, *Lactococcus lactis*, *Candida albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Weissella confusa* и, напротив, выявление *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Enterococcus mundtii*, *Acidovorax temperans*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus oralis*, *Parabacteroides distasonis*. Не выявлено различий в уровнях концентраций КЖК у детей с ожирением в зависимости от наличия и отсутствия осложнений заболевания.

4. Установлены корреляции между клинико-метаболическими, иммунологическими и микробиологическими показателями, ассоциированные с риском развития метаболических осложнений у детей с ожирением: прямая корреляция процентного содержания жира в организме с уровнем неспецифических маркеров воспаления (СОЭ, Le, СРБ); прямая корреляция уровня висцерального жира - со всеми изучаемыми неспецифическими маркерами воспаления и повышением уровней ИЛ-1b и ИЛ-6; обратная корреляция уровней неспецифических воспалительных маркеров с частотой выделения бифидобактерий и стрептококков.

5. На основании выявленных корреляций разработана математическая модель оценки риска формирования метаболических осложнений ожирения и оптимизирован алгоритм ведения детей с экзогенно-конституциональным ожирением, который включает оценку риска развития у них осложнений, а также порядок наблюдения за детьми с разными степенями ожирения, ориентированный на профилактику осложнений заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс лабораторного обследования детей без наличия метаболических осложнений ожирения рекомендуется включение исследования просветного содержимого толстой кишки методом MALDI – ToF масс-спектрометрии для выявления микроорганизмов, ассоциированных с развитием метаболических осложнений: *Bifidobacterium catenulatum*, *Lactococcus lactis*, *Candida albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Weissella confusa* и, напротив, выявление *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Enterococcus mundtii*, *Acidovorax temperans*, *Veillonella parvula*, *Streptococcus oralis*, *Parabacteroides distasonis*.
2. Для оценки риска развития осложнений ожирения у детей рекомендуется использовать разработанную математическую модель, основанную на выявлении предложенных метаболических, иммунологических и микробиологических предикторов.
3. Предложенный оптимизированный алгоритм наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением рекомендуется использовать в амбулаторной клинической практике врачей педиатров и детских эндокринологов, а также в детских эндокринологических стационарах с целью раннего выявления рисков неблагоприятного течения заболевания, предотвращения развития метаболических осложнений или их своевременной коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Скворцова О.В. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? / Н.Б. Мигачева, О.В. Скворцова, Е.Г. Михайлова, Д.А. Ракчеева // **Аллергология и иммунология в педиатрии**. – 2021. Т. 66. – №3. – С. 17-26.
2. Скворцова О.В. Хроническое неспецифическое воспаление на фоне ожирения у ребенка с синдромом Прадера-Вилли: клиническое наблюдение / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова, Д.А. Ракчеева // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2022. Т. 101. – №5. – С. 163-168.
3. Скворцова О.В. Оценка распространенности избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре. / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова, Л.И. Каткова // **Медицинский вестник Юга России**. – 2022. Т. 13. – №4. – С. 106-113.
4. Скворцова, О.В. Парадоксы иммунного ответа при ожирении / Н.Б. Мигачева, О.В. Скворцова, Т.И. Каганова, А.С. Гинзбург // **Эффективная фармакотерапия**. – 2023. Т. 19. – №28. – С. 30-36.
5. Скворцова, О.В. Современный взгляд на метаболические особенности детского ожирения и его осложнения / О.В. Скворцова // **Наука молодых**. – 2023. – Т. 11. - №4. – С. 595–606.
6. Скворцова, О.В. Иммунометаболические аспекты хронического неспецифического воспаления на фоне ожирения / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова // **Медицинский совет**. – 2023. Т. 17. – №12. – С. 75-82.
7. Скворцова, О.В. Потенциальная роль бифидобактерий в развитии ожирения у детей / О.В. Скворцова // В сборнике: Аспирантские чтения - 2023: молодые ученые - медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Самара, 2024. С. 245-248.
8. Скворцова, О.В. Взаимосвязь иммунологических маркеров воспаления с фенотипами ожирения у детей / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова // В книге: Инновационные технологии в эндокринологии (ИТЭ 2024). Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. Москва, 2024. С. 188.
9. Скворцова, О.В. Клинико-метаболическая характеристика детей с разными фенотипами ожирения / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова // **Эффективная фармакотерапия**. – 2024. – Т. 20. – № 13. – С. 16-22.
10. Скворцова, О.В. 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. // **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18, № 19. – С. 245-253.
11. Skvortsova O.V., Kaiumov K.A., Ulivanova V.A., Alekseev D.V., Lyamin A.V., Migacheva N.B., Ismatullin D.D Prevalence of *Sutterella wadsworthensis* in the fecal microbiota of obese children. **Russian Journal of Infection and Immunity**. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 187-190.
12. Мигачева, Н.Б. Оценка видового разнообразия анаэробной кишечной микробиоты у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением / Н.Б. Мигачева, О.В. Скворцова, А.В. Лямин и др. // **Вопросы питания**. – 2024. – Т. 93. – № 3. – С. 16-24.
13. Скворцова, О.В. Роль микробиоты кишечника и отдельных продуктов их метаболизма в развитии ожирения у детей / О.В. Скворцова, Н.Б. Мигачева, Т.И. Каганова и др. // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17. – № 3. – С. 83-89.

14. Сковцова, О.В. Взаимосвязь между уровнями маркеров воспаления, цитокиновым профилем и составом кишечной микробиоты у детей с ожирением / О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева // **Лечение и профилактика**. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 5-11.
15. Сковцова, О.В. Маркеры хронического неспецифического воспаления у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и их взаимосвязь с метаболическими осложнениями заболевания / О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева, Е.Г. Михайлова // **Российский педиатрический журнал**. – 2025. – Т. 28. – № 1. – С. 47-53.

ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624468: заявл. 13.11.2023: опубл. 07.12.2023 / О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
2. Патент на изобретение № 2821562 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/107, G01N 33/74. Способ прогнозирования риска метаболических осложнений ожирения у детей: № 2024105859: заявл. 06.03.2024: опубл. 25.06.2024 / О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева, Ерещенко А.А. и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
3. Патент на изобретение № 2823483 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/48. Способ прогнозирования риска формирования фенотипа метаболически нездорового ожирения у детей: № 2024105851: заявл. 06.03.2024: опубл. 23.07.2024 / О.В. Сковцова, Н.Б. Мигачева, Ерещенко А.А. и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
АЛТ – аланинаминотрансфераза	МчК – мочевая кислота
АСТ – аспартатаминотрансфераза	НУО – нарушение углеводного обмена
БА – бронхиальная астма	ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
БМ – базальный метаболизм	ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ГВ – грудное вскармливание	СД2 – сахарный диабет второго типа
ГГ – гликированный гемоглобин	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ГТТ – глюкозо-толерантный тест	СРБ – С-реактивный белок
ГУ – гиперурикемия	ТГ – триглицериды
ДЛ – дислипидемия	ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ИЛ-1b – интерлейкин 1b	Le – лейкоциты
ИЛ-6 – интерлейкин-6	MALDI-ToF MC – Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization Time-of-Flight масспектрометрия
ИЛ-10 – интерлейкин-10	ROC-анализ - receiver operating characteristic
ИЛ-18 – интерлейкин-18	
ИМТ – индекс массы тела	
ИР – инсулинорезистентность	
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты	