

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Н.Б. Мигачёва

Самара – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Нерешенные проблемы детского ожирения.....	15
1.2. Метаболические основы формирования ожирения у детей.....	17
1.3. Метаболические осложнения ожирения у детей и подростков.....	20
1.4. Фенотипы ожирения: метаболически осложненное и неосложненное ожирение.....	25
1.5. Особенности работы иммунной системы в условиях ожирения и феномен хронического неспецифического воспаления.....	27
1.6. Роль микробиома кишечника в развитии ожирения и его осложнений.....	34
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн клинического исследования и общая характеристика участников.....	41
2.2. Методы обследования участников.....	43
2.2.1. Клинико-anamнестический этап.....	43
2.2.2. Антропометрия.....	44
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	45
2.2.4. Инструментальные методы исследования.....	48
2.3. Статистическая обработка данных.....	49
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Клинико-метаболическая характеристика участников исследования.....	51
3.1.1. Общая клинико-anamнестическая характеристика.....	51
3.1.2. Оценка метаболического профиля пациентов.....	58
3.1.3. Оценка данных биоимпедансометрии.....	60

3.2. Результаты изучения иммунологического профиля.....	64
3.2.1. Сравнительный анализ воспалительных маркеров и иммунологических показателей у детей изучаемых групп.....	64
3.2.2. Взаимосвязь уровней неспецифических воспалительных маркеров с осложнениями ожирения.....	65
3.2.3. Взаимосвязь уровней цитокинов с осложнениями ожирения.....	69
3.3. Результаты исследования микробиологического профиля.....	71
3.3.1. Результаты исследования микробиоты толстой кишки.....	71
3.3.2. Микробиологические предикторы осложнений экзогенно-конституционального ожирения у детей.....	73
3.3.3. Результаты исследования уровня короткоцепочечных жирных кислот.....	80
Глава 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ.....	83
4.1. Взаимосвязь метаболического и иммунологического профилей....	83
4.1.1. Взаимосвязь параметров метаболизма с уровнем воспалительных маркеров.....	83
4.1.2. Взаимосвязь параметров метаболизма с данными микробиологического профиля.....	86
4.2. Взаимосвязь иммунологического и микробиологического профилей.....	90
4.2.1. Взаимосвязь неспецифических воспалительных маркеров с отдельными представителями микробиоты кишечника.....	90
4.2.2. Взаимосвязь уровня цитокинов с отдельными представителями микробиоты кишечника.....	95

4.3. Математические модели оценки риска развития метаболических осложнений ожирения у детей на основе предложенных предикторов.....	99
4.4. Клинические примеры.....	103
4.5. Оптимизация алгоритма наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением и избытком массы тела.....	106
Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 [6, 103]. 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 [141]. При этом наблюдается активная 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 [152], 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 [161]. Такая негативная эпидемиологическая тенденция характерна и для Российской Федерации, в различных регионах которой частота выявления данной патологии в 2019 году варьировала от 5,5% до 26,1% [12, 17].

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 [6, 145]. 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 [58]. При этом важно отметить, что более половины детей с ожирением сохраняют данную патологию во взрослой жизни, а это значительно повышает риски развития множественной коморбидности и снижения качества жизни в молодом возрасте [189, 49].

Поскольку экзогенно-конституциональное ожирение, связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии, является самым частым видом данной патологии у детей и выявляется в 95-98% случаев, основой ведения пациентов является модификация образа жизни и характера питания [19, 24]. 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 [8, 103]. Неэффективность стратегии стандартного подхода к лечению связана с участием в развитии заболевания множества биологических и социально-экономических факторов [145]. В педиатрической практике проблема значительно усугубляется ограниченными возможностями медикаментозной терапии как самого ожирения, так и его осложнений [8, 19].

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 [162]. 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. Изучение метаболических, иммунологических и микробиологических особенностей при ожирении у детей, а также их потенциальной взаимосвязи представляется одной из перспективных стратегий, способных привести к персонализации тактики наблюдения за

детьми с избытком массы тела и ожирением и снизить риски формирования у них метаболических осложнений.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время проведено довольно много исследований, изучавших частоту и риски формирования метаболических осложнений у пациентов с избытком массы тела, особенности работы иммунной системы в условиях ожирения и изменение состава микробиоты кишечника (МК) у пациентов с данным заболеванием, их потенциальную взаимосвязь и роль в развитии осложнений ожирения [9, 59, 98]. Однако наибольшая часть таких исследований проведена в группах взрослых пациентов. В детском возрасте остается много пробелов и противоречий относительно видового состава МК и ее метаболической активности у пациентов с ожирением, отсутствуют конкретные иммунологические маркеры ХНВ, ассоциированные с осложнениями ожирения.

До настоящего не проводилось исследований взаимосвязи ХНВ на фоне ожирения с метаболическим и микробиологическим профилем пациентов, особенно в детском возрасте, отсутствуют научно обоснованные иммунологические и микробиологические предикторы риска развития осложнений ожирения.

Более того, на протяжении нескольких лет дискуссионным остается вопрос выделения отдельных фенотипов ожирения (ФО): метаболически неосложненного («здорового») и метаболически осложненного («нездорового») [97]. В соответствии с результатами современных исследований не у всех пациентов с ожирением развиваются метаболические осложнения заболевания [75], что открывает перспективы для изучения неизвестных в настоящее время протективных механизмов, препятствующих формированию осложнений. Понимание особенностей взаимосвязи метаболических, иммунологических и микробиологических механизмов, лежащих в основе развития осложнений ожирения у детей, может дать

возможность определения ранних предикторов их развития и стать основой персонализированного ведения пациентов.

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-1 β , 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.

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 культуромного 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 работы

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 риска неблагоприятного течения экзогенно-конституционального ожирения у детей с развитием осложнений, а также предложить оптимизированный алгоритм наблюдения таких пациентов для снижения вероятности 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 у них 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-anamnestические, 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, а также 23 здоровых ребенка в качестве группы контроля. Комплекс обследования включал оценку клинико-anamnestических и антропометрических данных, общеклинические лабораторные и инструментальные исследования, а также специальные методы: оценку метаболического профиля, определение уровня цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α), биоимпедансометрию, анализ состава микробиоты просветного содержимого толстого кишечника и определение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).

Статистическая обработка полученных результатов исследования 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.

Основные положения, 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 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.

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.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

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

Апробация результатов исследований

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

Основные положения проведенного исследования были обсуждены на V Съезде Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (Москва, 2022), 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).

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу государственного бюджетного учреждения

здравоохранения «Самарская областная детская клиническая больница» им. Н.Н. Ивановой (отделение детской эндокринологии, эндокринологический центр и консультативно-диагностическое поликлиническое отделение), а также в работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «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.

Личный вклад автора

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.

Связь исследования с проблемным планом кафедры педиатрии ИПО

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 диссертации

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 диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нерешенные проблемы ожирения в педиатрии

Детское ожирение является одной из важнейших проблем современной педиатрии. Последние десятилетия характеризуются мощной тенденцией к увеличению распространенности этой патологии, которую многие ученые склонны считать глобальной пандемией [47, 58]. Так, в соответствии с данными Всемирной федерации по борьбе с ожирением, в настоящее время этим заболеванием страдают 39 миллионов детей до 5 лет и 340 миллионов детей и подростков от 5 до 19 лет [141]. В 2016 году распространенность детского ожирения в США составляла 18,5%, в Китае и странах Европы – 16% [169, 208, 210]. По результатам эпидемиологических исследований на территории Российской Федерации в Свердловской области в 2019 году частота выявления ожирения у детей до 14 лет также составила 16,3% [2]. Кроме того, в 2022 году по данным Росстата было зафиксировано 108 тысяч новых случаев заболевания ожирением среди детей до 14 лет и 40 тысяч случаев среди подростков 15-17 лет [16].

Большую роль в увеличении распространенности детского ожирения внесла пандемия COVID-19. В результате введенных мер изоляции произошло резкое изменение образа жизни школьников (дистанционное обучение, снижение спонтанной двигательной активности, ограничение занятий спортом, выраженное сокращение времени пребывания на свежем воздухе и т.д.), вследствие чего во всех странах мира был отмечен выраженный скачок роста заболеваемости [20]. Например, результаты крупномасштабного многоцентрового исследования в США с участием 432 тыс. детей продемонстрировали, что на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции ежемесячный прирост детского ожирения увеличился вдвое, и в 2020 году ожирением страдали уже 22,4% детей наблюдаемой группы по сравнению с 13% в 2016 году [20, 139].

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями ожирение – это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме [19]. По определению ВОЗ, ожирение - это патологическое или чрезмерное накопление жира, представляющее риск для здоровья [67]. В любом случае, ожирение является многофакторным заболеванием, развитие которого обусловлено взаимодействием различных внешних и внутренних составляющих: генетических, средовых, психосоциальных и экономических факторов, определяющих образ жизни и культуру питания семьи, включающих, помимо прочего, недостаточную медицинскую грамотность населения и недопонимание родителями последствий ожирения у ребенка [34, 140, 160]. Вероятно, именно с этим связаны проблемы достижения контроля над неконтролируемым ростом распространенности данной патологии, особенно в педиатрической популяции.

Глобальная пандемия детского ожирения сопровождается и увеличением частоты выявления метаболических осложнений этого заболевания, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД2), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), дислипидемия и другие [39, 74, 140]. Безусловно, такие исходы сопровождаются значительным нарушением качества жизни детей и подростков, приводят к множеству ограничений, способствуют ранней инвалидизации и увеличению рисков смертности в молодом возрасте [9, 36], что является основой серьезного экономического бремени как для самих пациентов, так и для государства в целом, т.к. требует огромных финансовых затрат на лечение ожирения и его осложнений у данной группы пациентов.

Еще одной нерешенной проблемой, связанной с детским ожирением, является то, что в настоящее время перечень зарегистрированных препаратов для лечения ожирения у детей крайне ограничен, а критериями их назначения являются возраст не менее 12 лет и неэффективность мероприятий по изменению образа жизни и характера питания не менее одного года [19]. При

этом, с одной стороны, из-за позднего начала медикаментозного лечения может быть упущено время, необходимое для достижения контроля заболевания. С другой стороны, используемые препараты имеют довольно много побочных эффектов и ограничений, таких как необходимость достаточной комплаентности со стороны родителей, высокая стоимость и инъекционная форма введения [8]. В совокупности, это приводит к неуклонному снижению качества жизни детей с ожирением и формированию психологических проблем, требующих широкого мультидисциплинарного подхода к их решению, а также больших экономических затрат со стороны пациента, системы здравоохранения и общества в целом.

1.2. Метаболические основы формирования ожирения у детей

Несмотря на колоссальные достижения современных биомедицинских знаний, позволяющих рассматривать ожирение с самых разных точек зрения, ученые по-прежнему считают основным пусковым механизмом в развитии этого заболевания несоответствие между потреблением калорий и расходом энергии [13]. С точки зрения физиологии, основой формирования ожирения являются общие жировые запасы организма, образующиеся в результате совокупности энергопотребления, энергозатрат и распределения питательных веществ [97]. Каждый из этих процессов зависит от множества факторов. Так, увеличение энергопотребления может возникать на фоне различных форм нарушения аппетита (изменение регуляции чувства сытости и голода, чувствительности к внешним сигналам, повреждения гипоталамуса и центральной нервной системы, психологические факторы и пр.). Снижение энергозатрат возникает при низкой метаболической активности безжировой массы тела, недостаточной активности симпатической нервной системы, дефиците некоторых гормонов (лептин, тироксин), на фоне малоподвижного образа жизни, патологически низкой массы тела или спонтанной двигательной активности, а также при нарушении окисления жиров. Кроме того, на распределение питательных веществ оказывают влияние всевозможные виды

нарушения формирования безжировой массы тела и патологические изменения метаболизма адипоцитов [51, 66, 162].

Таким образом, существующее понимание биохимических и физиологических процессов формирования и накопления жировой ткани в организме определяет понятие энергетического баланса – динамической системы, которая обеспечивает стабильность массы тела и запасов жировой ткани на протяжении длительного времени [48]. При положительном энергетическом балансе (когда поступление калорий больше, чем их расход) происходит избыточное накопление жировой ткани. Ключевым звеном этой системы является адаптивный термогенез, то есть функциональные изменения в организме при прибавке или потере веса, которые, в свою очередь, зависят от объёма безжировой массы тела, общих энергозатрат и энергозатрат организма в покое. Доказано, что даже минимальные, но длительно сохраняющиеся изменения (около 1-2% от суточной потребности в энергии) могут приводить к значительным колебаниям в весе [102]. Как следствие, все процессы в организме, которые сопровождаются изменением адаптивного термогенеза, приводят к нарушению биохимических процессов. Так, например, избыточное потребление углеводов приводит к увеличению стимуляции окислительных процессов, а дефицит углеводов в рационе приводит к замедлению их окисления в течение нескольких дней [80].

При этом основную роль в балансе энергопотребления и энергозатрат играют биохимические процессы в жировой ткани, печени и поджелудочной железе. Так, синтез глюкозы печенью напрямую связан с запасами гликогена. При достаточных его запасах процессы гликогенолиза и глюконеогенеза на фоне физиологической активности инсулина снижаются, а при малых — увеличиваются. Следовательно, увеличение запасов гликогена в печени приводит к увеличению поступления глюкозы в кровеносное русло, что обуславливает последующее повышение секреции инсулина, замедление процессов липолиза в адипоцитах и ускорение утилизации глюкозы тканями [126]. В свою очередь, избыточное потребление углеводов замедляет

окисление глюкозы, следствием чего является повышение скорости окисления липидов и ускорение их накопления. Таким образом, несмотря на то, что избыточное потребление углеводов, действительно, приводит к накоплению жира в организме, это происходит не за счет прямого превращения, а за счет усиления окисления поступающих с едой липидов [138, 135, 153].

Современные исследования, связанные с изучением метаболических изменений при ожирении у детей, обращают особое внимание на некоторые физиологические особенности детского организма, которые при определенных условиях могут способствовать более быстрому развитию данного заболевания и формированию его осложнений в детском и подростковом возрасте. Важнейшей из них является физиологическая инсулинорезистентность (ИР) подростков. Показано, что в период полового созревания происходит физиологическое увеличение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы, тогда как чувствительность к инсулину основных инсулиночувствительных клеток повышается несколько позже [14]. Учитывая эндокринные эффекты инсулина, оказывающие влияние на жировую ткань (стимуляция накопления триглицеридов, активация липопротеинлипазы, усиление транспорта глюкозы, ингибирование внутриклеточной липазы), а также его анаболическое действие и стимуляцию аппетита, физиологическую инсулинорезистентность подростков на фоне изменения пищевых привычек можно рассматривать в качестве важнейшего фактора риска формирования ожирения [176].

Увеличение выработки инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) – еще одна физиологическая особенность организма ребенка, влияющая на обменные процессы. Молекула ИПФР-1 по структуре похожа на молекулу инсулина, а также инсулиноподобные белки, связывающие факторы роста. Именно этот гормон обеспечивает все основные эффекты соматотропина, прежде всего, регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток. В периоды физиологического вытяжения ребенка (6-7 лет) и полового созревания, характеризующиеся максимально интенсивным линейным

ростом, концентрация ИПФР-1 чрезвычайно велика [199]. С одной стороны, это может пролонгировать физиологическую ИР подростков. С другой стороны, половые стероиды также стимулируют выработку данного гормона в печени, следствием чего является активная прибавка в росте и весе. Соответственно, в случае положительного энергетического баланса описанные физиологические особенности детского организма могут способствовать патологической прибавке в весе и развитию патологической инсулинорезистентности [200].

Не вызывает сомнений, что именно метаболические изменения на фоне ожирения, в первую очередь, развитие патологической ИР, лежат в основе формирования осложнений данного заболевания, в том числе у детей и подростков [38, 142, 157]. Наиболее частыми из них в детском возрасте являются артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена (НУО) или сахарный диабет второго типа (СД2), дислипидемия, а также неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Важно отметить, что в детском возрасте в настоящее время не выделяется понятие МС ввиду отсутствия точных критериев постановки диагноза [89]. Тем не менее, раннее развитие ассоциированных с ожирением заболеваний может стать причиной формирования полного МС в последующем и способствовать повышению реализации острой сердечно-сосудистой патологии, а также значительному снижению качества жизни пациентов, инвалидизации и смертности в молодом возрасте.

1.3. Метаболические осложнения ожирения у детей и подростков

Лежащие в основе развития МС осложнения ожирения у детей приводят к множеству неблагоприятных последствий, включающих реализацию ранних форм атеросклероза, осложнения СД, повышение риска формирования фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [25, 33]. Понимание механизмов развития осложнений ожирения и особенностей их течения в

детском возрасте необходимо для выявления ранних предикторов формирования МС и создания эффективных профилактических стратегий.

АГ – одно из наиболее частых осложнений ожирения, в том числе в детском возрасте. В соответствии с результатами проведенного китайскими учеными в 2019 году метаанализа распространенность данного осложнения у детей с избытком массы тела и ожирением достигает 4,99% и 15,27%, соответственно, в то время как распространенность АГ у детей без лишнего веса составляет всего 1,90% [107]. Важно отметить, что АГ может протекать бессимптомно и медленно прогрессировать, что часто является причиной несвоевременной диагностики данного осложнения, особенно на амбулаторном этапе и в детском возрасте [11, 53, 133, 158].

На регуляцию работы сердечно-сосудистой системы и развитие АГ в условиях ожирения оказывают влияние различные факторы, ключевыми из которых являются ИР, работа ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, натрийуретический пептид и высокий процент висцерального жира. Так, описанное ранее увеличение выброса у детей с ожирением инсулина повышает реабсорбцию натрия в проксимальных почечных канальцах, что приводит к гиперволемии и усилению общей периферической сопротивляемости сосудов, следствием чего является повышение артериального давления (АД) [136, 137]. Кроме того, сигнальные пути инсулина регулируют метаболизм глюкозы и липидов в сердце. При развитии ИР происходит увеличение окисления липидов и снижение окисления глюкозы, что приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой системы. Другой важный механизм взаимосвязи ИР и кардиоваскулярной патологии заключается в нарушении работы ренин-ангиотензиновой системы, который может приводить не только к развитию АГ, но и к гиперстимуляции митоген-активируемой протеинкиназы. В результате происходит повреждение сосудистой стенки и последующая эндотелиальная дисфункция, лежащая в основе развития атеросклероза и острых сердечно-сосудистых рисков [61].

Противоположное действие при АГ оказывает натрийуретический пептид, который синтезируется кардиомиоцитами в ответ на чрезмерное растяжение клеток сердечной мышцы. Основными физиологическими эффектами этого пептида являются расширение сосудов, снижение выработки альдостерона и ренина, уменьшение нагрузки на миокард и улучшение коллатерального коронарного кровотока, что довольно длительно компенсирует формирующуюся АГ [83]. Наконец, еще одним фактором, влияющим на развитие гипертонической болезни при ожирении, является компрессия почек за счет накопления висцерального жира и его отложения в забрюшинном пространстве. Такое распределение подкожно-жировой клетчатки способствует повышению внутрибрюшного давления вследствие сдавления почечных вен, лимфатических сосудов и почечной паренхимы, что приводит к повышению АД [165].

На фоне общего роста распространенности ожирения у детей и подростков отмечается тревожная тенденция к увеличению частоты развития у них таких осложнений, как НУО и СД2 [211]. Еще 10 лет назад результаты эпидемиологических исследований в США демонстрировали высокий уровень распространенности СД2 у детей, составлявший 12,5 на 100 000 детского населения, а в 2017 году этот показатель увеличился до 0,32 на 1000 детей [209]. Эксперты прогнозируют, что к 2050 году распространенность этого заболевания среди детей увеличится на 178% [191]. Наибольшую тревогу при рассмотрении этой проблемы вызывают вторичные осложнения СД2 у детей. По сравнению с диагнозом, поставленным в более позднем возрасте, наличие СД2 в детском возрасте сопряжено с более быстрым развитием микрососудистых осложнений и неблагоприятным исходом сердечно-сосудистых заболеваний [91, 214].

Безусловно, в развитии СД2 принимают участие различные факторы: гестационный диабет у матери во время беременности, генетическая предрасположенность, низкий вес ребенка при рождении, характер вскармливания. Тем не менее, при наличии ожирения риск развития данного

заболевания значительно возрастает. Доказано, что отложение жировой ткани в области внутренних органов и скелетных мышц достоверно коррелирует с развитием выраженной ИР и гиперинсулинемии, которая в дальнейшем способствует более быстрому формированию СД2 [212, 213]. При этом у детей имеется ряд особенностей, одной из которых является длительное бессимптомное течение. Истинная клиническая симптоматика СД2 развивается только при выраженной декомпенсации заболевания. Некоторые важные симптомы (полиурия, полидипсия, потеря веса) отсутствуют в течение длительного времени, несмотря на то, что прогрессирование СД2 в детском возрасте происходит быстрее, чем у взрослых пациентов. Кроме того, тяжелые осложнения СД (диабетический кетоацидоз) у детей развиваются только в 6-11% случаев, в то время как риски микрососудистых осложнений, напротив, возрастают [209, 217]. Так, неврологические осложнения (диабетическая полинейропатия), ретинопатия и нефропатия в среднем развиваются через 5 лет от начала манифестации СД2 при отсутствии компенсации заболевания, что приводит к инвалидизации в очень молодом возрасте [91, 116].

НАЖБП является серьезным осложнением ожирения, рассматриваемым в качестве компонента МС [5]. Средний показатель распространенности НАЖБП у детей с ожирением составляет 34% [168], а по данным одного из недавних эпидемиологических исследований достигает 42% [202]. Точную частоту выявления этой патологии определить довольно сложно, учитывая отсутствие единого стандарта диагностики и наличие множества спорных вопросов в критериях постановки диагноза, особенно в детском возрасте. Так, активно изучаемые у взрослых лабораторные маркеры НАЖБП (проколлаген I, III, IV — биомаркеры повышенного отложения внеклеточного матрикса) не подтвердили статистической значимости в детском возрасте в связи с активным ростом костной массы [101]. Тем не менее, результаты некоторых исследований демонстрируют негативные эпидемиологические тенденции относительно распространенности НАЖБП у детей: по данным ученых Калифорнийского университета, частота ее выявления в детской популяции

увеличилась с 36,0 на 100 000 в 2009 г. до 58,2 на 100 000 в 2018 г. ($p < 0,001$) [124]. Данный эпидемиологический тренд подтверждается и рядом других исследований в этой области [70, 155, 187].

Патофизиология НАЖБП у детей с ожирением многофакторна и включает изменения в пищевом поведении, гормональные нарушения, генетические и эпигенетические механизмы. Важной основой для развития НАЖБП является стеатоз, формирующийся на фоне ИР и являющийся результатом накопления липидов в клетках печени, что связано с избыточным поступлением жирных кислот из жировых отложений и ускоренным липогенезом [29, 148]. Кроме того, ИР также способствует изменению баланса между образованием триглицеридов и синтезом липопротеинов, что приводит к чрезмерному накоплению свободных жирных кислот в гепатоцитах, нарушению окисления жирных кислот и выведения липопротеинов из гепатоцитов [156]. При этом происходит снижение способности инсулина подавлять липолиз в жировой ткани и нарушение регуляции выработки глюкозы в печени, т. е. глюконеогенеза, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование ИР и развитие СД2, а также появление участков фиброза [65]. Наиболее же серьезные риски при формировании этого осложнения сопряжены с развитием неалкогольного стеатогепатита с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [28, 106, 134].

Таким образом, мы рассмотрели наиболее часто встречающиеся метаболические осложнения ожирения в детском возрасте, которые в дальнейшем приводят к инвалидизации, ухудшению качества и снижению продолжительности жизни пациентов и требуют строгих мер коррекции. Перечисленные аспекты свидетельствуют о серьезной значимости осложнений ожирения у детей и диктуют необходимость их обязательной профилактики и раннего выявления.

1.4. Фенотипы ожирения: метаболически осложненное и неосложненное ожирение

Несмотря на общепринятую ассоциацию высоких значений индекса массы тела (ИМТ) и метаболических нарушений, у ряда пациентов с ожирением высокой степени не выявляются осложнения этого заболевания, в то время как люди с низким ИМТ могут иметь различные проявления МС, в том числе в детском возрасте [27, 67]. В конце прошлого столетия E. Sims представил результаты ранее проведенных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших, что избыточная масса тела и ожирение не всегда ассоциированы с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [188]. Именно тогда был впервые поднят вопрос необходимости выделения различных фенотипов ожирения (ФО): «метаболически здорового» (МЗО) и «метаболически нездорового» ожирения (МНЗО). Однако до настоящего времени ученые ведут дискуссию, связанную с отсутствием единых критериев для разделения этих фенотипов [79, 163]. Так, большая часть ученых при определении ФО основывается только на наличии или отсутствии метаболических осложнений. Результаты одного из таких масштабных многоцентровых европейских исследований, проанализировавшего данные более 160 тысяч человек, продемонстрировали наличие ожирения у 11 – 26% участников, при этом распространенность МНО у них составила от 24% до 78% в разных странах [201]. Другие ученые при определении ФО предлагают руководствоваться не только наличием или отсутствием у пациентов с ожирением компонентов МС, но и учитывать уровень неспецифических маркеров воспаления [10, 22]. Таким образом, существующие противоречия, безусловно, могут влиять на оценку распространенности различных ФО в популяции.

В то же время, продолжающаяся дискуссия касается и вопроса о целесообразности выделения ФО как таковых, поскольку некоторые данные свидетельствуют о том, что наличие ожирения в любом случае ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от наличия

или отсутствия других нарушений обмена веществ [23]. Кроме того, результаты длительных когортных исследований демонстрируют возможность смены фенотипа с исходного МЗО на МНЗО в течение жизни примерно у 40% пациентов с ожирением [147]. Тем не менее, острые сердечно-сосудистые осложнения несколько чаще диагностировались у пациентов с метаболически нездоровым фенотипом. Именно поэтому некоторые исследователи настаивают на необходимости выделения различных ФО как на одной из главных предиктивных возможностей в предотвращении последующих метаболических нарушений [4]. Так, в одном из недавних исследований, проведенном группой турецких ученых, было доказано, что изменение соотношения уровней АСТ/АЛТ у детей ассоциировано с фенотипом МНЗО, т.е. может быть ранним маркером неблагоприятного течения ожирения [75]. В другом подобном исследовании были выявлены кардио-метаболические риски, ассоциированные с МНЗО у детей и подростков [100]. Существуют доказательства взаимосвязи МНЗО и с другими патологическими состояниями. Так, в апреле 2023 г. были опубликованы результаты крупномасштабного многоцентрового исследования, проведенного в рамках Проекта по борьбе с метаболическим синдромом и охватившего более 797 тыс. европейцев из шести когорт, изучавшего риск развития любого вида рака в зависимости от ФО. Было установлено, что МНЗО связано с более высоким риском развития любого вида рака, ассоциированного с ожирением (рака прямой или толстой кишки, желчного пузыря, печени, эндометрия, поджелудочной железы), а также с несколькими видами рака, не ассоциированными с ожирением [146].

Интересным с точки зрения исходов различных ФО является факт лучшего снижения сердечно-сосудистых рисков при изменении образа жизни и характера питания у пациентов с МЗО по сравнению с МНЗО, продемонстрированного в одном из крупных исследований [64]. Следовательно, МНЗО можно рассматривать как фактор риска развития различных, в том числе неочевидных осложнений. Еще одной стороной

дискутируемого вопроса является обсуждение факторов, которые могут оказывать влияние на формирование определенного фенотипа. Помимо генетической предрасположенности, к их числу в настоящее время относят особенности распределения жировой ткани и высокий процент висцерального жира, интенсивность хронического неспецифического воспаления (ХНВ), а также изменения состава кишечной микробиоты [67].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют единые общепринятые критерии метаболического здоровья и нездоровья, в том числе в педиатрической практике. На наш взгляд, целесообразность изучения метаболически осложненных и неосложненных ФО у детей не вызывает сомнения и определяется перспективами разработки способов раннего прогнозирования рисков неблагоприятного течения заболевания с целью дальнейшего снижения вероятности развития МС и других осложнений. Однако вопросы, касающиеся биологической основы формирования этих фенотипов и влияющих на эти процессы факторов, нуждаются в дальнейшей разработке и диктуют необходимость продолжения проведения исследований в этой области.

1.5. Особенности работы иммунной системы в условиях ожирения и феномен хронического неспецифического воспаления

В последние годы большой научный интерес представляют иммунометаболические аспекты ожирения, которые напрямую или опосредованно влияют на возникновение осложнений ожирения и формирование коморбидной патологии, в том числе у детей и подростков. В первую очередь, обращает на себя внимание более тяжелый характер течения бактериальных и вирусных инфекций у пациентов с ожирением, что стало особенно актуальной проблемой в период пандемии COVID-19 [99, 149, 159]. Появились убедительные данные о более высокой распространенности у пациентов с ожирением аллергических заболеваний – бронхиальной астмы и аллергического ринита, в то время как вопрос о взаимосвязи ожирения

и атопического дерматита в научной литературе активно дискутируется [1, 37]. Показано наличие прямой взаимосвязи между наличием МС и увеличением риска развития опухолевых процессов [7, 41, 144, 166, 182]. Наконец, результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ожирение является одним из важных факторов риска развития нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний [56]. Таким образом, в последние годы появляется все больше доказательств, подтверждающих влияние ожирения на развитие и течение многих патологических состояний, в т. ч. связанных с изменением работы иммунной системы в условиях лишнего веса и формированием хронического неспецифического воспаления (ХНВ).

В настоящее время жировая ткань рассматривается не только как эндокринный, но и иммунологически активный орган, играющий важнейшую роль в регуляции энергетического и иммунного гомеостаза [59]. Помимо своей основной энергетической функции, жировая ткань выделяет множество различных гормонов, адипокинов и факторов роста. Морфологически, кроме адипоцитов, в строении жировой ткани принимают участие соединительная ткань, обеспечивающая ее матрикс, а также стромальная сосудистая фракция, включающая в себя преадипоциты, иммунные (макрофаги, Т-, В-лимфоциты) и эндотелиальные клетки, сосудистые предшественники, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки [94, 157, 195]. По мере прогрессирования ожирения происходят определенные изменения секреторной функции и морфологической структуры жировой ткани, приводящие к формированию воспалительного процесса.

Условно в патогенезе развития воспаления при ожирении можно выделить несколько стадий: гипертрофия адипоцитов, гипоксия, некроз адипоцитов, клеточная инфильтрация и формирование фиброза [178]. При положительном энергетическом балансе происходит избыточное накопление жировой ткани. На клеточном уровне процесс увеличения жировой ткани в объеме может происходить за счет гипертрофии или гиперплазии адипоцитов. Показано, что размер адипоцитов и их количество коррелируют

с наличием осложнений ожирения, формированием метаболического синдрома, независимо от ИМТ [115, 215]. При этом ожирение, возникающее вследствие гиперпластических процессов в жировой ткани, более благоприятно, чем ожирение, связанное с гипертрофией адипоцитов. Считается, что при избыточном потреблении калорий процессы гиперплазии адипоцитов изначально преобладают, благодаря определенным адаптивным механизмам со стороны жировой ткани и иммунной системы. К таким механизмам можно отнести активный адипогенез (дифференцировку преадипоцитов в зрелые клетки), образование внеклеточного матрикса, который обеспечивает архитектуру ткани за счет быстрой адаптации к динамическим изменениям адипоцитов, а также активацию макрофагов 2-го типа, которые секретируют противовоспалительные цитокины [40, 55]. Таким образом, при гиперплазии адипоцитов преобладают противовоспалительные процессы, обеспечивающие метаболическую адаптацию клеток к избыточному поступлению липидов, что способствует предотвращению гипоксии, которая является главным триггером воспаления. При гиперпластическом ожирении морфологически жировая ткань характеризуется выраженной сосудистой сетью, значительно меньшими в объеме адипоцитами и отсутствием участков фиброза.

Напротив, при гипертрофическом ожирении жировая ткань, помимо увеличенных в размере адипоцитов, имеет более выраженные участки гипоксии, фиброза и большое количество макрофагов в своей структуре [52, 125, 130]. Гипертрофия адипоцитов приводит к секреции большого количества различных веществ, ассоциированных с инсулинорезистентностью и принимающих непосредственное участие в развитии хронического воспаления (лептин, резистин, фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α), интерлейкин-6, интерлейкин-8, ингибитор активатора плазминогена-1, компоненты ренин-ангиотензиновой системы и др.). Подобные изменения характерны и для детского возраста. Так, группа ученых из Каира на примере 86 девочек продемонстрировала наличие положительной корреляции между

увеличением концентрации ряда цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-4, ИЛ-5 и ФНО- α), участвующих в регуляции процесса воспаления, с уровнем висцерального жира [171].

Также известно, что ИЛ-6 усиливает образование С-реактивного белка (СРБ), а лептин, один из главных гормонов жировой ткани, обеспечивающий регуляцию энергетических, метаболических и нейроэндокринных процессов, обладает также свойствами провоспалительного цитокина. Избыточная секреция этих медиаторов приводит к активации лимфоцитов, усилению пролиферации и дифференцировки гранулоцитов [108]. В то же время уровень адипонектина – гормона с регуляторной и противовоспалительной активностью – с увеличением веса снижается, что является фактором, поддерживающим развитие и течение ХНВ [104]. При этом оба типа ремоделирования жировой ткани регулируются генетическими и эпигенетическими факторами, которые в настоящее время активно изучаются [94].

Для адекватной регуляции функции адипоцитов при патологическом увеличении объема жировой ткани крайне важен ее ангиогенез. В норме жировая ткань сама секретирует и продуцирует ангиогенные факторы, модулирующие сосудистую структуру: фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2, лептин, адипонектин [117, 206]. При выраженном наборе веса из-за недостаточного ангиогенеза процессы гипертрофии адипоцитов начинают преобладать над их гиперплазией, что сопровождается развитием участков гипоксии и повышением риска формирования хронического воспаления. Однако при недостаточной перфузии жировой ткани кислородом гипоксические процессы приобретают еще одну точку приложения в отношении возникновения воспалительного процесса - активация генетической программы индуцируемого гипоксией фактора 1 [76, 81]. При кислородном голодании факторы, индуцируемые гипоксией, перемещаются в ядро клетки, где связывают факторы транскрипции, реагирующие на уменьшение доступного кислорода в клеточной среде, что способствует

ускорению апоптоза и гибели адипоцитов. Помимо усиления экспрессии генов, данный механизм также активирует воспалительный процесс, который вызывает дальнейшую секрецию некоторых медиаторов воспаления: сосудистого эндотелиального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста 2, трансформирующего фактора роста альфа, некоторых воспалительных цитокинов (ИЛ-18 и ИЛ-33) [177].

В результате развития воспалительного процесса в очагах гипоксии происходит некроз адипоцитов с последующей миграцией в эти участки макрофагов. Кроме того, гипертрофия адипоцитов также способствует высвобождению хемоаттрактантных белков (моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, колониестимулирующего фактора макрофагов, который способствует дополнительному привлечению моноцитов), что усиливает клеточную инфильтрацию и усугубляет развитие хронического воспалительного процесса.

Макрофаги были первыми иммунными клетками, идентифицированными в жировой ткани. В процессе активации они секретируют избыточное количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), что приводит к парадоксальному изменению иммунного ответа [179]. Результаты исследований свидетельствуют о дисфункции Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ожирением, их активации, которая коррелирует с интенсивностью воспаления [127, 205]. Более того, продемонстрировано изменение соотношения при ожирении Т-клеток, обладающих противовоспалительными и провоспалительными свойствами в сторону увеличения последних, что способствует дальнейшему усилению воспаления [129, 216].

Феномен такого ХНВ при ожирении, получивший название метавоспаления, является одним из самых активно изучаемых в течение последних лет вопросов в области иммунометаболизма [40]. Он не рассматривается в качестве самостоятельного диагноза и не имеет четких диагностических критериев, однако обладает рядом специфических

характеристик. ХНВ является метаболическим, так как индуцируется преимущественно нутриентами и поражает метаболические ткани; ассоциировано с низкой активностью воспалительного процесса (латентное, подострое); приводит к изменению структуры метаболических тканей, связанному с ее инфильтрацией иммунными клетками; является хроническим и не имеет спонтанного разрешения. Результаты недавних исследований демонстрируют, что хроническое воспаление на фоне ожирения может формироваться и в детском возрасте, а также быть ранним предиктором развития метаболического синдрома [60].

Важнейшим фактором, ассоциированным с метаболическим синдромом и способным влиять на механизмы иммунного ответа, является патологическая ИР. В настоящее время имеется достаточное количество доказательств ее непосредственной связи с формированием ХНВ. Например, в одном из недавних исследований на анимальных моделях при диагностике ИР у мышей с ожирением с помощью проведения эугликемического клэмп-теста отмечалось увеличение у них секреции провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ФНО- α) и моноцитарного хемоаттрактного белка-1 в сыворотке крови [121]. Показано, что избыточная секреция инсулина способствует ускорению воспалительных реакций путем прямого воздействия на иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, моноциты, Т- и В-лимфоциты), имеющие чувствительные к инсулину рецепторы [150, 171].

Более того, результаты современных исследований дают основания полагать, что ХНВ ассоциировано не только с самим ожирением, но и с его осложнениями. В частности, по данным опубликованного в 2021 году метаанализа, изучавшего взаимосвязь между наличием ИР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, наличие у пациентов кардиоваскулярных осложнений сопровождалось более высоким уровнем неспецифических маркеров воспаления: СРБ, лептина, ФНО- α , ИЛ-1 β [123]. Процесс хронического воспаления, формирующийся при ожирении как в жировой ткани, так и в клетках печени, играет важную роль в развитии НАЖБП. При

этом происходит усиление провоспалительной поляризации клеток Купфера и, как следствие, миграция макрофагов в ткань печени. Также клетки Купфера способны секретировать ИЛ-1 β , что способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах и приводит к избыточному отложению жировой ткани и усилению воспалительных процессов [82]. В свою очередь, развивающееся при ожирении ХНВ способствует дальнейшему прогрессированию ИР и печеночных изменений, что подтверждается доказанной прямой ассоциацией между уровнями СРБ и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) с наличием НАЖБП [45, 63, 154]. Таким образом, результаты современных исследований не оставляют сомнений в наличии патогенетической связи между ХНВ при ожирении и его осложнениями, что заставляет ученых активно искать перспективные точки приложения потенциального воздействия на эти процессы.

Результатом гипертрофии адипоцитов, усиления ангиогенеза и развития хронического воспалительного процесса на фоне постоянной патологической прибавки в весе у пациентов с ожирением является грубое ремоделирование жировой ткани с формированием участков фиброза. Такой фиброз характеризуется избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса, еще больше усиливая дисфункцию жировой ткани, нарушая ее пластичность и способствуя нарушению работы внутренних органов [94].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метаболические и иммунологические механизмы тесно взаимосвязаны, а формирование аномальной метаболической среды на фоне ожирения приводит не только к развитию метаболического синдрома и метавоспаления, но и к парадоксальному нарушению иммунного ответа, лежащего в основе реализации у пациентов с ожирением различных иммунопатологических состояний. Тем не менее, механизмы иммунометаболических взаимосвязей в настоящее время недостаточно изучены, результаты некоторых исследований противоречивы, а также остается довольно много вопросов относительно

возможного практического применения имеющихся данных, особенно в педиатрической популяции.

1.6. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения и его осложнений

Еще одной многообещающей областью с позиции решения проблемы ожирения является его связь с микробиотой кишечника (МК). МК – одна из самых сложных экосистем организма, состоящая из огромного количества популяций различных микроорганизмов с большим видовым разнообразием, ассоциированным с разными отделами желудочно-кишечного тракта [93]. Каждый из этих видов обладает различной метаболической активностью, определяя физиологические особенности хозяина. В настоящее время доказано, что МК обладает многочисленными функциями, включая участие в метаболизме непереваренных полисахаридов, синтезе желчных кислот, выработке витаминов и дифференцировке клеток кишечного эпителия [131]. Кроме того, она оказывает непосредственное влияние на регуляцию работы иммунной системы и экспрессию генов, что обуславливает участие кишечной микробиоты в поддержании здоровья или формировании различных патологических состояний, в том числе ожирения [57, 31, 98].

Одним из первых указаний на роль МК в развитии ожирения стало предположение о том, что дети, получавшие грудное вскармливание (ГВ), имеют более низкий риск развития ожирения в старшем возрасте по сравнению с детьми на искусственном вскармливании, подтвержденное одним из крупных многоцентровых ретроспективных исследований [68]. Более того, оказалось, что увеличение продолжительности ГВ напрямую связано со снижением риска развития в последующем АГ и ожирения (скорректированное отношение рисков 0,84; 95% ДИ 0,73, 0,96, $p = 0,01$) [69]. Изучение механизмов такого метаболического программирования, обусловленного ГВ, выявило в числе множества определяющих факторов (более низкий уровень белка, аминокислотный профиль) и

микробиологическую составляющую материнского молока, которая вносит непосредственный вклад в формирование МК младенца [30, 32, 96, 120].

Безусловно, наиболее активно изучаемым направлением в этой связи стал вопрос об изменении состава МК у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми людьми [15, 26, 194]. В настоящее время результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что главной особенностью МК у пациентов с ожирением, в том числе у детей и подростков, является изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes в сторону уменьшения последних [46, 111]. Интересно, что и в лабораторных исследованиях выявляется прямая взаимосвязь между избыточным количеством Firmicutes и степенью ожирения у мышей [164]. Кроме того, продемонстрировано, что увеличение численности видов *Clostridium leptum* и *Eubacterium hallii* в совокупности со снижением уровня *Faecalibacterium prausnitzii* и *Clostridium difficile* ассоциировано с ожирением и избыточным весом у детей дошкольного и школьного возраста [175]. Также у пациентов с ожирением значительно чаще выявляются такие представители Firmicutes, как *Clostridium coccoides*, *C. leptum*, и представители порядка Enterobacteriales (*Escherichia coli*), но содержание бактерий рода *Lactobacillus* при этом снижено [118]. Наконец, было показано, что указанные представители Firmicutes положительно коррелируют с наличием висцерального ожирения, в то время как *C. difficile* и различные представители рода *Staphylococcus*, напротив, демонстрируют положительную корреляцию с низким индексом массы тела [77].

Некоторые особенности у взрослых и детей с ожирением описаны и для количественного и качественного состава микроорганизмов, относящихся к грамотрицательным бактериям типа Bacteroidetes. Так, была выявлена положительная взаимосвязь между количественным содержанием *Bacteroides fragilis* и *Lactobacillus* spp. и ожирением в детском возрасте. В то же время, некоторые другие бактерии (*Methanobrevibacter smithii*, *Akkermansia muciniphila*, представители семейства Bifidobacteriaceae) были ассоциированы с низким ИМТ у детей [87]. Тем не менее, несмотря на большое количество

проводимых исследований, в настоящее время не выявлено однозначных ассоциаций между определенными представителями МК и ожирением, которые могли бы быть использованы в качестве диагностических, профилактических или терапевтических мишеней в изучаемой области.

В то же время, ученые активно обсуждают потенциальные механизмы взаимосвязи между состоянием МК и метаболическими нарушениями [44]. Одна из гипотез о роли микробиоты в развитии ожирения, например, заключается в способности бактерий извлекать энергию из неперевариваемых полисахаридов, что является дополнительным источником калорий для организма хозяина [43]. Другая теория предполагает возможность регулирования МК концентрации в крови липополисахаридов (ЛПС), являющихся ключевым компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, что может влиять на процесс формирования на фоне ожирения ХНВ и способствовать развитию осложнений [21, 54, 73]. Так, доказано, что в нормальных условиях кишечный барьер (эпителиальный слой слизистой оболочки) предотвращает поступление ЛПС в системный кровоток. При нарушении состава МК на фоне ожирения проницаемость кишечного барьера усиливается, и ЛПС могут попадать в системную циркуляцию, связываться с Toll-подобными рецепторами 4 типа на иммунных клетках и приводить к активации каскада воспалительных реакций [128, 197]. Кроме того, предполагается, что МК человека способна регулировать экспрессию генов организма хозяина, связанных с запасом и расходом энергии [77].

Интересные данные в настоящее время получены относительно вклада отдельных представителей МК в формирование ожирения и его последствий. Так, показано, что при увеличении в кишечнике численности микроорганизмов типа *Proteobacteria* происходит снижение продукции слизи, что также приводит к повреждению защитного кишечного барьера и способствует развитию ХНВ [90]. С другой стороны, выявлено положительное влияние на процессы метаболизма протеобактерий *A. muciniphila*, представляющих собой муциндеградирующие бактерии, которые принимают

участие в обеспечении целостности кишечного барьера и поддерживают состав МК в состоянии эубиоза, что потенциально способствует сохранению нормальной массы тела [95, 167].

Важно отметить, что при достаточно высоком интересе со стороны исследователей к особенностям состава МК при избыточном весе, в настоящее время недостаточно исследований, изучающих взаимосвязь изменений МК с осложнениями ожирения, особенно в детском возрасте. Кроме того, некоторые противоречия в полученных результатах не позволяют четко выделить микробиологические маркеры, ассоциированные с метаболическими осложнениями ожирения у детей, или предикторы неблагоприятного течения заболевания.

Большое количество нерешенных вопросов при изучении состава МК при ожирении стало предпосылкой к анализу ее метаболической активности, в первую очередь, к изучению продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые относятся к классу конечных продуктов жизнедеятельности бактерий и образуются в основном в результате ферментации неперевариваемых углеводов: пирувата, резистентного крахмала, полисахаридов, олигосахаридов [180]. КЦЖК являются источником энергии для эпителиальных клеток кишечника и регулируют их функции, модулируют пролиферацию и дифференцировку, а также влияют на работу энтероэндокринных клеток, обеспечивая перистальтику кишечника и укрепляя его барьерные функции, оказывая таким образом влияние на метаболизм хозяина в целом [112]. Кроме того, КЦЖК принимают участие во множестве молекулярно-биологических процессов, таких как стимулирование секреции глюкагоноподобного пептида-1 для ингибирования повышения уровня глюкозы в крови, увеличение экспрессии рецепторов, связанных с G-белком, и ингибирование гистоновых деацетилаз, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток кишечника [185].

Основными представителями КЦЖК в просветном содержимом толстой кишки являются уксусная, пропионовая, масляная, валериановая и капроновая

кислоты, на долю которых приходится от двух до шести углеродных (С) единиц. Ацетат (С2), пропионат (С3) и бутират (С4) представляют собой наиболее распространенные КЦЖК в организме. Они участвуют в регуляции иммунитета, апоптоза, воспаления и липидного обмена [190, 204]. В толстом кишечнике человека ежедневно вырабатывается около 500-600 ммоль КЦЖК, в зависимости от содержания пищевых волокон [72, 113]. Микробная выработка КЦЖК необходима для поддержания целостности слизистой оболочки кишечника, выработки слизи, снабжения эпителиальных клеток энергией и поддержания иммунной функции слизистой оболочки кишечника [18]. При этом уровень данных продуктов метаболизма позволяет потенциально судить о метаболической активности МК [42].

В настоящее время довольно подробно описаны некоторые функции КЦЖК, определяющие их влияние на метаболические процессы. Наиболее изученными в этой области являются уксусная и масляная кислоты. Так, уксусная кислота способна взаимодействовать с рецепторами, связанными с G-белком, и влиять на механизмы формирования ИР [207]. Результаты мета-анализа 23 исследований, изучавших эффект пищевой сапплементации КЦЖК, продемонстрировали, что более высокий уровень КЦЖК в кале или плазме крови участников исследования положительно коррелировал с более низким индексом ИР (НОМА-IR) [183]. В то же время, в исследовании на животных было обнаружено, что уровень уксусной кислоты в кале положительно коррелирует с развитием ИР у крыс и увеличением секреции грелина – гормона, стимулирующего аппетит. Следовательно, избыточная продукция уксусной кислоты, напротив, может приводить к патологическому увеличению массы тела [197].

Бутират является основным источником энергии для колоноцитов и оказывает защитный эффект в отношении развития ряда воспалительных заболеваний кишечника [86]. Метаболическая активность бутирата связана с его участием в окислении жирных кислот [170]. Показано, что уровень бутирата и пропионата в кале отрицательно коррелируют с наличием

ожирения: авторы одного из недавних исследований продемонстрировали, что на фоне лечения ожирения путем изменения образа жизни и характера питания уровни изучаемых кислот в плазме крови повышались пропорционально потере веса у пациентов [71]. Интересной находкой, на наш взгляд, является описанная у бактерий *F. prausnitzii*, образующих бутират, противовоспалительная активность, что может обуславливать развитие ХНВ при снижении их количества в составе МК и играть роль в развитии ожирения и его осложнений [203].

Несколько менее изучена пропионовая кислота, продуцентом которой являются бактерии из групп *Bacteroides*, *Fimicutes* и *Lachnospiraceae*. Один из самых значимых метаболических эффектов пропионата заключается в его влиянии на липидный обмен, который проявляется в виде снижения концентрации холестерина и уменьшения накопления жира [198]. Также описаны противоопухолевая и противовоспалительная активность этой кислоты, что расширяет потенциальные возможности ее использования в клинической практике [172, 219].

Как видим, изменения состава МК и нарушения синтеза КЦЖК у пациентов с ожирением играют значимую роль в нарушении процессов естественного метаболизма. Вероятно, избыточное количество КЦЖК, вырабатываемых определенными представителями МК, может являться дополнительным источником энергии и вызывать ее дисбаланс, способствуя развитию ожирения [122]. Наряду с этим, КЦЖК участвуют в секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы посредством взаимодействия с определенными рецепторами и влияют на выработку пептидных гормонов, которые контролируют аппетит [184]. Существующие к настоящему моменту противоречия в понимании и интерпретации полученных результатов могут указывать на участие в этих процессах других, еще не изученных, микроорганизмов или метаболитов, способных запускать определенные регуляторные каскады путем взаимодействий со специфическими рецепторами [109].

Таким образом, представленный анализ результатов современных научных исследований подтверждает, что экзогенно-конституциональное ожирение у детей является широко распространенным социально значимым заболеванием, приводящим к развитию множества осложнений, снижению качества и продолжительности жизни. Физиологические особенности детского организма могут обуславливать дополнительные факторы риска развития ожирения в детском и подростковом возрасте. Большое количество проведенных исследований позволяют предположить наличие сложной взаимосвязи между метаболическими нарушениями у пациентов с ожирением и развитием у них иммунной дисфункции, формированием феномена ХНВ, а также изменением состава и функциональной активности МК. Тем не менее, не все механизмы этих иммунометаболических и микробиологических взаимосвязей хорошо изучены, особенно в детском возрасте. Имеется большое количество нерешенных вопросов и противоречивых данных, таких как роль некоторых иммунологических факторов и КЦЖК в развитии ожирения и его осложнений, отсутствие конкретных биологических маркеров (иммунологических, микробиологических) осложнений ожирения и предикторов неблагоприятного течения заболевания. Все это диктует необходимость проведения новых исследований в данной области, направленных на оптимизацию существующих подходов к ведению детей с ожирением, включающую усовершенствование первичной профилактики заболевания, раннее прогнозирование неблагоприятных исходов и профилактику развития возможных осложнений.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России). Исследование одобрено локальным Комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (выписка из протокола №253 от 14.09.2022 г.). Клиническая часть исследования, включая забор биологического материала, а также часть лабораторно-инструментальных исследований проводились на базе детского эндокринологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой» (главный врач – к.м.н. Галахова О.О.). Все иммунологические и микробиологические исследования выполнены на базах лабораторий Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (директор - д.м.н., доцент Лямин А.В.).

2.1. Дизайн клинического исследования и общая характеристика участников

Настоящая работа представляет собой одномоментное контролируемое исследование, в которое были включены 188 детей с ожирением мужского и женского пола в возрасте от 7 до 17 лет включительно (средний возраст составил 13 лет [9;15]). Все пациенты, включенные в исследование, были выявлены при проведении ежегодных профилактических осмотров и приглашены на стационарное обследование и лечение по поводу экзогенно-конституционального ожирения в детское эндокринологическое отделение 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).

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие диагноза «Ожирение экзогенно-конституционального генеза» в соответствии с критериями 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 в исследование:

- возраст младше 7 лет, а также 18 лет и старше;
- наличие у пациентов в анамнезе любых острых инфекционных заболеваний, обострений хронических заболеваний, 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 кишечную микробиоту (антибиотики, про- и пребиотики);
- отсутствие подписанного информированного согласия на включение в исследование.

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

Все участники были разделены на три группы. В первую группу вошли дети, не имеющие осложнений ожирения и лабораторных изменений, ассоциированных с данным заболеванием (метаболически неосложненное ожирение – МНО, n=41), средний возраст составил 12 лет [9; 14]. Во вторую группу вошли пациенты, имеющие на момент обследования одно или несколько осложнений ожирения и/или лабораторные изменения, ассоциированные с этим заболеванием (метаболически осложненное ожирение – МОО, n=147), средний возраст – 13 лет [10; 15]. В контрольную группу (КГ, n=23) вошли дети первой группы здоровья, не имеющие избыточной массы тела, ожирения, других хронических заболеваний и признаков метаболических нарушений по данным лабораторных и инструментальных исследований, средний возраст – 12 лет [8;14].

В ходе исследования нами была проведена сравнительная оценка клинико-метаболических, иммунологических и микробиологических показателей у детей изучаемых групп, а также проведен поиск взаимосвязей между ними для выявления ранних маркеров (предикторов), ассоциированных с развитием метаболических осложнений ожирения.

2.2. Методы обследования участников исследования

2.2.1. Клинико-anamнестический этап.

Все пациенты были осмотрены врачом-исследователем, проведена оценка на предмет соответствия критериям включения и невключения. У всех пациентов был собран подробный анамнез (наличие или отсутствие ожирения в семье, рост и вес ребенка при рождении, длительность грудного вскармливания, возраст манифестации ожирения, наличие сопутствующей патологии, получаемые медикаменты).

Была изучена первичная медицинская документация, на основании чего исключалась сопутствующая патология, приводящая к развитию ожирения

и/или другим нарушениям физического развития ребенка (тяжелые неврологические нарушения, врожденные пороки сердца, задержка физического и психического развития, различные формы гипогонадизма, аденогенитальный синдром), другая синдромальная патология (синдром Шерешевского-Тернера, Сильвера-Рассела и т.д.). Оценивалось наличие острых инфекционных заболеваний и обострений хронических заболеваний в течение последнего месяца.

Всем пациентам был проведен физикальный осмотр, включающий антропометрию, оценку пропорций тела, оценку и определение типа распределения подкожно-жировой клетчатки, оценку кожного покрова (на предмет наличия стрий, элементов гиперпигментации, клинически характерных для инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа), пальпацию щитовидной железы. Также была проведена оценка стадии полового созревания по шкале Таннер.

В ходе госпитализации (7-14 дней) всем пациентам проводился контроль артериального давления (АД) дважды в день (в спокойном состоянии) и дополнительно при нарушении самочувствия (головная боль, тошнота, головокружение). Измерения АД, в соответствии с национальными Клиническими рекомендациями, проводились трехкратно, с интервалом 5-10 минут для фиксации стойкого повышения АД с расчетом среднего значения на полуавтоматическом тонометре Microlife BP A6 PC (Microlife AG, Швейцария). Точность измерения АД была в пределах ± 3 мм рт. ст., оценка уровней АД проводилась с использованием перцентильных таблиц, учитывающих пол, возраст и рост пациентов [3].

2.2.2. Антропометрия

Измерение роста детей осуществлялось в положении стоя в первой половине дня с учетом точно установленных антропометрических точек с помощью ростомера (Р-Сс-МСК МСК-233, ООО «Медстальконструкция», Россия).

Измерение массы тела проводилось натощак в первой половине дня на электронных весах (ВМЭН-200, АО ТВЕС, Россия). Расчет ИМТ производился по формуле отношения массы тела в килограммах к квадратному значению роста, выраженному в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$), с подсчетом стандартного сигмального отклонения (standard deviation score – SDS) с помощью программы AnthroPlus. В соответствии с антропометрическими стандартами ВОЗ критериями диагноза избытка массы тела является SDS ИМТ от +1 до +2. Критериями диагноза «Ожирение» считается:

- SDS ИМТ от +2 до 2,5 – I степень ожирения,
- SDS ИМТ от +2,6 до 3,0 – II степень ожирения,
- SDS ИМТ от +3,1 до 3,9 – III степень ожирения,
- SDS ИМТ более/равен 4 - IV степень ожирения.

2.2.3. Лабораторные методы исследования.

Всем детям было проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ведению детей с ожирением [11], а также дополнительное исследование иммунологических и микробиологических показателей. Взятие крови у пациентов проводилось с помощью венепункции кубитальной вены утром натощак в условиях процедурного кабинета. Для получения необходимого объема сыворотки (4 мл) набирали две вакуумные пробирки (6 мл) с активатором свертывания «Vacuette». После свертывания крови пробирки центрифугировали 10 минут при 1500 g, отбирали сыворотку и использовали ее для проведения тестов, либо замораживали в одноразовых эппендорфах при температуре не выше -20 градусов.

Исследование метаболического профиля:

- Биохимический анализ крови (определение уровней общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, АлТ, АсТ, холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, мочевой кислоты на автоматическом биохимическом анализаторе «Mindray BS-480» ("Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.",

Китай) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя).

- Определение гликированного гемоглобина осуществлялось в капиллярной крови с использованием автоматического биохимического анализатора «Mindray BS-480» ("Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.", Китай) и набора того же производителя по стандартной методике. Метод сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization 40 Program. Нормальным считался уровень HbA1c до 6,0%. Показатели HbA1c в пределах 6,0-6,5% расценивались как нарушение углеводного обмена. Уровень HbA1c выше 6,5% соответствовал диагнозу «Сахарный диабет».

- Определение гормонального профиля: с-пептида, инсулина натощак и стимулированного инсулина (после нагрузки глюкозой). Количественное определение инсулина и с-пептида проводили методом ИХА, используя тест-систему «Abbott Architect plus i1000sp» (США), согласно инструкции производителя. Оптическую плотность содержимого лунок микропланшета измеряли с помощью микропланшетного ридера «Zenit 1100» (Anthos, Австралия). При длине волны 450 нм концентрации инсулина и с-пептида в образцах прямо пропорциональна оптической плотности содержимого лунки, в которую он был внесен. Концентрации инсулина и с-пептида определяли автоматически по калибровочной кривой, построенной по 6 калибраторам инсулина, программным обеспечением прибора и выражали в микроединицах на миллилитр (мкЕд/мл).

- Проведение перорального глюкозо-толерантного теста (с 75 г глюкозы для детей с массой тела больше 40 кг или из расчета 1,75 г глюкозы на 1 кг веса для детей с массой тела меньше 40 кг).

Изучение неспецифических маркеров воспаления и иммунологических показателей:

- Общий анализ крови (проводился на гематологическом анализаторе Mindray BC-3600, Китай).

- Определение уровня высокочувствительного СРБ.

Количественное определение СРБ выполняли с помощью «сэндвич»-методики ИФА с аналитической чувствительностью 0,05 мг/л. Данный метод оценивается как высокочувствительной. Методика основана на использовании специфических антител, связанных с СРБ в стандартах, контроле и образцах. Для количественного определения СРБ с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) в работе использовались наборы "С-реактивный белок, высокочувствительный". Концентрация СРБ выражается в мг/л.

- Определение уровней ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α .

Количественное определение уровня интерлейкинов в плазме крови проводили с помощью набора для иммуноферментного определения цитокинов в плазме крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск) с помощью прибора "Dyplex" (США). Наборы представляют собой комплект, основными реагентами которых являются моноклональные антитела к ИЛ-1b, 6, 10, 18 и ФНО- α , сорбированные на поверхности лунок разборных полистирольных планшетов, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие необходимые ИЛ в известных концентрациях. Анализ проводился согласно стандартной методике. Результаты исследования были выражены в пг/мл.

Исследование микробиологического профиля:

- В качестве материала были использованы образцы кала пациентов.

Пробоподготовка, посев и инкубация материала производились в анаэробных условиях, которые обеспечивались с помощью анаэробной станции «Bactron 300-2» (Sheldon Manufacturing Inc., США). Для посева использовался набор ряда плотных питательных сред: универсальный хромогенный агар (Condalab, Испания), агар для выделения бруцелл (HiMedia, Индия), агар для анаэробов (HiMedia, Индия), агар для выделения лактобактерий (HiMedia, Индия), агар для выделения бифидобактерий (HiMedia, Индия), агар для выделения вейлонелл (HiMedia, Индия), агар для выделения клостридий (HiMedia, Индия). Среды инкубировали при температуре 37°C в течение 5 суток.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex LT (Bruker, Германия) в режиме Standard.

- Исследование уровня короткоцепочечных жирных кислот. После проведения пробоподготовки, включающей аликвотирование полученного материала, количественное определение КЦЖК осуществляли 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).

Условия хроматографирования:

1. газ-носитель: гелий, скорость потока 1 мл/мин;
2. программирование температуры термостата колонок: изотерма 40°C в течение 5 мин – нагрев 10°C в мин до 310 °C
3. температура испарителя 260 °C; температура источника ионов 150 °C; температура квадруполя 250°C; температура переходной камеры 280°C;
4. ввод пробы с делением потока 50:1
5. объем вводимой жидкой пробы 1 мкл.

Идентификацию компонентов проводили путем сопоставления масс-спектров с библиотечными (библиотеки масс-спектров «NIST 2.0») и литературными данными.

2.2.4. Инструментальное обследование пациентов.

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Mindray DS-8: печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, при необходимости – УЗИ почек (при наличии у пациента артериальной гипертензии) и проведение эхокардиографии.

- Электрокардиография проводилась на электрокардиографе «Mac 1200 ST» фирмы General Electric по общепринятой методике.

- Биоимпедансометрия – оценка композиционного состава тела. Исследование проводилось утром, натощак; исследователь вводил информацию о пациенте (возраст, пол, рост, вес). Затем пациент вставал босиком на блок анализатора InBody-770 (Inbody Co., LTD, Корея) и брал ручки анализатора в обе руки. Полный анализ проводился за 60 сек. В качестве оценки количества висцеральной жировой ткани оценивался процент от общего содержания жира в организме (1-20%). Общее количество жира в организме отражено в процентном соотношении к общей массе тела.

2.3. Статистическая обработка данных.

Накопление, корректировка, систематизация исходных данных и визуализация полученных результатов проводилась в электронной таблице Microsoft Office Excel. На основании собранных материалов была создана и зарегистрирована база данных результатов исследования пациентов «Клинико-метаболические, иммунологические и микробиологические показатели у детей с ожирением» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023624468 от 07.12.2023 г.).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению критерия Колмогорова-Смирнова, т.к. число исследуемых пациентов было больше 50. Количественные показатели, которые имели нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$; $Q3$).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Т.к. в нашей работе распределение показателей отличалось от нормальных, сравнение трех и более групп по количественному

показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Уровень статистической значимости установленной зависимости определяется с помощью p-value (значения $p \leq 0,05$ считаются значимыми).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-метаболическая характеристика участников исследования

3.1.1. Общая клинико-anamнестическая характеристика

На I этапе исследования общее количество обследованных детей составило 211 человек – 188 детей с ожирением и 23 здоровых ребенка (КГ). Основные показатели описательной статистики клинико-anamнестических и антропометрических данных всех обследованных детей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Общая описательная статистика клинико-anamнестических и антропометрических количественных переменных

Показатели	Me	Q ₁ ;Q ₃	min	Max
Возраст (лет)	13,21	9,88;15,00	7,10	17,90
Рост (м)	1,62	1,50;1,72	1,15	1,96
Вес (кг)	79	60;94	21	181
ИМТ	29,55	26,42;34,32	14,54	57,78
SDS ИМТ	2,92	2,35;3,35	-1,05	4,64
Вес при рождении (кг)	3,3	3,0;3,6	1,33	5,0
Длительность ГВ (мес)	6	1;16	0	54

При распределении по полу всех участников исследования доля мальчиков составила 53,55% (абс.113 чел.), доля девочек – 46,44% (98 чел.).

Одной из важнейших составляющих оценки клинико-метаболического профиля обследованных пациентов являлось изучение их антропометрических параметров. Средний рост участников исследования составил 1,62 (1,50;1,72) м, вес - 79 (60;94) кг, ИМТ – 29,55 (26,42; 34,32), а SDS ИМТ – 2,92 (2,35;3,35).

При распределении детей с ожирением по степеням (рис. 1) наибольшую часть составили пациенты с III степенью ожирения (44,68%, абс.84 чел.), несколько реже выявлялись II степень (30,85%, абс.58 чел.) и I степень (18,61%, абс.35 чел.), IV степень ожирения была выявлена у 11 чел. (5,85% случаев).

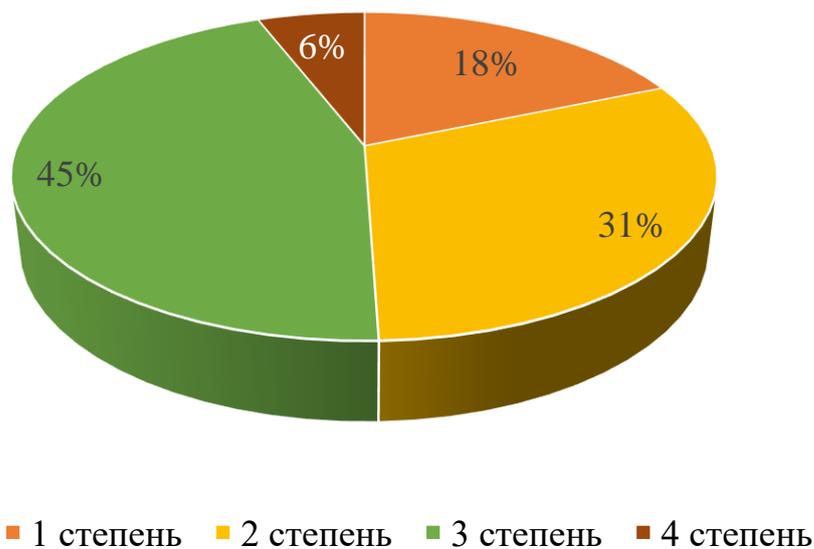


Рис. 1. Распределение пациентов с ожирением по степеням

В ходе проведения первичного лабораторно-инструментального обследования детей с ожирением была оценена частота выявления у них таких осложнений, как 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). Частота выявления этих осложнений у обследованных пациентов представлена на рисунке 2.

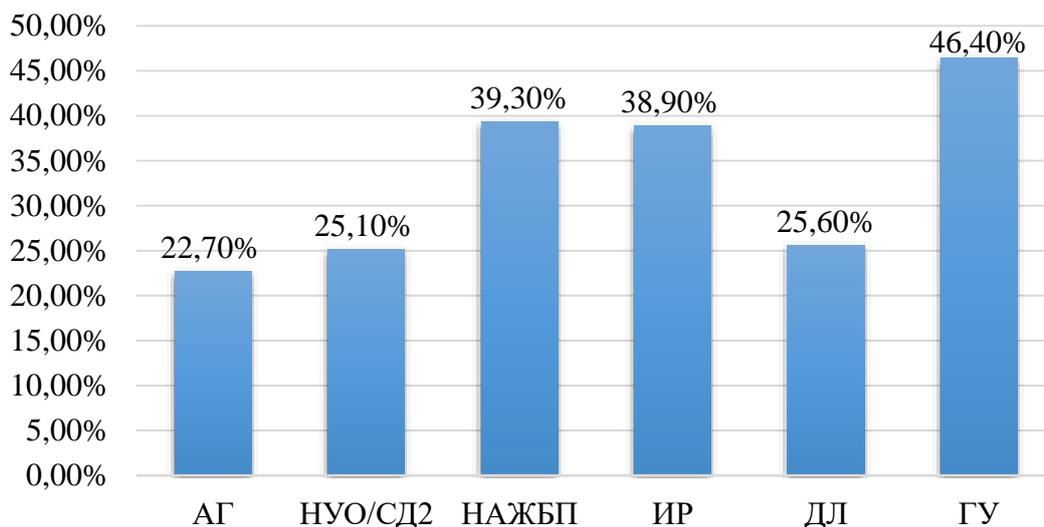


Рис. 2. Частота выявления метаболических осложнений у детей с ожирением

Также нами была произведена оценка общего количества осложнений у детей с ожирением: 1 осложнение было выявлено у 36 детей (19,14%), 2 осложнения - у 35 человек (18,61%), 3 осложнения диагностированы также у 35 человек (18,61%). Реже встречались множественные осложнения: 4 осложнения - у 21 человека (11,17%), 5 осложнений - у 15 человек (7,97%), 6 осложнений имели 7 человек (3,72%). На рисунке 3 представлено распределение детей с различным количеством осложнений среди всех пациентов с осложнениями ожирения.

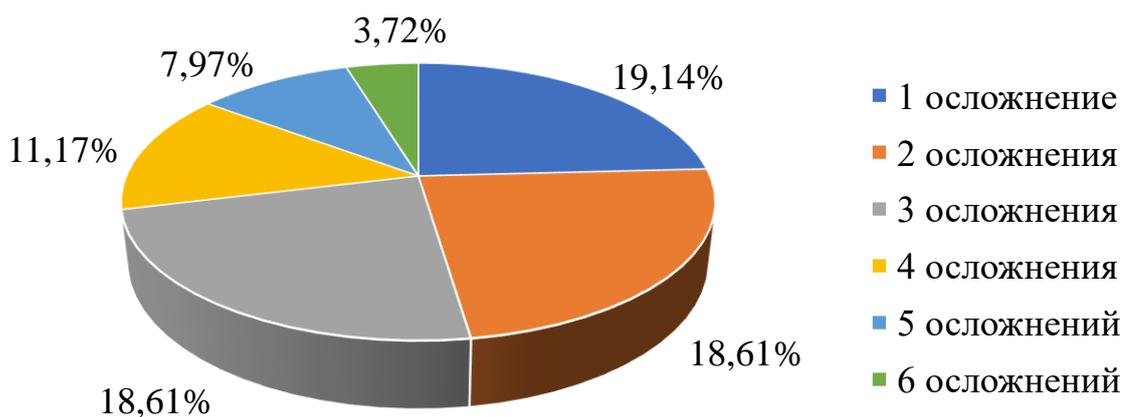


Рис. 3. Доли детей с различным количеством осложнений среди всех пациентов с осложнениями ожирения

Оценив метаболический статус детей с ожирением, мы разделили пациентов на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них осложнений заболевания. При этом оказалось, что доля детей без осложнений составила 20,74% (абс. 41 чел.), а с наличием осложнений - 79,96% (абс. 147 чел.), что представлено на рисунке 4.

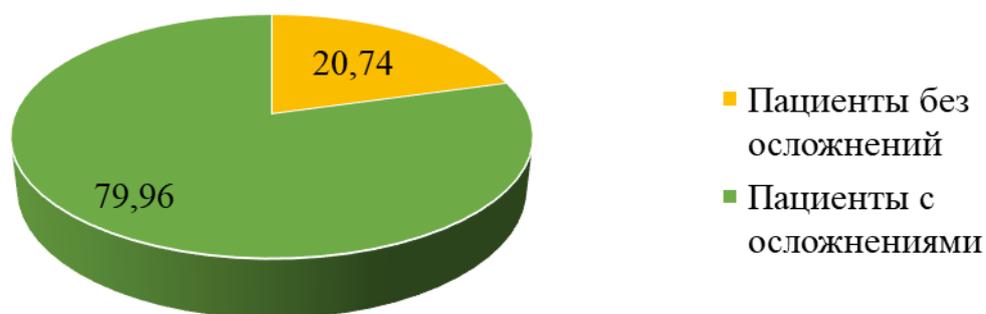


Рис. 4. Распределение пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия изучаемых осложнений

Таким образом, в соответствии с дизайном клинического исследования все участники были распределены на 3 группы: 1 группа – пациенты с ожирением без метаболических осложнений (метаболически неосложненное ожирение – МНО, $n=41$), 2 группа - пациенты с ожирением с наличием метаболических осложнений (метаболически осложненное ожирение – МОО, $n=147$), 3 группа – контрольная (КГ, здоровые дети, $n=23$). Затем, на II этапе исследования было проведено сравнение клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей у обследованных детей разных групп.

При сравнении возраста участников с использованием F-критерия Фишера было установлено, что все группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,173$). Так, для детей КГ средний возраст составил 12,27 (3,27) полных лет, ДИ 10,58-13,69; для детей без осложнений ожирения - 12,33 (3,11) полных лет, ДИ 11,35-13,31; а для детей с наличием осложнений средний возраст составил 13,22 (3,29) полных лет, ДИ 12,69-13,76).

При оценке распределения половой принадлежности детей изучаемых групп статистически значимых различий также выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Анализ распределения половой принадлежности пациентов в зависимости от изучаемых групп

Пол	Исследуемые группы			р-значение
	КГ (чел.%)	МНО (чел.%)	МОО (чел.%)	
Жен	6 (26,1)	20 (48,8)	72 (49,0)	0,116
Муж	17 (73,9)	21 (51,2)	75 (51,0)	

При сравнении роста детей изучаемых групп были выявлены достоверные различия. Дети с наличием осложнений ожирения были значимо выше по сравнению с детьми, не имеющими осложнений заболевания ($p < 0,001$), используемый метод: F–критерий Уэлча (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ роста пациентов изучаемых групп

Показатель	Категории	Рост			р-значение
		М (SD)	95% ДИ	N	
Рост (м)	КГ	1,52 (0,21)	1,43 – 1,61	23	< 0,001 $p_{\text{МНО-МОО}} = 0,001$
	МНО	1,50 (0,15)	1,44 – 1,56	41	
	МОО	1,63 (0,15)	1,60 – 1,65	147	

При сравнительной оценке параметров веса обследованных детей с помощью критерия Краскела-Уоллиса (для веса и ИМТ) и F-критерия Фишера (для SDS ИМТ) выявлены статистически значимые различия между группами, установленные как для детей без наличия осложнений по сравнению с КГ ($p = 0,00$) и с наличием осложнений по сравнению с КГ ($p < 0,001$), так и между группами пациентов с наличием и отсутствием осложнений ожирения ($p < 0,001$). Таким образом, чем выше был вес ребенка, тем выше была вероятность формирования осложнений ожирения (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ параметров веса у детей изучаемых групп

Показатель	Категории	Вес			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
Вес (кг)	КГ	44	28;60	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} = 0,003 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} < 0,001
	МНО	73	49;82	41	
	МОО	89	72;101	147	
ИМТ	КГ	17	16;21	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} < 0,001 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} < 0,001
	МНО	28	26;31	41	
	МОО	32	29;36	147	
Показатель	Критерии	M (SD)	95% ДИ	n	P
SDS BMI	КГ	0 (1)	-0 – 0	23	< 0,001 p _{КГ-МНО} < 0,001 p _{КГ-МОО} < 0,001 p _{МОО-МНО} < 0,001
	МНО	3 (0)	3 – 3	41	
	МОО	3 (1)	3 – 3	147	

Также, с помощью Хи-квадрата Пирсона был проведен анализ степени ожирения в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания. Выявлено, что в группе пациентов с наличием осложнений чаще встречается более высокая степень ожирения (табл. 5). Тем не менее, у чати обследованных нами пациентов с III и IV степенями ожирения осложнений заболевания выявлено не было, в то время как некоторые дети с I и II степенями имели метаболические осложнения.

Таблица 5

Анализ распределения степеней ожирения в зависимости от наличия осложнений ожирения у обследованных пациентов

Степень ожирения	Группы пациентов		р-значение
	Дети без осложнений (абс. (%))	Дети с осложнениями (абс. (%))	
I	16 (39,0)	19 (12,9)	<0,001
II	13 (31,7)	45 (30,6)	
III	11 (26,8)	73 (49,7)	
IV	1 (2,4)	10 (6,8)	

В свете активно обсуждаемой проблемы взаимосвязи между ожирением и аллергическими заболеваниями нами была проведена оценка частоты встречаемости коморбидной аллергопатологии у детей с ожирением, в частности, наличия бронхиальной астмы (БА). Данное заболевание было выявлено у 10 пациентов с ожирением (4,7%). Интересно, что 9 из 10 выявленных пациентов с БА оказались в группе МОО, и лишь 1 пациент – в группе МНО, хотя при проведении статистического анализа с использованием критерия Хи-квадрата Пирсона различия в частоте выявления БА у пациентов этих групп оказались статистически незначимыми. На наш взгляд, это может быть связано с малой выборкой и невысоким процентом распространенности заболевания (табл. 6) и требует дальнейшего изучения.

Таблица 6

Сравнительный анализ частоты встречаемости бронхиальной астмы у пациентов изучаемых групп

Показатель	Исследуемые группы			р-значение
	КГ (%)	МНО (%)	МОО (%)	
Отсутствие бронхиальной астмы	100,0	97,6	93,9	0,325
Наличие бронхиальной астмы	0,0	2,4	6,1	

При оценке данных анамнеза у детей разных групп также были выявлены достоверные различия. Так, с использованием критерия Краскела–Уоллиса установлена большая продолжительность грудного вскармливания (ГВ) у детей КГ по сравнению с детьми с ожирением, при этом статистически значимых различий по длительности ГВ между пациентами с осложнениями заболевания и без осложнений выявлено не было (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительный анализ длительности грудного вскармливания
у детей изучаемых групп

Категории	ГВ (мес)			р-значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
КГ	12	6;18	23	0,034 р _{МОО-КГ} = 0,030
МНО	6	1;12	41	
МОО	6	1;12	147	

Также были выявлены статистически значимые различия по наличиюотягощенного семейного анамнеза (наличие у ребенка родителей, либо sibсов с ожирением) между детьми КГ и детьми с ожирением ($p < 0,001$, используемый метод - Хи-квадрат Пирсона), но не между детьми с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений (табл. 8).

Таблица 8

Сравнительный анализ наличия ожирения в семье у ближайших
родственников детей изучаемых групп

Показатель	Категории	Группы пациентов			р-значение
		КГ (абс. (%))	МНО (абс. (%))	МОО (абс. (%))	
Ожирение в семье	Отсутствие ожирения	21 (91,3)	19 (46,3)	52 (35,4)	< 0,001 р _{КГ-МНО} < 0,001 р _{КГ-МОО} < 0,001
	Наличие ожирения	2 (8,7)	22 (53,7)	95 (64,6)	

3.1.2. Оценка метаболического профиля пациентов

Сравнительный анализ ряда биохимических и гормональных показателей с использованием критерия Краскела-Уоллиса или F-критерия Уэлча позволил выявить достоверные различия у детей разных групп: ЛПВП ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$), ТГ ($p = 0,003$), АЛТ ($p < 0,001$), АСТ ($p < 0,001$), МчК ($p < 0,001$), ГГ ($p < 0,001$), инсулина натощак ($p = < 0,001$) и инсулина стимулированного ($p = 0,001$), что представлено в таблице 9.

Таблица 9

Сравнительный анализ биохимических и гормональных показателей
у детей изучаемых групп

Показатель	Изучаемые группы	M (SD)	95% ДИ	N	p-значение
ЛПНП (ммоль/л)	КГ	2,33 (0,56)	2,09 – 2,57	23	< 0,001 p _{КГ-МНО} = 0,001 p _{МНО-МОО} < 0,019
	МНО	2,71 (0,46)	2,52 – 2,90	41	
	МОО	2,97 (0,89)	2,80 – 3,14	14 7	
Показатель	Изучаемые группы	Me	Q ₁ ;Q ₃	N	p-значение
ЛПВП (ммоль/л)	КГ	1,67	1,36;2,09	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} = 0,009 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} = 0,003
	МНО	1,25	1,18;1,43	41	
	МОО	1,17	0,99;1,32	14 7	
ТГ (ммоль/л)	КГ	0,90	0,79;1,10	23	0,003 p _{МОО-КГ} = 0,001 p _{МОО-МНО} = 0,009
	МНО	1,20	0,81;1,42	41	
	МОО	1,26	0,97;1,62	14 7	
АЛТ (ед/л)	КГ	11,37	9,29;12,89	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} < 0,001 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МНО-МОО} = 0,026
	МНО	20,16	17,31;23,70	41	
	МОО	25,05	18,98;37,95	14 7	
АСТ (ед/л)	КГ	16,14	13,01;19,19	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} = 0,003 p _{МОО-КГ} < 0,001
	МНО	23,60	21,60;28,66	41	
	МОО	25,58	20,45;31,45	14 7	
МчК (мкмоль/л)	КГ	246	216;281	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} < 0,032 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МНО-МОО} < 0,001
	МНО	293	272;338	41	
	МОО	378	326;428	14 7	
ГГ (%)	КГ	4,92	4,81;4,99	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} < 0,001 p _{МОО-КГ} < 0,001
	МНО	5,10	4,94;5,24	41	
	МОО	5,18	5,06;5,38	14 7	
Гормональный профиль					
С-пептил (нг/мл)	КГ	2,18	1,98;2,38	23	
	МНО	2,16	2,04;2,47	41	

	МОО	3,26	2,50;4,19	14 7	< 0,001 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} < 0,001
Инсулин натошак (мкЕд/мл)	КГ	7,80	6,20;9,20	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} < 0,001 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} < 0,001
	МНО	14,30	11,90;22,26	41	
	МОО	26,81	19,95;39,32	14 7	
Инсулин стимулированный (мкЕд/мл)	КГ	29,24	23,00;38,35	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} = 0,005 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} < 0,001
	МНО	59,80	39,84;99,74	41	
	МОО	164,53	80,10;262,2 1	14 7	

Так, уровень ЛПНП был выше у детей с наличием осложнений ожирения, и значимо ниже у детей КГ. Уровень ЛПВП был значимо ниже у пациентов как с наличием осложнений по сравнению с группой детей, не имеющих осложнений, так и при сравнении с КГ. Уровень ТГ был выше у пациентов с осложнениями по сравнению с детьми без осложнений ожирения, а также с группой контроля. При оценке уровня АСТ были выявлены различия между детьми с ожирением, вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений, и КГ, а уровень АЛТ значимо выше был у детей с наличием осложнений заболевания. Также четко прослеживалась разница между уровнем МчК у детей изучаемых групп: данный показатель был значимо выше у детей в группе с наличием осложнений по сравнению с детьми, не имеющими осложнений, и КГ. При оценке ГГ разницы между пациентами с МНО и МОО выявлено не было, однако у всех детей с ожирением по сравнению с КГ он был достоверно выше.

При анализе данных гормонального профиля все три показателя: с-пептид, инсулин натошак и инсулин стимулированный были значимо выше у детей с наличием осложнений по сравнению с детьми, не имеющими осложнений ожирения, и с КГ.

3.1.3. Оценка данных биоимпедансометрии

Всем обследованным были проведены оценка уровня висцерального жира (процент от общего содержания жира в организме), скорости базального

метаболизма (ккал/сут) и общего процентного содержания жира в организме, а также статистический анализ различий у детей изучаемых групп с использованием критерия Краскела-Уоллеса. Уровень висцерального жира был значимо выше у пациентов с осложнениями по сравнению с детьми из группы МНО и КГ. Скорость базального метаболизма также была выше у детей с наличием осложнений при сравнении с детьми без осложнений ожирения и КГ, что объясняется большей массой тела у пациентов, имеющих осложнения заболевания. Кроме того, было выше и общее процентное содержание жира у пациентов с наличием осложнений ожирения по сравнению с детьми из группы МНО и КГ (табл. 10).

Таблица 10

Сравнительный анализ данных биоимпедансометрии у детей изучаемых групп

Показатель	Группы пациентов	Me	Q ₁ ;Q ₃	N	р-значение
Уровень висцерального жира (%)	КГ	2	1;3	23	< 0,001 р _{МНО-КГ} < 0,001 р _{МОО-КГ} < 0,001 р _{МОО-МНО} < 0,001
	МНО	13	8;17	41	
	МОО	19	14;20	147	
Скорость базального метаболизма (ккал/сут)	КГ	1094	848;1400	23	< 0,001 р _{МОО-КГ} < 0,001 р _{МОО-МНО} = 0,005
	МНО	1272	1077;1428	41	
	МОО	1431	1254;1650	147	
Общее процентное содержание жира в организме (%)	КГ	12	8;16	23	< 0,001 р _{МНО-КГ} < 0,001 р _{МОО-КГ} < 0,001 р _{МОО-МНО} = 0,005
	МНО	40	36;44	41	
	МОО	44	40;48	147	

Также мы провели оценку содержания висцерального жира и общего процентного содержания жира в организме у детей с ожирением в зависимости от наличия изучаемых осложнений. С помощью U-критерия Манна-Уитни было выявлено, что уровень висцерального жира и общего содержания жира в организме оказался значимо выше у пациентов, имеющих любое из метаболических осложнений по сравнению с пациентами без осложнений ожирения (р <0,001) (табл. 11).

Уровень висцерального жира и общее процентное содержание жира в организме детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия метаболических осложнений

Осложнение	Категории	Висцеральный жир (%)			p
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
АГ	Отсутствие осложнения	14	9;19	163	< 0,001
	Наличие осложнения	20	18;20	48	
ГУ	Отсутствие осложнения	12	7;18	113	< 0,001
	Наличие осложнения	19	15;20	98	
ДЛ	Отсутствие осложнения	14	9;19	157	< 0,001
	Наличие осложнения	20	15;20	54	
ИР	Отсутствие осложнения	14	7;19	129	< 0,001
	Наличие осложнения	19	15;20	82	
НУО/СД2	Отсутствие осложнения	14	9;19	158	< 0,001
	Наличие осложнения	20	15;20	53	
НАЖБП	Отсутствие осложнения	13	7;17	128	< 0,001
	Наличие осложнения	20	16;20	83	
Осложнение	Категории	Общее содержание жира в организме (%)			p-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
АГ	Отсутствие осложнения	41	35;45	163	< 0,001
	Наличие осложнения	46	41;50	48	
ГУ	Отсутствие осложнения	39	30;44	113	< 0,001
	Наличие осложнения	44	40 ;48	98	
ДЛ	Отсутствие осложнения	41	35;46	157	< 0,001
	Наличие осложнения	45	41;50	54	
ИР	Отсутствие осложнения	40	30;45	129	< 0,001
	Наличие осложнения	45	42;48	82	
НУО/СД2	Отсутствие осложнения	41	34;46	158	< 0,001
	Наличие осложнения	45	41;49	53	
НАЖБП	Отсутствие осложнения	38	30;43	128	< 0,001
	Наличие осложнения	46	42;50	83	

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь заметной тесноты между общим (суммарным) количеством осложнений ожирения и общим содержанием жира в организме (табл. 12). Оказалось, что при увеличении общего процентного содержания жира на 3,18% следует ожидать увеличение общего количества осложнений на 1.

Полученная модель объясняет 24,2% наблюдаемой дисперсии изучаемого показателя.

Также была выявлена заметной тесноты прямая взаимосвязь при проведении корреляционного анализа между уровнем висцерального жира и общим количеством осложнений ожирения. Оказалось, что при увеличении уровня висцерального жира на 1,91% следует ожидать увеличение общего количества осложнений на 1. Полученная модель объясняет 30,8% наблюдаемой дисперсии показателя «Висцеральный жир» (табл. 12).

Таблица 12

Корреляционный анализ зависимости общего содержания жира в организме и уровня висцерального жира от общего количества метаболических осложнений ожирения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p-значение
Количество осложнений ожирения – Общее процентное содержание жира в организме (%)	0,519	Заметная	< 0,001
Количество осложнений ожирения – Висцеральный жир (%)	0,611	Заметная	< 0,001

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали высокую частоту выявления у детей с экзогенно-конституциональным ожирением метаболических осложнений, диагностируемых с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Так, доля детей с осложнениями ожирения составила 79,96%, при этом 41,47% этих пациентов имели три и более метаболических осложнений заболевания, среди которых наиболее распространенными являлись ГУ, ИР и НАЖБП. Т.е. у детей с экзогенно-конституциональным ожирением имеет место раннее формирование множественных метаболических осложнений, что подтверждает первое положение, выносимое на защиту.

3.2. Результаты изучения иммунологического профиля

3.2.1. Сравнительный анализ уровня воспалительных маркеров и иммунологических показателей у детей изучаемых групп

У всех обследованных детей были оценены показатели СОЭ, уровни лейкоцитов (Le) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в качестве маркеров неспецифического воспаления, а также изучены уровни сывороточных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО-α).

При проведении статистического анализа с использованием F-критерия Фишера и критерия Краскела-Уоллиса было выявлено, что у пациентов с ожирением, как в группе МНО, так и в группе МОО, уровни Le, СОЭ и СРБ были значимо выше, чем у детей КГ (табл. 13). Более того, достоверные различия показателей общего количества Le и СРБ выявлены между пациентами с ожирением из групп без осложнений и с наличием осложнений.

Таблица 13

Сравнительный анализ показателей неспецифических воспалительных маркеров у детей изучаемых групп

Показатель	Изучаемые группы	M (SD)	95% ДИ	N	p-значение
Le	КГ	6 (1)	6 – 7	23	< 0,001 p _{КГ-МОО} < 0,001 p _{МНО-МОО} = 0,007
	МНО	7 (1)	6 – 7	41	
	МОО	8 (2)	7 – 8	147	
Показатель	Изучаемые группы	Me	Q ₁ ;Q ₃	N	p
СОЭ	КГ	4	3;5	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} = 0,002 p _{МОО-КГ} < 0,001
	МНО	7	5;13	41	
	МОО	10	4;15	147	
СРБ	КГ	0	0;2	23	< 0,001 p _{МНО-КГ} = 0,005 p _{МОО-КГ} < 0,001 p _{МОО-МНО} = 0,017
	МНО	4	1;4	41	
	МОО	4	2;7	147	

При изучении уровней интерлейкинов и ФНО-α у обследованных детей разных групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса были получены статистически значимые различия для ИЛ-6 и ИЛ-1b. Так, у всех пациентов с

ожирением эти показатели оказались статистически значимо выше, чем у детей КГ. При этом у пациентов с наличием осложнений ожирения уровень ИЛ-6 был значимо выше по сравнению с пациентами без осложнений, в отличие от уровня ИЛ-1b (табл. 14). При исследовании уровней ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- α у пациентов изучаемых групп статистически значимых различий выявлено не было (табл. 14).

Таблица 14

Сравнительный анализ уровней цитокинов у детей изучаемых групп

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

3.2.2. Взаимосвязь уровней неспецифических воспалительных маркеров с осложнениями ожирения

Нами был проведен статистический анализ возможной взаимосвязи уровней Le, СОЭ и СРБ с наличием осложнений ожирения: АГ, ДЛ, ИР, НУО или СД2, ГУ, НАЖБП.

С помощью t-критерия Стьюдента и U-критерий Манна–Уитни было выявлено, что уровень Le был значимо выше у пациентов, имеющих любое из изучаемых осложнений (табл. 15).

Таблица 15

Анализ уровня лейкоцитов в зависимости от наличия осложнений ожирения

Осложнение	Категории	Le			р-значение
		М (SD)	95% ДИ	n	
АГ	Отсутствие осложнения	7,2 (1,7)	6,9 – 7,5	122	0,002
	Наличие осложнения	8,2 (1,7)	7,6 – 8,8	34	
ГУ	Отсутствие осложнения	7,1 (1,8)	6,7 – 7,5	84	0,011
	Наличие осложнения	7,8 (1,7)	7,4 – 8,2	72	
НАЖБП	Отсутствие осложнения	6,9 (1,5)	6,6 – 7,2	95	< 0,001
	Наличие осложнения	8,2 (1,9)	7,7 – 8,7	61	
ИР	Отсутствие осложнения	7,1 (1,7)	6,7 – 7,4	97	0,001
	Наличие осложнения	8,0 (1,8)	7,5 – 8,5	59	
Показатель	Категории	Me	Q ₁ ; Q ₃	n	p
НУО/СД2	Отсутствие ожирения	7,1	6,1;8,4	117	0,048
	Наличие осложнения	7,8	6,6 ;9,0	39	
ДЛ	Отсутствие ожирения	7,0	6,1 – 8,3	157	0,047
	Наличие осложнения	7,8	6,6 – 8,6	54	

Кроме того, с помощью корреляционного анализа мы оценили взаимосвязь общего количества осложнений у детей (от 1 до 6) с уровнем Le (рис. 5). По результатам анализа была установлена умеренной тесноты прямая взаимосвязь общего количества осложнений ожирения с уровнем Le ($p < 0,001$). Наблюдаемая зависимость количества осложнений ожирения от уровня Le описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Количество осложнений ожирения}} = 0,33 \times X_{\text{Le}} - 0,493$$

Следовательно, при увеличении количества Le на $1 \times 10^9/\text{л}$ следует ожидать увеличение количества осложнений ожирения на 0,33.

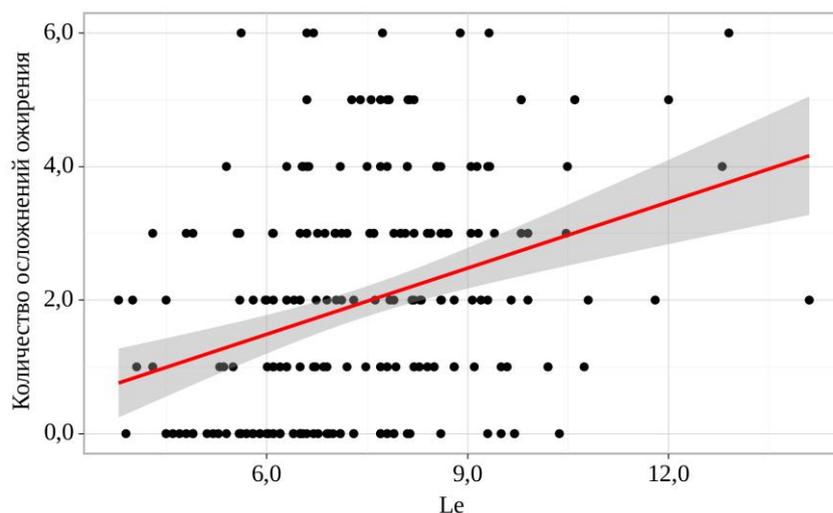


Рис. 5. График регрессионной функции, характеризующий зависимость количества осложнений ожирения от уровня лейкоцитов

Таким образом, при проведении статистического анализа была доказана взаимосвязь уровня Le с наличием всех основных метаболических осложнений ожирения, а также с их общим количеством.

При изучении показателя СОЭ в зависимости от наличия различных осложнений ожирения с помощью U-критерия Манна-Уитни нами были выявлены статистически значимые различия только для АГ ($p = 0,017$), что представлено в таблице 16. Взаимосвязи с другими метаболическими осложнениями ожирения выявлено не было.

Таблица 16

Анализ показателя СОЭ в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

Показатель	Категории	СОЭ			p-значение	Se, %	Sp, %
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n			
АГ	Отсутствие осложнения	6	4;14	163	0,017	77,1	44,2
	Наличие осложнения	10	6;17	48			

Однако при проведении корреляционного анализа взаимосвязи показателя СОЭ с общим количеством осложнений ожирения, также была выявлена слабой тесноты прямая взаимосвязь (табл. 17).

Таблица 17

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя СОЭ и общего количества осложнений ожирения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
СОЭ – Количество осложнений ожирения	0,182	Слабая	0,008

При изучении уровня СРБ в зависимости от наличия осложнений ожирения с помощью U-критерия Манна-Уитни также были получены статистически значимые результаты для всех изучаемых осложнений ожирения (табл. 18).

Таблица 18

Анализ уровня СРБ в зависимости от изучаемых осложнений ожирения

Осложнение	Категории	СРБ			р-значение
		Ме	Q ₁ ;Q ₃	n	
АГ	Отсутствие осложнения	3	1;5	163	< 0,001
	Наличие осложнения	5	3;1	48	
НУО/СД2	Отсутствие осложнения	3	1;5	158	0,011
	Наличие осложнения	4	2;8	53	
ГУ	Отсутствие осложнения	3	1;5	113	0,002
	Наличие осложнения	4	2;8	98	
НАЖБП	Отсутствие осложнения	3	1;4	128	< 0,001
	Наличие осложнения	6	3;9	83	
ИР	Отсутствие осложнения	3	0;4	97	0,002
	Наличие осложнения	4	2;7	59	
ДЛ	Отсутствие осложнения	3	1;6	157	0,037
	Наличие осложнения	4	2;9	54	

Кроме того, была выявлена умеренной тесноты прямая взаимосвязь между уровнем СРБ и общим количеством осложнений ожирения (табл. 19).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня СРБ с общим количеством осложнений ожирения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p-значение
СРБ – Количество осложнений ожирения	0,388	Умеренная	< 0,001

3.2.3. Взаимосвязь уровня цитокинов с осложнениями ожирения

При изучении цитокинового профиля у пациентов с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания с использованием U-критерия Манна-Уитни статистически значимые результаты были получены для ИЛ-1b и ИЛ-10, уровень которых был статистически значимо выше при наличии отдельных осложнений заболевания (табл. 20). При проведении статистического анализа для остальных цитокинов достоверных результатов выявлено не было. Для оценки вероятности выявления определенных осложнений ожирения в зависимости от уровней изучаемых показателей для каждого осложнения был проведен ROC-анализ, результаты чувствительности и специфичности также представлены в таблице 20.

Анализ уровня ИЛ-1b и ИЛ-10 в зависимости от наличия или отсутствия осложнений ожирения

Показатель	Категории	ИЛ-1b, пг/мл			p-значение	Se, %	Sp, %
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n			
НУО/ СД2	Отсутствие ожирения	0,503	0,000;1,606	117	0,024	35,9	87,2
	Наличие осложнения	1,297	0,148;1,925	39			

ГУ	Отсутствие осложнений	0,299	0,000;1,369	84	0,001	84,7	40,5
	Наличие осложнений	1,163	0,193;1,833	72			
НАЖБП	Отсутствие осложнений	0,430	0,000;1,601	95	0,010	88,5	40,0
	Наличие осложнений	1,027	0,224;1,757	61			
Показатель	Категории	ИЛ-10, пг/мл			р-значение	Se, %	Sp, %
ГУ	Отсутствие осложнений	1,208	0,496;2,196	84	0,037	55,6	66,7
	Наличие осложнений	1,921	0,852;2,776	72			
НАЖБП	Отсутствие осложнений	1,186	0,489;2,207	95	0,046	65,6	58,9
	Наличие осложнений	1,987	0,918;2,681	61			

Также был выполнен корреляционный анализ, продемонстрировавший слабой тесноты прямую взаимосвязь уровня ИЛ-1b с общим количеством осложнений ожирения (табл. 21).

Таблица 21

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня ИЛ-1b и общего количества осложнений ожирения

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
ИЛ-1b– Количество осложнений ожирения	0,241	Слабая	0,002

Полученные результаты продемонстрировали повышение уровня неспецифических маркеров воспаления (Le, СОЭ, СРБ) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b и ИЛ-6) у детей с ожирением, а также их статистически значимо более высокий уровень у пациентов с наличием осложнений по сравнению с пациентами без осложнений и КГ, что свидетельствует о наличии феномена ХНВ у детей с экзогенно-конституциональным ожирением и его взаимосвязи с метаболическими осложнениями заболевания.

3.3. Результаты исследования микробиологического профиля

3.3.1. Результаты исследования микробиоты толстой кишки

Исследование просветной микробиоты толстой кишки проведено 156 детям изучаемых групп: МНО (n=25), МОО (n=108), КГ (n=23).

При идентификации микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии у всех обследованных пациентов общее число видов микроорганизмов 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 оценке общего количества бактерий у детей разных групп статистически значимых различий 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. Были выделены следующие группы бактерий: бифидобактерии, лактобактерии, клостридии, стрептококки, энтерококки, бактероиды. При сравнении видового разнообразия бактерий у детей изучаемых групп по большинству представителей МК статистически значимых различий выявлено не было, за исключением бифидобактерий. Так, у пациентов КГ эти микроорганизмы выделялись значимо чаще, чем у пациентов с ожирением вне зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания (табл. 22).

Таблица 22

Частота выделения видов бифидобактерий у детей с ожирением по сравнению с группой контроля

Категории	Бифидобактерии			p-значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	N	
Контрольная группа	2	1;2	23	0,015
Ожирение	1	0;2	133	

Кроме того, были выявлены статистически значимые различия для отдельных представителей бифидобактерий: *Bifidobacterium*

pseudocatenulatum ($p = 0,009$) и *Bifidobacterium breve* ($p = 0,003$), которые также значимо чаще были выделены у пациентов КГ. Учитывая отношение шансов (ОШ = 0,256; 95% ДИ: 0,094 – 0,700), вероятность того, что *B. pseudocatenulatum* будет выделена у пациентов с ожирением, оказалась в 3,9 раза ниже по сравнению со здоровыми детьми.

Более того, с использованием критерия Хи-квадрата Пирсона выявлены различия в частоте выделения некоторых видов бифидобактерий у пациентов без осложнений и с наличием осложнений: у пациентов с наличием осложнений ожирения *Bifidobacterium catenulatum* выделялась значимо реже, чем у пациентов, не имеющих осложнений ($p = 0,003$), что представлено в таблице 23.

Таблица 23

Частота выделения отдельных представителей бифидобактерий у детей изучаемых групп

Показатель	Изучаемые группы			р-значение
	КГ n (%)	МНО n (%)	МОО n (%)	
<i>B. pseudocatenulatum</i>	8 (34,8)	1 (4,0)	15 (13,9)	0,009 р КГ-МНО = 0,019 р КГ-МОО = 0,034
<i>B. breve</i>	2 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,003 р КГ-МОО = 0,006
<i>B. catenulatum</i>	1 (4,3)	5 (20,0)	3 (2,8)	0,004 р МНО-МОО = 0,003

Нами была изучена также частота выявления других микроорганизмов у детей обследованных групп. Статистический анализ проводился с помощью критерия хи-квадрата Пирсона. При анализе 276 выделенных микроорганизмов у пациентов с осложнениями по сравнению с детьми без осложнений значимо реже выделялись такие представители МК, как *Lactococcus lactis* ($p = 0,007$), *Candida albicans* ($p = 0,005$) и *Streptococcus salivarius* ($p = 0,016$), а значимо чаще выделялись *Acidovorax temperans* ($p = 0,036$), *Parabacteroides distasonis* ($p = 0,029$), *Veillonella parvula* ($p = 0,013$),

Streptococcus oralis ($p = 0,001$), *Weissella confusa* ($p = 0,036$), *Enterococcus mundtii* ($p = 0,036$), что представлено в таблице. 24.

Таблица 24

Частота выделения отдельных бактерий у детей разных групп с ожирением

Показатель	Клиническая группа		р-значение
	МНО n (%)	МОО n (%)	
<i>L.lactis</i>	4 (16,0)	3 (2,8)	0,007
<i>C.albicans</i>	1 (4,0)	4 (3,7)	0,005
<i>A.temperans</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036
<i>S.salivarius</i>	5 (20,0)	12 (11,1)	0,016
<i>P.distasonis</i>	0 (0,0)	15 (13,9)	0,029
<i>V.parvula</i>	0 (0,0)	2 (1,9)	0,013
<i>S.oralis</i>	0 (0,0)	4 (3,7)	0,001
<i>W.confusa</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036
<i>E.mundtii</i>	0 (0,0)	1 (0,9)	0,036

3.3.2. Микробиологические предикторы осложнений экзогенно-конституционального ожирения у детей

Исходя из поставленных задач, для установления микробиологических предикторов осложнений ожирения у детей нами была изучена их взаимосвязь с составом МК, как с отдельными филогенетическими группами бактерий, так и с конкретными микроорганизмами.

При поиске различий в представительстве отдельных групп бактерий (стрептококков и бифидобактерий) у детей с МНО и МОО с использованием U–критерия Манна–Уитни были получены статистически значимые различия только для пациентов, имеющих в качестве осложнений АГ: у детей с АГ микроорганизмы указанных групп выделялись статистически значимо реже (табл. 25).

Кроме того, у пациентов с АГ значимо чаще выделялся ряд отдельных микроорганизмов: *Corynebacterium amycolatum* ($p = 0,045$), *Lysinibacillus fusiformis* ($p = 0,046$) и *Dielma fastidiosa* ($p = 0,046$).

Таблица 25

Анализ частоты выделения стрептококков и бифидобактерий у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

Показатель	Категории	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	p-значение
АГ	Стрептококки				
	Отсутствие осложнения	1	0;2	122	0,013
	Наличие осложнения	0	0;1	34	
	Бифидобактерии				
	Отсутствие осложнения	1	1;2	122	0,037
	Наличие осложнения	1	0;1	34	

Также обнаружена взаимосвязь между выявлением отдельных видов микроорганизмов и наличием ДЛ. С использованием точного критерия Фишера установлено, что у пациентов с ДЛ значимо чаще выделялись *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,027$), *Enterococcus avium* ($p = 0,049$) и *Limosilactobacillus reuteri* ($p = 0,038$), тогда как *Lacticaseibacillus rhamnosus* ($p = 0,044$) и *Klebsiella oxytoca* ($p = 0,022$) у пациентов с наличием ДЛ, напротив, выделялись значимо реже. В каждом случае была произведена оценка ОШ, который оказался статистически значимым для отдельных бактерий (табл. 26).

Таблица 26

Ассоциация отдельных бактерий с наличием дислипидемии у пациентов с ожирением

Показатель	Клиническая группа		p-значение	ОШ 95% ДИ
	Нет ДЛ	Есть ДЛ		
<i>P. aeruginosa</i>	3 (2,6)	5 (12,5)	0,027	1,224 – 23,655
<i>E. avium</i>	4 (3,4)	5 (12,5)	0,049	1,018 – 15,717
<i>L. rhamnosus</i>	21 (18,1)	2 (5,0)	0,044	0,053 – 1,065
<i>K. oxytoca</i>	13 (11,2)	0 (0,0)	0,022	0,005 – 1,630
<i>L. reuteri</i>	2 (1,7)	4 (10,0)	0,038	1,114 – 36,020

При изучении взаимосвязи МК с НУО или СД2 с помощью точного критерия Фишера было выявлено, что у пациентов с наличием данного

осложнения значимо чаще выделялся *Staphylococcus hominis* ($p = 0,015$). В данном случае также были статистически значимы ОШ: вероятность выделения *S. hominis* у пациентов с НУО или СД2 была в 22,534 раза выше по сравнению с детьми, у которых данное осложнение отсутствует (табл. 27).

Таблица 27

Анализ частоты выделения *S. hominis* в зависимости от наличия или отсутствия нарушения углеводного обмена или сахарного диабета 2 типа

Показатель	НУО/СД2		р-значение	95% ДИ
	Отсутствие НУО или СД2	Наличие НУО или СД2		
<i>S. hominis</i>	0 (0,0)	3 (7,7)	0,015	1,137 – 446,486

При оценке взаимосвязи между составом МК и НАЖБП были выявлены статистически значимые результаты для нескольких бактерий. У пациентов с наличием данного осложнения значимо реже выделялись *Lactobacillus paraplantarum* ($p = 0,043$) и *L. lactis* ($p = 0,011$) и достоверно чаще выделялись *Enterococcus faecalis* ($p = 0,033$) и *C. amycolatum* ($p = 0,007$). В данном случае также были статистически значимы ОШ (табл. 28).

Таблица 28

Ассоциация отдельных бактерий с наличием неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с ожирением

Показатель	Клиническая группа		р-значение	95% ДИ
	Нет НАЖБП n (%)	Есть НАЖБП n (%)		
<i>E. faecalis</i>	17 (17,9)	20 (32,8)	0,033	1,058 – 4,733
<i>L. paraplantarum</i>	7 (7,4)	0 (0,0)	0,043	0,005 – 1,711
<i>C. amycolatum</i>	4 (4,2)	10 (16,4)	0,018	1,331 – 14,946
<i>L. lactis</i>	11 (11,6)	0 (0,0)	0,007	0,003 – 1,033

Изучение взаимосвязи между составом МК и ИР с помощью Хи-квадрата Пирсона показало, что у пациентов с наличием данного осложнения значимо чаще выделялся *Streptococcus gallolyticus* ($p = 0,024$). В данном случае

также были значимы ОШ: *Streptococcus gallolyticus* в 2,070 раз чаще выделялся у пациентов с наличием ИР по сравнению с пациентами, не имеющими этого осложнения (табл. 29).

Таблица 29

Частота выделения бактерии *S. gallolyticus* в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности

Показатель	Инсулинорезистентность		р-значение	95% ДИ
	Отсутствие ИР	Наличие ИР		
<i>S. gallolyticus</i>	10 (10,3)	14 (23,7)	0,024	1,114 – 6,576

При изучении взаимосвязи количества осложнений ожирения у пациентов с выделением отдельных представителей МК с помощью U-критерия Манна–Уитни были получены статистически значимые различия для ряда бактерий. Наличие большего количества осложнений ожирения было ассоциировано с более частым выделением таких бактерий, как *E. avium* ($p = 0,041$), *L. mucosae* ($p = 0,040$), *D. fastidiosa* ($p = 0,038$), и отсутствием таких бактерий, как *L. lactis* ($p < 0,001$), *C. albicans* ($p = 0,032$), *S. salivarius* ($p = 0,012$) и *B. catenulatum* ($p = 0,034$) (табл. 30).

Таблица 30

Анализ взаимосвязи выделения отдельных бактерий с общим количеством осложнений у пациентов с ожирением

Показатель	Категории	Количество осложнений ожирения			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	145	< 0,001
	Бактерия выделена	0	0;0	11	
<i>C. albicans</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	146	0,032
	Бактерия выделена	0	0;2	10	
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	131	0,012
	Бактерия выделена	0	0;2	25	
<i>B. catenulatum</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	147	0,034
	Бактерия выделена	0	0;2	9	
<i>L. mucosae</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	147	0,040

	Бактерия выделена	3	2;4	9	
<i>D. fastidiosa</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	154	0,038
	Бактерия выделена	5	4;6	2	
<i>E. avium</i>	Бактерия не выделена	2	0;3	147	0,041
	Бактерия выделена	3	3;4	9	

Для каждого из представленных микроорганизмов также был проведен ROC-анализ на предмет оценки вероятности выделения данных бактерий при наличии определенного количества осложнений. Наиболее показательные результаты представлены на рисунках 6, 7.

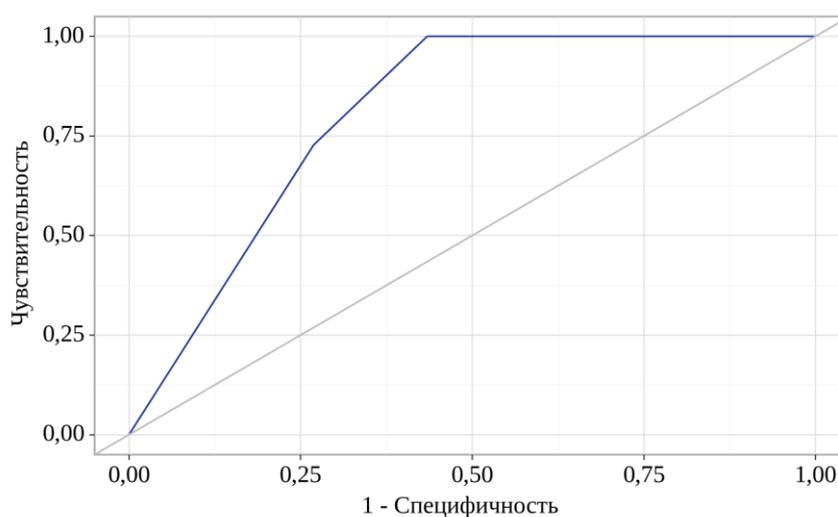


Рис. 6. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выделения бактерии *L. lactis* от общего количества осложнений ожирения

В соответствии с результатами анализа (рис. 6) площадь под ROC-кривой составила $0,806 \pm 0,053$ с 95% ДИ: 0,702 – 0,910. Полученная модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение общего количества осложнений ожирения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,000. Таким образом, выделение бактерии *L. lactis* прогнозировалось при наличии не более чем двух осложнений ожирения. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 56,6%, соответственно.

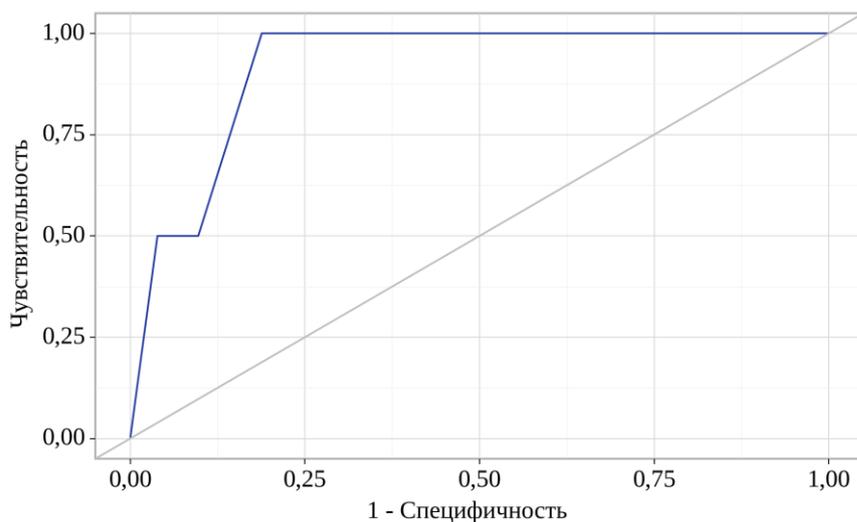


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выделения бактерии *D. fastidiosa* от количества осложнений ожирения

Площадь под ROC-кривой на рисунке 7 составила $0,919 \pm 0,134$ с 95% ДИ: 0,656 – 1,000. Полученная модель была также статистически значимой ($p = 0,038$). Пороговое значение общего количества осложнений ожирения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 4,000. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что выделение бактерии *D. fastidiosa* прогнозировалось при наличии четырех или более осложнений ожирения. Чувствительность и специфичность модели оказались довольно высокими и составили 100,0% и 81,2%, соответственно.

Наиболее важные, на наш взгляд, данные с практической точки зрения были получены при анализе различий в составе микробиоты толстой кишки у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений забоевания (табл. 31).

Статистические значимые различия в составе микробиоты толстой кишки у детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия осложнений

Показатель	Категория обнаружения микроорганизма	Клиническая группа		р-значение
		МНО	МОО	
<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)	

Проведенный анализ позволил выделить группу микроорганизмов, продемонстрировавших прямую (*B. pseudocatenulatum*, *E. mundtii*, *A. temperans*, *V. parvula*, *S. oralis*, *P. Distasonis*) или обратную (*B. catenulatum*, *L. lactis*, *C. albicans*, *S. salivarius*, *W. confusa*) взаимосвязь с наличием метаболических осложнений у обследованных пациентов. Полученные результаты дают основания рассматривать выявленные микробиологические ассоциации в качестве предикторов формирования осложнений экзогенно-конституционального ожирения у детей.

3.3.3. Результаты исследования уровня короткоцепочечных жирных кислот у детей изучаемых групп

Содержание четырех КЦЖК (уксусной, пропионовой, масляной и изомасляной) было исследовано в просветном содержимом толстой кишки 133 пациентов с ожирением и 23 детей КГ методом газовой хроматографии. При проведении статистического анализа оценивались различия уровней КЦЖК у детей изучаемых групп, а также их взаимосвязь с разнообразием МК и осложнениями заболевания.

При изучении концентрации отдельных КЦЖК (мг/г) 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 семейного анамнеза (наличие или отсутствие ожирения в семье), продолжительности ГВ (таблицы 1-9 Приложения). Не было выявлено достоверных различий и при поиске взаимосвязи концентраций КЦЖК с отдельными осложнениями ожирения и с их общим количеством (табл. 32).

Таблица 32

Корреляционный анализ взаимосвязи общего количества осложнений ожирения с уровнем КЦЖК

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p-значение
Уксусная к-та, мг/г– Количество осложнений ожирения	-0,038	Нет связи	0,643
Масляная к-та, мг/г– Количество осложнений ожирения	-0,017	Нет связи	0,835
Пропионовая к-та, мг/г– Количество осложнений ожирения	-0,010	Нет связи	0,899
Изомасляная к-та, мг/г– Количество осложнений ожирения	-0,042	Нет связи	0,612

При анализе взаимосвязи состава МК с концентрациями КЦЖК были получены статистически значимые результаты. Так, было выявлено довольно

большое число корреляций уровней КЦЖК с отдельными представителями МК. Концентрация масляной кислоты положительно коррелировала с выделением *C. necator* ($p = 0,018$), *P. veronii* ($p = 0,044$), *S. gallolyticus* ($p = 0,006$), *H. alvei* ($p = 0,022$), *L. lactis* ($p = 0,002$) и отрицательно коррелировала с выделением *L. ruminis* ($p = 0,023$), *L. acidophilus* ($p = 0,024$), *A. radiobacter* ($p = 0,035$), *S. infantarius* ($p = 0,031$), *S. pasteurii* ($p = 0,024$), *C. haemolyticum* ($p = 0,020$).

При изучении взаимосвязи уровня пропионовой кислоты с отдельными видами бактерий была выявлена прямая взаимосвязь с *P. veronii* ($p = 0,039$), *S. gallolyticus* ($p = 0,034$), *L. lactis* ($p = 0,020$), *S. mutans* ($p = 0,048$), *S. maltophilia* ($p = 0,047$) и обратная связь с *A. radiobacter* ($p = 0,026$), *B. caccae* ($p = 0,047$), *P. distasonis* ($p = 0,011$), *C. haemolyticum* ($p = 0,015$) и *B. adolescentis* ($p = 0,023$).

Изучение уровня изомаляной кислоты в зависимости от наличия или отсутствия определенных бактерий с помощью U-критерия Манна-Уитни продемонстрировало повышение ее концентрации при выделении *Raoultella ornithinolytica* ($p = 0,049$) и уменьшение - при выделении *L. acidophilus* ($p < 0,001$), *B. caccae* ($p = 0,025$), *S. infantarius* ($p = 0,035$), *K. oxytoca* ($p = 0,014$), *P. rettgeri* ($p = 0,036$), *P. distasonis* ($p = 0,046$), *E. gilvus* ($p = 0,047$).

При анализе взаимосвязи концентрации уксусной кислоты с отдельными бактериями прямая связь выявлена с *P. veronii* ($p = 0,043$), *S. gallolyticus* ($p = 0,024$), *L. lactis* ($p = 0,026$), *S. maltophilia* ($p = 0,034$) и *C. necator* ($p = 0,047$). Например, при выделении *S. maltophilia* концентрация уксусной кислоты была в 746,52 раза, а при выделении *C. necator* – в 598,72 раза выше. Отрицательная взаимосвязь концентрации уксусной кислоты выявлена с *L. acidophilus* ($p = 0,018$), *L. reuteri* ($p = 0,014$), *S. pasteurii* ($p = 0,047$), *L. sakei* ($p = 0,036$), *C. haemolyticum* ($p = 0,011$) и *B. adolescentis* ($p = 0,047$). Результаты изучения взаимосвязей уровней КЦЖК с отдельными видами изученных микроорганизмов представлены в таблицах 10-17 Приложения. Для каждой бактерии был проведен ROC-анализ на предмет оценки вероятности выделения определенных бактерий в зависимости от концентраций изучаемых

КЦЖК. Результаты чувствительности и специфичности также представлены в таблицах 1-6 Приложения и подтверждают статистическую значимость выявленных взаимосвязей.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют, что для детей с ожирением характерно наличие признаков ХНВ, характеризующегося повышением уровней неспецифических маркеров воспаления (Le, СОЭ, СРБ) и некоторых цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6). Наличие подтвержденной взаимосвязи между изученными показателями и метаболическими осложнениями ожирения свидетельствует о возможности их использования в качестве потенциальных предикторов неблагоприятного течения заболевания с формированием осложнений ожирения у детей.

Микробиологический профиль детей с ожирением характеризуется снижением частоты выявления бифидобактерий, отсутствием различий в уровнях концентраций КЖК, а также наличием прямых или обратных ассоциаций определенных микроорганизмов (*B. catenulatum*, *L. lactis*, *C. albicans*, *S. salivarius*, *W. confusa*, *B. pseudocatenulatum*, *E. mundtii*, *A. temperans*, *V. parvula*, *S. oralis*, *P. Distasonis*) с метаболическими осложнениями заболевания, что также дает возможность рассматривать их в качестве микробиологических предикторов осложнений ожирения у детей. Представленные результаты подтверждают второе положение, выносимое на защиту.

ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Оценка взаимосвязи клинико-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей проводилась среди 156 пациентов, из которых в группу детей без осложнений ожирения (МНО) вошли 25 человек, в группу с осложнениями заболевания (МОО) - 108 человек, в КГ - 23 ребенка. Прежде всего мы провели анализ взаимосвязи метаболических показателей (скорости базального метаболизма (ккал/сут), уровня висцерального жира (%), процентного содержания жира (%)) с уровнем воспалительных маркеров и данными микробиологического профиля. Кроме того, мы провели корреляционный анализ взаимосвязи уровней воспалительных маркеров и цитокинов у пациентов, имеющих ожирение, с результатами исследования МК.

4.1. Взаимосвязь метаболического и иммунологического профилей

4.1.1. Взаимосвязь параметров метаболизма с уровнем воспалительных маркеров

Была проведена оценка взаимосвязи скорости базального метаболизма (БМ) с уровнем неспецифических воспалительных маркеров и цитокинов (Le, СОЭ, СРБ, ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 и ФНО- α) с использованием ранговой корреляции Спирмена. Была обнаружена слабой тесноты прямая взаимосвязь скорости БМ с показателем СРБ, уровнями ИЛ-1b и ИЛ-6. Однако статистически значимой связь оказалась только с ИЛ-1b. С остальными показателями взаимосвязи выявлено не было (табл. 33).

Таблица 33

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи скорости базального метаболизма с уровнем воспалительных маркеров

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
БМ– Le	0,075	Нет связи	0,354
БМ– СОЭ	0,073	Нет связи	0,365
БМ– СРБ	0,143	Слабая	0,076
БМ– ИЛ-1b	0,245	Слабая	0,002
БМ–ИЛ-6	0,150	Слабая	0,062
БМ– ИЛ-10	-0,011	Нет связи	0,887
БМ– ИЛ-18	-0,064	Нет связи	0,426
БМ – ФНО- α	-0,018	Нет связи	0,819

При оценке общего процентного содержания жира в организме была обнаружена статистически значимая умеренной тесноты прямая взаимосвязь с уровнем Le, показателями СОЭ, СРБ. Также слабой тесноты прямая взаимосвязь была обнаружена с ИЛ-1b, ИЛ-6. При оценке взаимосвязи с остальными цитокинами статистически значимых результатов выявлено не было (табл. 34).

Таблица 34

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи общего процентного содержания жира в организме с уровнем воспалительных маркеров

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Процентное содержание жира в организме – Le	0,440	Умеренная	< 0,001
Процентное содержание жира в организме – СОЭ	0,459	Умеренная	< 0,001
Процентное содержание жира в организме – СРБ	0,495	Умеренная	< 0,001
Процентное содержание жира в организме – ИЛ-1b	0,201	Слабая	0,012
Процентное содержание жира в организме – ИЛ-6	0,253	Слабая	0,001

Процентное содержание жира в организме – ИЛ-10	0,049	Нет связи	0,545
Процентное содержание жира в организме – ИЛ-18	0,119	Слабая	0,139
Процентное содержание жира в организме – ФНО-α	0,029	Нет связи	0,719

Для наглядности представлен график регрессионной функции оценки взаимосвязи общего процентного содержания жира в организме с уровнем Le в крови пациентов с ожирением (рис. 8).

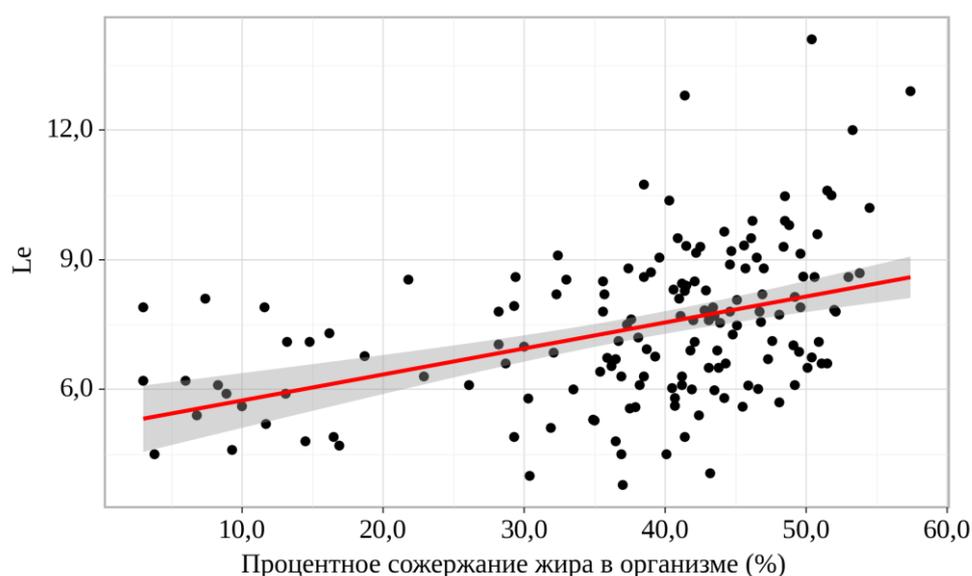


Рис. 8. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня лейкоцитов от общего процентного содержание жира в организме

Наблюдаемая зависимость уровня Le от процентного содержание жира в организме описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{Le} = 0,06 \times X_{\text{Процентное содержание жира в организме (\%)}} + 5,142$$

Таким образом, при увеличении жира в организме на 1% следует ожидать увеличение уровня Le в крови на 0,06 тыс/мкл.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи содержания висцерального жира с уровнями воспалительных маркеров была выявлена умеренной тесноты прямая взаимосвязь с уровнем Le, показателями СОЭ и СРБ, а также умеренной тесноты прямая взаимосвязь с уровнем ИЛ-1b и

слабой тесноты прямая взаимосвязь с уровнем ИЛ-6 (табл. 35). С остальными цитокинами статистически значимой взаимосвязи выявлено не было.

Таблица 35

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи содержания висцерального жира с уровнем воспалительных маркеров

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Le – Висцеральный жир	0,334	Умеренная	< 0,001
СОЭ – Висцеральный жир	0,387	Умеренная	< 0,001
СРБ – Висцеральный жир	0,457	Умеренная	< 0,001
ИЛ-1b – Висцеральный жир	0,304	Умеренная	< 0,001
ИЛ-6 – Висцеральный жир	0,277	Слабая	< 0,001
ИЛ-10 – Висцеральный жир	0,064	Нет связи	0,426
ИЛ-18 – Висцеральный жир	0,123	Слабая	0,127
ФНО - α – Висцеральный жир	0,093	Нет связи	0,249

4.1.2. Взаимосвязь параметров метаболизма с данными микробиологического профиля

Была изучена взаимосвязь скорости БМ от выявления в составе МК представителей отдельных групп бактерий, исходя из филогенетических признаков: бифидобактерии, стрептококки, лактобактерии, энтеробактерии, бактероиды. При проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая слабой тесноты обратная взаимосвязь с двумя группами бактерий: бифидобактериями и стрептококками. С остальными группами бактерий взаимосвязи выявлено не было (табл. 36).

Таблица 36

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи скорости базального метаболизма с частотой выделения бифидобактерий и стрептококков

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Скорость БМ - Бифидобактерии	-0,209	Слабая	0,009
Скорость БМ - Стрептококки	-0,176	Слабая	0,028
Скорость БМ – Лактобактерии	-0,035	Нет связи	0,666
Скорость БМ – Клостридии	0,082	Нет связи	0,308
Скорость БМ – Энтеробактерии	0,063	Нет связи	0,437
Скорость БМ – Бактероиды	-0,050	Нет связи	0,533

При сравнении скорости БМ с частотой выделения отдельных представителей МК с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни были 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* ($p = 0,045$), что представлено в таблице 37.

Таблица 37

Анализ скорости базального метаболизма в зависимости от выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	Базальный метаболизм (ккал/сут)			р-значение
		М (SD)	95% ДИ	N	
<i>L. plantarum</i>	Бактерия не выделена	1405 (348)	1345 – 1465	131	0,038
	Бактерия выделена	1252 (252)	1148 – 1356	25	
<i>C. braakii</i>	Бактерия не выделена	1358 (329)	1304 – 1413	145	0,003
	Бактерия выделена	1673 (341)	1444 – 1902	11	
Показатель	Категории	Me	Q ₁ ;Q ₃	N	P
<i>B. pseudo catenulatum</i>	Бактерия не выделена	1385	1174;1616	132	0,039

	Бактерия выделена	1288	907;1450	24	
<i>S. vestibularis</i>	Бактерия не выделена	1396	1191;1598	140	0,011
	Бактерия выделена	1128	1033;1334	16	
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	1400	1217;1600	131	0,001
	Бактерия выделена	1147	895;1393	25	
<i>A. fumigatus</i>	Бактерия не выделена	1380	1150;1550	154	0,045
	Бактерия выделена	941	904;978	2	

При изучении процентного содержания жира в организме в зависимости от выделения отдельных групп бактерий с помощью корреляционного анализа была получена статистически значимая слабой тесноты обратная взаимосвязь с энтеробактериями (табл. 38). С группами бифидобактерий, лактобактерий, бактероидами и стрептококками достоверной взаимосвязи найдено не было.

Таблица 38

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи общего процентного содержания жира в организме с группой энтеробактерий

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Процентное содержание жира в организме – Энтеробактерии	-0,194	Слабая	0,015

Анализ взаимосвязи процентного содержания жира в организме с отдельными представителями МК продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь с *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* ($p = 0,031$). Также для каждого показателя был проведен ROC-анализ на предмет вероятности выделения конкретной бактерии в зависимости от процентного содержания жира в организме, результаты которого представлены в таблице 39.

Анализ процентного содержания жира в организме в зависимости от
выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	Процентное содержание жира в организме			р-значение	Se, %	Sp, %
		Me	Q ₁ ;Q ₃	N			
<i>L.garvieae</i>	Бактерия не выделена	42	36;46	146	0,014	80,0	70,5
	Бактерия выделена	34	19;37	10			
<i>K. pneumoniae</i>	Бактерия не выделена	42	36;47	131	0,036	76,0	52,7
	Бактерия выделена	37	28;41	25			
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	42	36;47	145	0,002	90,9	63,4
	Бактерия выделена	32	17;37	11			
<i>L. gastricus</i>	Бактерия не выделена	41	36;46	151	0,038	80,0	76,8
	Бактерия выделена	34	30;35	5			
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	41	36;47	131	0,030	84,0	42,0
	Бактерия выделена	38	13;43	25			
<i>B. breve</i>	Бактерия не выделена	41	35;46	154	0,032	100,0	91,6
	Бактерия выделена	11	9;13	2			
<i>Lactobacillus sakei</i>	Бактерия не выделена	41	35;46	154	0,049	100,0	86,4
	Бактерия выделена	50	50;51	2			
<i>C.koseri</i>	Бактерия не выделена	41	34;46	151	0,042	80,0	76,8
	Бактерия выделена	50	46;51	5			
<i>S.oralis</i>	Бактерия не выделена	41	36;46	147	0,031	55,6	91,2
	Бактерия выделена	16	12;42	9			

При изучении взаимосвязи уровней КЦЖК с метаболическими показателями (уровень АЛТ, АСТ, холестерина и его фракций, гликированного гемоглобина, уровнями с-пептида и инсулина) статистически значимых результатов получено не было. Однако при проведении корреляционного анализа была выявлена статистически значимая слабой тесноты обратная взаимосвязь концентрации уксусной кислоты со скоростью базального метаболизма (табл. 40).

Таблица 40

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня уксусной кислоты и скорости базального метаболизма

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p-значение
Уксусная к-та - Базальный метаболизм	-0,175	Слабая	0,031

4.2. Взаимосвязь иммунологического и микробиологического профилей

4.2.1. Взаимосвязь уровней неспецифических воспалительных маркеров с отдельными представителями микробиоты кишечника

Для анализа взаимосвязи иммунологического и микробиологического профилей мы оценили уровень воспалительных маркеров в зависимости от выделения определенных групп бактерий и отдельных представителей МК.

Была установлена статистически значимая слабой тесноты обратная взаимосвязь между выделением группы бифидобактерий и показателями СОЭ и СРБ, а также группы стрептококков и уровнями СРБ и ИЛ-1 β . Кроме того, была выявлена слабой тесноты прямая взаимосвязь между частотой выделения бактериоидов с уровнем СРБ (табл. 41). Взаимосвязи уровня воспалительных маркеров с остальными группами бактерий (лактобактерии, клостридии) выявлено не было.

Таблица 41

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

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-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 Le у обследованных детей в зависимости от выделения отдельных представителей МК с помощью U-критерия Манна-Уитни или t-критерия Стьюдента были выявлены статистически значимые различия (табл. 42). Так, при увеличении уровня Le достоверно чаще отмечалось выделение *Enterobacter hormaechei* ($p = 0,023$), *Corynebacterium coyleae* ($p = 0,007$), *K. variicola* ($p = 0,035$) и *S. hominis* ($p = 0,009$), а реже – выделение *S. aureus* ($p = 0,045$), *S. salivarius* ($p = 0,036$), *V. parvula* ($p = 0,041$), *L. gastricus* ($p = 0,018$), *L. paralimentarius* ($p = 0,027$).

Таблица 42

Анализ уровня лейкоцитов в зависимости от частоты выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	Уровень Le			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	N	
<i>E.hormaechei</i>	Бактерия не выделена	7	6;8	154	0,023
	Бактерия выделена	12	11;12	2	
Показатель	Категории	M (SD)	95% ДИ	N	р-значение
<i>S.aureus</i>	Бактерия не выделена	8 (2)	7 – 8	141	0,045
	Бактерия выделена	7 (2)	6 – 7	15	
<i>C. coyleae</i>	Бактерия не выделена	7 (2)	7 – 8	153	0,007
	Бактерия выделена	10 (3)	3 – 18	3	
<i>K. variicola</i>	Бактерия не выделена	7 (2)	7 – 8	153	0,035
	Бактерия выделена	10 (3)	2 – 17	3	
<i>V. parvula</i>	Бактерия не выделена	7 (2)	7 – 8	151	0,041
	Бактерия выделена	6 (1)	5 – 7	5	

<i>L. gastricus</i>	Бактерия не выделена	7 (2)	7 – 8	151	0,018
	Бактерия выделена	6 (2)	4 – 8	5	
<i>S. hominis</i>	Бактерия не выделена	7 (2)	7 – 8	153	0,009
	Бактерия выделена	10 (4)	1 – 19	3	
<i>L. paralimentarius</i>	Бактерия не выделена	7 (2)	7 – 8	153	0,027
	Бактерия выделена	5 (1)	3 – 8	3	
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	8 (2)	7 – 8	131	0,036
	Бактерия выделена	7 (1)	6 – 7	25	

С помощью U-критерия Манна-Уитни были установлены статистически значимые различия для величины СОЭ в зависимости от выделения отдельных представителей МК (табл. 43). По данным проведенного анализа значимо чаще при увеличении СОЭ выделялись такие представители МК, как *L. paraplantarum* ($p = 0,016$), *C. innocuum* ($p = 0,035$), *Clostridium chauvoei* ($p = 0,027$), *Propionibacterium freudenreichii* ($p = 0,044$), *Bacteroides uniformis* ($p = 0,049$), а значимо реже - *B. longum* ($p = 0,011$), *S. salivarius* ($p = 0,002$) и *Weissella cibaria* ($p = 0,009$).

Таблица 43

Анализ зависимости скорости оседания эритроцитов от частоты выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	СОЭ			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	N	
<i>B. longum</i>	Бактерия не выделена	10	5;17	74	0,011
	Бактерия выделена	5	4;12	82	
<i>L. paraplantarum</i>	Бактерия не выделена	6	4;15	149	0,016
	Бактерия выделена	17	10;23	7	
<i>C. innocuum</i>	Бактерия не выделена	8	4;15	119	0,035
	Бактерия выделена	5	3;10	37	
<i>C. chauvoei</i>	Бактерия не выделена	7	4;15	151	0,027
	Бактерия выделена	17	12;28	5	
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	9	4;15	131	0,002
	Бактерия выделена	5	3;7	25	
<i>P. freudenreichii</i>	Бактерия не выделена	7	4;15	153	0,044
	Бактерия выделена	17	16;19	3	
<i>W. cibaria</i>	Бактерия не выделена	7	4;15	152	0,009
	Бактерия выделена	3	3;3	4	
<i>B. uniformis</i>	Бактерия не выделена	7	4;15	153	0,049
	Бактерия выделена	22	16;23	3	

При оценке различий уровня СРБ в зависимости от выделения отдельных бактерий была получена статистически значимая взаимосвязь с 11 бактериями (табл. 44).

Таблица 44

Анализ зависимости уровня СРБ от выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	СРБ			P
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
<i>E. avium</i>	Бактерия не выделена	3	1;5	147	0,031
	Бактерия выделена	4	3;12	9	
<i>B. atrophaeus</i>	Бактерия не выделена	3	1;5	153	0,009
	Бактерия выделена	10	9;16	3	
<i>L. salivarius</i>	Бактерия не выделена	3	1;5	137	0,041
	Бактерия выделена	5	2;8	19	
<i>B. fragilis</i>	Бактерия не выделена	3	0;5	132	0,022
	Бактерия выделена	5	2;9	24	
<i>B. longum</i>	Бактерия не выделена	4	2;6	74	<0,001
	Бактерия выделена	2	0;4	82	
<i>C. amycolatum</i>	Бактерия не выделена	3	1;5	142	0,030
	Бактерия выделена	5	3;7	14	
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	3	1;6	145	0,010
	Бактерия выделена	0	0;3	11	
<i>B. pumilus</i>	Бактерия не выделена	3	1;5	153	0,029
	Бактерия выделена	9	7;10	3	
<i>E. hormaechei</i>	Бактерия не выделена	3	1;5	154	0,043
	Бактерия выделена	33	20;45	2	
<i>B. catenulatum</i>	Бактерия не выделена	3	1;6	147	0,047
	Бактерия выделена	1	0;3	9	
<i>S. oralis</i>	Бактерия не выделена	3	1;6	147	<0,001
	Бактерия выделена	0	0;2	9	

Так, при увеличении уровня СРБ значимо реже выделялись *B. longum* ($p < 0,001$), *L. lactis* ($p = 0,010$), *B. catenulatum* ($p = 0,047$), *S. oralis* ($p = < 0,001$), а значимо чаще - *E. avium* ($p = 0,031$), *B. atrophaeus* ($p = 0,009$), *L. salivarius* ($p = 0,041$), *B. fragilis* ($p = 0,022$), *C. amycolatum* ($p = 0,030$), *Bacillus pumilus* ($p = 0,029$), *Enterobacter hormaechei* ($p = 0,043$).

4.2.2. Взаимосвязь уровня цитокинов с отдельными представителями кишечной микробиоты

Проведенный с помощью U-критерия Манна-Уитни анализ взаимосвязи между уровнем ИЛ-1b и частотой выделения отдельных представителей МК выявил достоверные различия для 13 микроорганизмов (табл. 45). Так, при более высоком уровне ИЛ-1 статистически значимо чаще выделялись *E. avium* ($p = 0,003$), *Bacillus atrophaeus* ($p = 0,019$), *S. aureus* ($p = 0,014$), *B. caccae* ($p = 0,033$), *Streptococcus lutetiensis* ($p = 0,024$), *Lactobacillus ultunensis* ($p = 0,045$), *B. pumilus* ($p = 0,034$), *A. fumigatus* ($p = 0,043$) и значимо реже - *E. faecalis* ($p = 0,045$), *B. longum* ($p = 0,013$), *S. salivarius* ($p = 0,004$), *C. lusitaniae* ($p = 0,013$) и *Streptococcus agalactiae* ($p = 0,024$).

Таблица 45

Анализ уровня ИЛ-1b в зависимости от частоты выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	ИЛ-1b, пг/мл			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	N	
<i>E. avium</i>	Бактерия не выделена	0,623	0,000;1,608	147	0,003
	Бактерия выделена	1,757	1,529;2,117	9	
<i>B. atrophaeus</i>	Бактерия не выделена	0,759	0,000;1,644	153	0,019
	Бактерия выделена	2,067	1,957;2,092	3	
<i>E. faecalis</i>	Бактерия не выделена	0,937	0,022;1,733	119	0,045
	Бактерия выделена	0,242	0,000;1,323	37	
<i>S. aureus</i>	Бактерия не выделена	0,603	0,000;1,596	141	0,014
	Бактерия выделена	1,704	1,195;1,896	15	
<i>B. longum</i>	Бактерия не выделена	1,187	0,012;1,840	74	0,013
	Бактерия выделена	0,341	0,000;1,314	82	
<i>B. caccae</i>	Бактерия не выделена	0,760	0,000;1,654	154	0,033
	Бактерия выделена	2,151	2,109;2,194	2	
<i>S. lutetiensis</i>	Бактерия не выделена	0,760	0,000;1,654	154	0,024
	Бактерия выделена	2,205	2,154;2,257	2	
<i>L. ultunensis</i>	Бактерия не выделена	0,760	0,000;1,654	154	0,045
	Бактерия выделена	2,051	1,986;2,116	2	
<i>B. pumilus</i>	Бактерия не выделена	0,759	0,000;1,658	153	0,034
	Бактерия выделена	2,067	1,837;2,090	3	
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	0,917	0,035;1,734	131	0,004
	Бактерия выделена	0,000	0,000;1,080	25	

<i>A. fumigatus</i>	Бактерия не выделена	0,760	0,000;1,654	154	0,043
	Бактерия выделена	2,079	2,079;2,080	2	
<i>C. lusitaniae</i>	Бактерия не выделена	0,812	0,000;1,701	150	0,013
	Бактерия выделена	0,000	0,000;0,000	6	
<i>S. agalactiae</i>	Бактерия не выделена	0,868	0,000;1,701	150	0,024
	Бактерия выделена	0,029	0,000;0,069	6	

При проведении анализа уровня ИЛ-6 в зависимости от частоты выделения отдельных представителей МК с помощью критерия Манна-Уитни было выявлено, что при более высоком уровне ИЛ-6 значимо чаще выделялись такие бактерии, как *S. aureus* ($p = 0,030$), *B. caccae* ($p = 0,042$), *S. salivarius* ($p = 0,016$), *Acinetobacter baumannii* ($p = 0,047$), *S. mitis* ($p = 0,042$), *B. cenocepacia* ($p = 0,042$), а реже - *E. durans* ($p = 0,043$), *L. plantarum* ($p = 0,034$), *L. rhamnosus* ($p = 0,014$), *S. vestibularis* ($p = 0,023$), *L. gastricus* ($p = 0,033$), *S. salivarius* ($p = 0,016$), *Candida glabrata* ($p = 0,045$) (табл. 46).

Таблица 46

Анализ уровня ИЛ-6 в зависимости от частоты выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	ИЛ-6, пг/мл			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
<i>E. durans</i>	Бактерия не выделена	0,758	0,329;1,365	138	0,043
	Бактерия выделена	0,581	0,160;0,685	18	
<i>L. plantarum</i>	Бактерия не выделена	0,738	0,391;1,359	131	0,034
	Бактерия выделена	0,333	0,138;0,935	25	
<i>S. aureus</i>	Бактерия не выделена	0,680	0,295;1,179	141	0,030
	Бактерия выделена	1,342	0,574;1,875	15	
<i>B. caccae</i>	Бактерия не выделена	0,683	0,312;1,280	154	0,042
	Бактерия выделена	2,292	1,966;2,617	2	
<i>L. rhamnosus</i>	Бактерия не выделена	0,754	0,380;1,371	133	0,014
	Бактерия выделена	0,417	0,107;0,795	23	
<i>S. vestibularis</i>	Бактерия не выделена	0,754	0,368;1,351	140	0,023
	Бактерия выделена	0,396	0,181;0,651	16	
<i>L. gastricus</i>	Бактерия не выделена	0,731	0,332;1,343	151	0,033
	Бактерия выделена	0,195	0,065;0,277	5	
<i>S. salivarius</i>	Бактерия не выделена	0,754	0,332;1,463	131	0,016
	Бактерия выделена	0,466	0,138;0,766	25	
<i>C. glabrata</i>	Бактерия не выделена	0,720	0,329;1,334	154	0,045
	Бактерия выделена	0,067	0,033;0,100	2	

<i>A. baumannii</i>	Бактерия не выделена	0,683	0,312;1,280	154	0,047
	Бактерия выделена	2,398	1,970;2,826	2	
<i>S. mitis</i>	Бактерия не выделена	0,683	0,312;1,280	154	0,042
	Бактерия выделена	1,893	1,798;1,989	2	
<i>B. ceposercacia</i>	Бактерия не выделена	0,681	0,317;1,247	151	0,042
	Бактерия выделена	1,690	1,664;1,878	5	

Несколько меньшее количество статистически достоверных различий было выявлено при оценке взаимосвязи уровня ИЛ-10 с частотой выделения отдельных микроорганизмов. В данном случае также использовался расчётный метод U-критерия Манна-Уитни (табл. 47).

Таблица 47

Зависимость уровня ИЛ-10 от частоты выделения
отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	ИЛ-10, пг/мл			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
<i>E. faecium</i>	Бактерия не выделена	1,809	0,727;2,707	96	0,021
	Бактерия выделена	1,156	0,399;2,050	60	
<i>A. fumigatus</i>	Бактерия не выделена	1,492	0,547;2,500	154	0,023
	Бактерия выделена	7,450	5,968;8,932	2	
<i>L. brevis</i>	Бактерия не выделена	1,526	0,638;2,635	154	0,037
	Бактерия выделена	0,000	0,000;0,000	2	
<i>C. lusitaniae</i>	Бактерия не выделена	1,550	0,644;2,659	150	0,013
	Бактерия выделена	0,152	0,000;0,723	6	
<i>S. parasanguinis</i>	Бактерия не выделена	1,543	0,641;2,656	152	0,020
	Бактерия выделена	0,151	0,091;0,298	4	
<i>C. koseri</i>	Бактерия не выделена	1,527	0,645;2,618	151	0,024
	Бактерия выделена	0,000	0,000;0,000	5	
<i>P. agaridevorans</i>	Бактерия не выделена	1,492	0,547;2,500	154	0,045
	Бактерия выделена	9,443	6,149;12,737	2	

Как видим, при более высоком уровне ИЛ-10 значимо чаще выделялись такие бактерии, как *A. fumigatus* ($p = 0,023$), при выделении которой уровень ИЛ-10 был в 4,99 раз выше по сравнению с группой пациентов, у которых данная бактерия не была выделена, и *Paenibacillus agaridevorans* ($p = 0,045$), при выделении которой уровень ИЛ-10 был выше в 6,32 раза. Значимо реже выделялись такие бактерии, как *E. faecium* ($p = 0,021$), *L. brevis* ($p = 0,037$), *C. lusitaniae* ($p = 0,013$), *S. parasanguinis* ($p = 0,020$) и *C. koseri* ($p = 0,024$).

При оценке уровня ИЛ-18 в зависимости от частоты выделения отдельных бактерий были выявлены достоверные различия для 7 микроорганизмов (табл. 48).

Таблица 48

Анализ уровня ИЛ-18 в зависимости от частоты выделения отдельных микроорганизмов

Показатель	Категории	ИЛ-18, пг/мл			р-значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
<i>L. fuchuensis</i>	Бактерия не выделена	209,365	159,536;270,896	153	0,014
	Бактерия выделена	107,401	90,536;109,938	3	
<i>L. paraplantarum</i>	Бактерия не выделена	210,081	159,536;270,907	149	0,036
	Бактерия выделена	135,432	110,299;182,727	7	
<i>E. gallinarum</i>	Бактерия не выделена	206,234	153,467;263,940	154	0,049
	Бактерия выделена	541,976	412,123;671,830	2	
<i>S. maltophilia</i>	Бактерия не выделена	209,365	159,246;270,896	153	0,049
	Бактерия выделена	133,378	117,571;146,457	3	
<i>D. fastidiosa</i>	Бактерия не выделена	208,696	159,319;270,010	154	0,045
	Бактерия выделена	102,572	100,297;104,846	2	
<i>E. gilvus</i>	Бактерия не выделена	206,234	153,467;263,940	154	0,049
	Бактерия выделена	321,916	321,082;322,749	2	
<i>B. cenoseracia</i>	Бактерия не выделена	204,601	151,920;262,596	151	0,032
	Бактерия выделена	307,685	281,762;308,156	5	

Так, более высокие уровни ИЛ-18 были взаимосвязаны с более частым выделением таких микроорганизмов, как *Enterococcus gallinarum* ($p = 0,049$), *E. gilvus* ($p = 0,049$), *B. cenoseracia* ($p = 0,032$), и более редким выделением *L.*

fuchuensis ($p = 0,014$), *L. paraplantarum* ($p = 0,036$), *S. maltophilia* ($p = 0,049$) и *D. fastidiosa* ($p = 0,045$).

При оценке уровня ФНО- α в зависимости от частоты выделения определенных бактерий с помощью U-критерия Манна-Уитни были получены достоверные различия для 11 представителей МК (табл. 49).

Таблица 49

Зависимость уровня ФНО- α от частоты выделения отдельных бактерий

Показатель	Категории	Фактор некроза опухоли - α , пг/мл			p- значение
		Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
<i>L. ruminis</i>	Бактерия не выделена	0,723	0,373;1,185	142	0,006
	Бактерия выделена	0,194	0,000;0,533	14	
<i>L. rhamnosus</i>	Бактерия не выделена	0,719	0,385;1,176	133	0,043
	Бактерия выделена	0,200	0,000;1,053	23	
<i>B. licheniformis</i>	Бактерия не выделена	0,677	0,317;1,152	154	0,043
	Бактерия выделена	2,018	1,809;2,227	2	
<i>L. paraplantarum</i>	Бактерия не выделена	0,713	0,339;1,188	149	0,022
	Бактерия выделена	0,316	0,062;0,352	7	
<i>L. delbrueckii</i>	Бактерия не выделена	0,667	0,314;1,125	148	0,045
	Бактерия выделена	1,296	0,912;1,885	8	
<i>A. fumigatus</i>	Бактерия не выделена	0,677	0,317;1,152	154	0,040
	Бактерия выделена	2,014	1,878;2,149	2	
<i>S. parasanguinis</i>	Бактерия не выделена	0,712	0,330;1,179	152	0,031
	Бактерия выделена	0,100	0,000;0,289	4	
<i>A. calcoaceticus</i>	Бактерия не выделена	0,704	0,325;1,175	154	0,037
	Бактерия выделена	0,000	0,000;0,000	2	
<i>L. agilis</i>	Бактерия не выделена	0,712	0,330;1,179	152	0,035
	Бактерия выделена	0,213	0,090;0,327	4	
<i>P. agaridevorans</i>	Бактерия не выделена	0,677	0,317;1,152	154	0,033
	Бактерия выделена	6,597	4,110;9,084	2	
<i>Phocaeicola vulgatus</i>	Бактерия не выделена	0,712	0,333;1,176	153	0,046
	Бактерия выделена	0,184	0,092;0,227	3	

Так, достоверно чаще при повышении уровня ФНО- α выделялись такие бактерии, как *B. licheniformis* ($p = 0,043$), при выделении которой уровень ФНО- α был в 3,02 раза выше по сравнению с группой пациентов, у которых данной бактерии выделено не было, *L. delbrueckii* ($p = 0,045$), *A. fumigatus* ($p = 0,040$) и *Paenibacillus agaridevorans* ($p = 0,033$). Значимо реже при повышении

уровня ФНО- α были выделены *L. ruminis* ($p = 0,006$), *L. rhamnosus* ($p = 0,043$), *L. paraplantarum* ($p = 0,022$), *Acinetobacter calcoaceticus* ($p = 0,037$), *L. agilis* ($p = 0,035$) и *Phocaeicola vulgatus* ($p = 0,046$).

При изучении взаимосвязи уровней КЦЖК с показателями воспалительных маркеров (уровень Le, СОЭ, СРБ, сывороточных цитокинов) достоверных результатов получено не было.

4.3. Математические модели оценки риска развития метаболических осложнений ожирения у детей на основе предложенных предикторов

На основании статистического анализа с применением метода логистической регрессии с последующим логит-преобразованием результатов проведенного исследования, подтвердившего наличие достоверных различий клиничко-метаболического, иммунологического и микробиологического профилей пациентов с разными фенотипами ожирения, были построены 2 математические модели, позволяющие оценить вероятность развития метаболических осложнений у детей с ожирением.

Для анализа взаимосвязи качественного бинарного признака (наличие или отсутствие осложнений ожирения), выступающего в роли зависимой переменной, с количественными признаками, выступающими в роли независимых переменных (предикторов), применен статистический метод логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Способ прогнозирования риска метаболических осложнений ожирения у детей (патент на изобретение RU 2821562 С1 от 25.06.2024 г.) основан на расчете индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$) и определении концентрации инсулина в сыворотке крови натощак и после проведения глюкозо-толерантного теста.

При оценке результатов статистического анализа оказалось, что имеются достоверные различия в значениях ИМТ в зависимости от наличия

или отсутствия осложнений ожирения у обследованных пациентов ($p < 0,001$). Также были установлены статистически значимые различия в содержании инсулина в сыворотке крови натощак и через 2 часа после глюкозо-толерантного теста у детей из групп МНО и МОО (статистический анализ выполнен с применением U-критерия Манна-Уитни), представленные в таблице 50.

Таблица 50

Статистические значимые различия в содержании инсулина в сыворотке крови натощак и через 2 часа после глюкозо-толерантного теста у пациентов с наличием или отсутствием осложнений ожирения

Показатели	Пациенты без осложнений (n=25)		Пациенты с осложнениями (n=107)		р-значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	Me	Q ₁ ; Q ₃	
Инсулин натощак, мкЕд/мл	14	12;22	27	20;39	< 0,001
Инсулин стимулированный, мкЕд/мл	60	40;100	165	80;262	< 0,001

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 осложнений и 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.

Проведенный ROC-анализ (рис. 9) продемонстрировал хорошую прогностическую способность применения соответствующей формулы ($AUC=0,848 \pm 0,035$ с 95% ДИ: $0,778 - 0,917$) с высокой степенью статистической значимости полученной модели ($p<0,05$), а также позволил установить оптимальное пороговое значение данного показателя (0,77) и приемлемые уровни чувствительности (81,3%) и специфичности (80,0%) для выбранного порогового значения, указанного в способе прогнозирования риска формирования осложнений ожирения у детей. При $P \geq 0,77$ делают вывод о наличии высокого риска развития осложнений, при $P < 0,77$ – о его отсутствии.

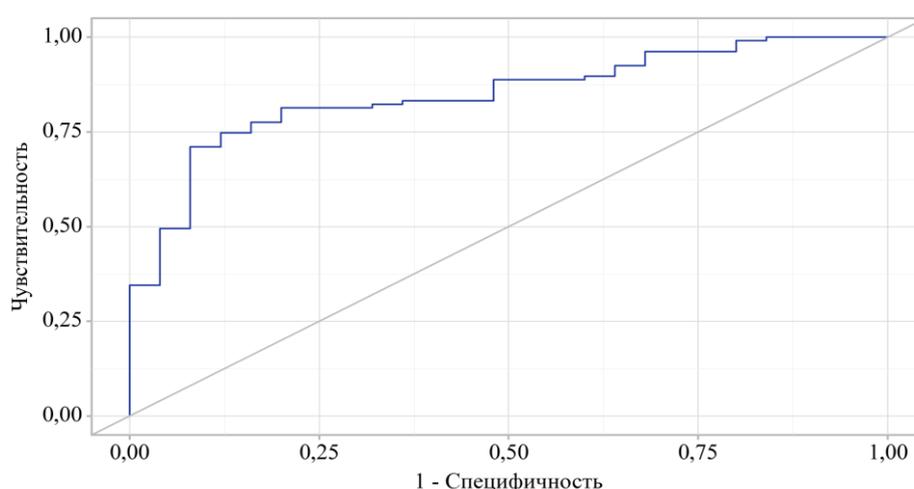


Рис 9. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития осложнений ожирения от значения логистической функции

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.)* основан на оценке индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$) 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 ожирения у обследованных пациентов (табл. 31).

Для оценки риска формирования фенотипа МОО 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 МОО 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 МОО,

e – экспонента (2,7182 - константа),

z – зависимая бинарная переменная (наличие МОО и отсутствие МНО)

МИ – микробиологический индекс,

ИМТ – индекс массы тела,

-8,626 – константа,

1,007 и 0,198 – коэффициенты, полученные экспериментально;

Проведенный ROC-анализ (рис.10) продемонстрировал хорошую прогностическую способность ($AUC=0,793 \pm 0,043$ с 95% ДИ: 0,710 - 0,877).

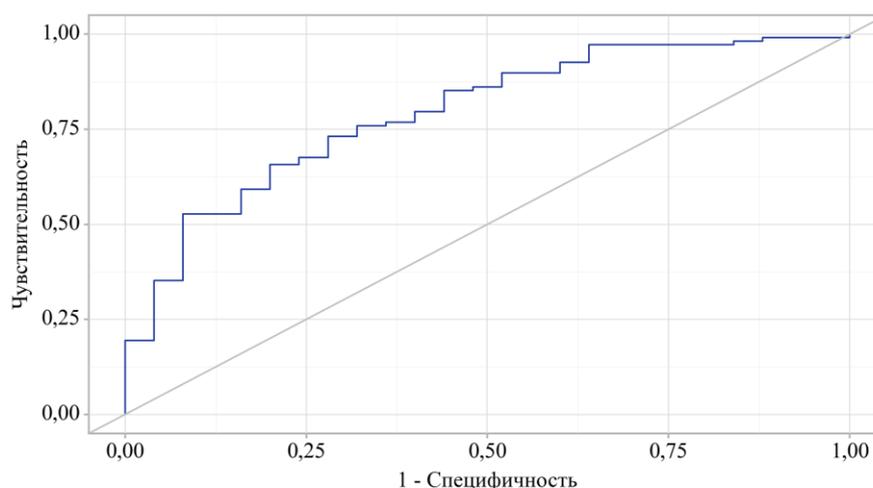


Рис. 10. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития фенотипа метаболически осложненного ожирения от значения логистической функции P

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение P составило 0,78. При $P \geq 0,78$ делают вывод о наличии высокого риска развития МОО, $P < 0,78$ – о его отсутствии. Для данного порогового значения установлены приемлемые уровни чувствительности (73%) и специфичности (72%).

Клинический пример 1. Пациент Н., девочка, 2009 г.р.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от 1 беременности, 1 срочных самопроизвольных родов в 40 недель. Течение беременности без особенностей. Масса тела при рождении — 4200 г, рост 56 см. На ГВ была 6 мес. Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Лишний вес, со слов мамы, стали отмечать с 9 лет. Амбулаторно девочка у эндокринолога не наблюдалась. В 12 лет обратили внимание на резкую прибавку в весе (12 кг за год) и обратились к детскому эндокринологу. Ребенку было рекомендовано обследование в условиях стационара с целью диагностики осложнений ожирения.

При поступлении в стационар: телосложение пропорциональное, гиперстеническое. Подкожно-жировая клетчатка выражена избыточно, распределена равномерно. В области брюшной стенки, ягодиц, груди, бедер визуализируются множественные стрии, бледно-розового цвета. Участки гиперпигментации в местах трения одежды не выражены. По данным оценки полового развития – Таннер 3, цикл устанавливается. Данные антропометрических параметров представлены в таблице 51, данные лабораторных исследованиях представлены в таблицах 18-19 Приложения.

Таблица 51

Антропометрические показатели пациента

Показатель	Результат
Рост, см	155
Вес, кг	71
ИМТ	29,5
SDS ИМТ	2,42
SDS по росту	25 перцентиль

В условиях стационара девочка обследована с целью выявления метаболических осложнений ожирения: АГ, ИР, НУО или СД2, ДЛ, ГУ, МАЖБП. По данным обследования цифры АД в пределах нормальных значений, уровни глюкозы крови, гликированного гемоглобина, инсулина натощак и стимулированного, холестерина и его фракций, мочевой кислоты были в пределах нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии метаболических осложнений.

Ребенку был выставлен диагноз: Ожирение 1 степени экзогенно-конституционального генеза, период прогресса.

Исходя из данных клинико-лабораторного обследования на основании математической модели оценки риска развития метаболических осложнений ожирения у детей был произведен расчет по формуле:

$$P = 1 / (1 + 2,7182^{-5,083 + 0,142 \times 29,5 + 0,05 \times 30,1 + 0,01 \times 42,3}) \times 100\% = 0,83$$

Значение ИМТ – 29,5; концентрация инсулина в сыворотке крови натощак 30,1 мкЕд/мл, после глюкозо-толерантного теста – 42,3 мкЕд/мл. По результатам расчета с учетом полученных результатов вероятность развития осложнений ожирения у девочки равняется 0,83, что выше порогового значения (0,77), и соответствует высокому риску развития осложнений заболевания у ребенка. Через 12 месяцев наблюдения при повторном обследовании в условиях стационара у девочки были диагностированы осложнения: гиперурикемия (уровень мочевой кислоты составил 445 ммоль/л), дислипидемия (уровень ЛПНП 4,26 ммоль/л, триглицеридов 2,8 ммоль/л), что подтверждает высокую прогностическую значимость предложенной математической модели.

Клинический пример 2. Пациент В., мальчик, 2013 г.р.

Ребенок от 2 беременности, 2 срочных родов путем кесарева сечения в 39 недель. Течение беременности на фоне токсикоза в первом триместре, гестоза второй половины беременности. Масса тела при рождении — 3659 г,

рост 54 см. На ГВ до 2 мес. Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Лишний вес, со слов мамы, стали отмечать с 4-х лет. Впервые по поводу лишнего веса обратились к детскому эндокринологу 1,5 года назад (в 8 лет). При последнем посещении ребенку было рекомендовано обследование в условиях стационара с целью исключения осложнений ожирения.

При поступлении в стационар: телосложение пропорциональное, гиперстеническое. Подкожно-жировая клетчатка выражена избыточно, распределена равномерно. Стрий нет. Участки гиперпигментации в местах трения одежды не выражены. По данным оценки полового развития – Таннер 1. Показатели антропометрии представлены в таблице 52.

Таблица 52

Антропометрические показатели пациента

Показатель	Результат
Рост, см	152
Вес, кг	84
ИМТ	36,36
SDS ИМТ	3,79
SDS по росту	+ 2,7 сигмальных отклонений

Мальчику проведено исследование метаболического профиля, оценка уровня неспецифических маркеров воспаления и состава МК. Результаты обследования представлены в таблицах 20-22 Приложения. При этом выявлены нормальные значения уровней глюкозы крови, МЧК, холестерина и ЛПВП, ЛПНП, ТГ, инсулина натощак и инсулина стимулированного, гликированного гемоглобина. АД в течение госпитализации также было в пределах допустимых значений. Подтверждений наличия метаболических осложнений не найдено.

Ребенку был выставлен диагноз: Ожирение 3 степени экзогенно-конституционального генеза, период прогресса.

Для оценки риска развития фенотипа МОО рассчитан микробиологический индекс по формуле:

$$P = 1 / (1 + 2,7182^{-8,626 + 1,007 \times 4 + 0,198 \times 36,36}) \times 100\% = 0,62$$

Значение МИ составило 4, ИМТ – 36,36. Значение вероятности развития МОО с учетом данных показателей равняется 0,62, что позволило сделать вывод об отсутствии у ребенка высокого риска развития МОО. Через 12 месяцев при контрольном обследовании у ребенка по-прежнему не было диагностировано метаболических осложнений ожирения, что является подтверждением высокой прогностической значимости предложенной математической модели.

Таким образом, созданные на основе результатов проведенного исследования математические модели дали возможность разработки эффективных способов прогнозирования рисков развития неблагоприятного течения заболевания и развития метаболических осложнений у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

4.5. Оптимизация алгоритма наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением и избытком массы тела

На заключительном этапе исследования в соответствии с полученными результатами и на основании разработанной математической модели был предложен **оптимизированный алгоритм** наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением (рис. 11), включающий следующие этапы:

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, направленной на снижение веса и коррекцию осложнений; дальнейшее наблюдение 1 раз в 3 месяца.

2b. 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.



Рис.11. Оптимизация алгоритма наблюдения детей с экзогенно-конституциональным ожирением

Таким образом, результаты проведенного исследования дали возможность установить множественные корреляции между клинико-метаболическими, иммунологическими и микробиологическими показателями, ассоциированными с риском формирования метаболических осложнений ожирения у детей. Разработанная на основе установленных корреляций математическая модель позволяет прогнозировать риски неблагоприятного течения заболевания и развития осложнений у детей с экзогенно-конституциональным ожирением, а также оптимизировать тактику их ведения, что подтверждает третье положение, выносимое на защиту.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с поставленными задачами в проведенном исследовании мы оценили клинико-метаболический, иммунологический и микробиологический профили детей с ожирением в зависимости от наличия или отсутствия у них метаболических осложнений, а также проанализировали взаимосвязь изучаемых показателей и установили предикторы, ассоциированные с неблагоприятным течением заболевания и формированием осложнений ожирения в детском возрасте.

Полученные результаты, в целом, соответствуют общепризнанной концепции, рассматривающей ожирение как хроническое, многофакторное заболевание, способствующее увеличению риска развития целого ряда осложнений: АГ, СД2, НАЖБП и др. [151]. В последние годы обращает на себя внимание высокая частота диагностики таких осложнений в раннем возрасте, что в дальнейшем способствует значительному ухудшению качества жизни пациентов и ее продолжительности [78, 143].

В проведенном исследовании мы подтвердили высокую частоту выявления метаболических осложнений у детей с экзогенно-конституциональным ожирением (79,96%), среди которых наиболее частыми оказались гиперурикемия, неалкогольная жировая болезнь печени и инсулинорезистентность. Обращает на себя внимание то, что уже в детском возрасте наши пациенты в подавляющем большинстве случаев (в 80%) имеют 2 и более осложнений ожирения. Интересно, что полученные данные соответствуют результатам крупного многоцентрового Европейского исследования, в котором распространенность осложненных форм ожирения среди взрослого населения достигала 78%, тогда как доля пациентов с ожирением без осложнений составила всего 19% [201].

Проведенная нами оценка клинико-метаболического профиля обследованных детей с ожирением, с одной стороны, подтвердила распространенное мнение о том, что риск развития осложнений ожирения

выше у детей с более высоким весом (при оценке всех трех параметров: вес, ИМТ, SDS ИМТ). С другой стороны, при анализе взаимосвязи степени ожирения с осложнениями заболевания были получены противоречивые данные: у части пациентов с высокими степенями ожирения не было выявлено каких-либо осложнений, тогда как некоторые дети с низкими степенями ожирения уже имели сформированные метаболические осложнения заболевания. На наш взгляд, этот факт является основополагающим в необходимости более глубокого изучения механизмов, лежащих в основе развития осложнений ожирения у пациентов разных возрастных групп.

Учитывая множество имеющихся противоречий, связанных с использованием терминов «метаболически здоровое» и «метаболически нездоровое» ожирение [27, 67, 97], нам кажется целесообразным разделить пациентов с ожирением, особенно в детском возрасте, на группы МНО и МОО в зависимости от наличия или отсутствия осложнений заболевания. В рамках IV Международного Конгресса, прошедшего в 2024 году и посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением, были рассмотрены основные факторы, потенциально определяющие формирование метаболически осложненного фенотипа (морфологические особенности жировой ткани, тип распределения жировой ткани, ХНВ, эктопическое накопление жира, образ жизни и генетические особенности) [105], а также отмечен его переходящий, транзиторный характер. Поскольку фенотип ожирения без осложнений потенциально сопряжен с определенными протективными механизмами, сдерживающими формирование осложнений заболевания, их изучение представляет особый интерес именно в педиатрической практике, т.к. дает возможность оценки риска формирования МОО и проведения необходимых профилактических мероприятий.

Интересными в нашем исследовании оказались результаты оценки роста детей в изучаемых группах. Так, показатели роста у детей, имеющих осложнения, были статистически значимо выше, чем у пациентов без осложнений и здоровых детей, в то время как разницы в росте детей из группы

без осложнений по сравнению с КГ выявлено не было. Полученные результаты, вероятно, связаны с более выраженной ИР у детей из группы детей с осложнениями. Доказано, что в условиях ИР наблюдается более выраженная секреция ИПФР-1, основными функциями которого являются усиление пролиферации клеток, дифференцировки тканей и влияние на линейный рост. В ряде исследований был отмечен более высокий уровень ИПФР-1 у детей с ожирением по сравнению со здоровыми детьми и ускоренный линейный рост на фоне ожирения [84, 174]

Одним из важных результатов проведенного анализа является подтверждение постулата о том, что дети, имеющие отягощенный семейный анамнез по ожирению, а также рано переведенные на искусственное вскармливание, имеют более высокие риски развития ожирения в детском возрасте [35]. К настоящему времени имеется достаточно большое количество исследований, указывающих на взаимосвязь ГВ и его продолжительности с последующим риском развития ожирения в детском возрасте. Например, результаты ретроспективного многоцентрового исследования, включавшего данные 4 740 участников из 12 стран, продемонстрировали, что дети, получавшие ГВ, имели более низкий риск развития ожирения в 9-11-летнем возрасте по сравнению с детьми, получавшими искусственное вскармливание [68]. Полученные данные имеют важное значение с точки зрения их использования в клинической практике с прогностической и профилактической целью для предотвращения формирования ожирения в детском возрасте.

При анализе частоты выявления метаболических осложнений у обследованных пациентов нами были получены достаточно высокие цифры для всех изучаемых нозологий: АГ была выявлена у 22,7% пациентов с ожирением, НУО или СД2 встречался в 25,1% случаев, НАЖБП диагностирована у 39,3% обследованных, ИР – у 38,9% пациентов, ДЛ – у 25,6% человек. Наиболее частым осложнением было нарушение пуринового обмена, которое выявлялось в 46,4% случаев. Важно отметить, что в настоящее

время опубликованы результаты небольшого количества исследований по оценке распространенности изучаемых осложнений в детской популяции. Одним из них является относительно недавно проведенный метаанализ, выявивший АГ у 15,27% детей с лишним весом [107], что несколько ниже полученных нами результатов. На наш взгляд, разница может быть обусловлена разными подходами к диагностике АГ: в нашем исследовании дети находились под пристальным наблюдением с постоянным и своевременным контролем артериального давления в течение всего периода наблюдения в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и ведению детей с АГ [3].

Довольно сложно сравнить полученные нами результаты частоты выявления НУО или СД2 типа с международными данными в связи с тем, что последние тренды распространенности оценивались около 15 лет назад, хотя всем очевидна тенденция роста заболеваемости СД2 среди детей и подростков параллельно с ростом ожирения [181, 214]. К сожалению, в связи с отсутствием актуальных исследований нам не удалось сравнить распространенность остальных нозологических форм изучаемых осложнений с данными, полученными при проведении нашей работы. Более того, изучаемые осложнения в совокупности являются компонентами МС, который в настоящее время на территории нашей страны в детской практике не выделяется. В то же время, в США отмечается скачок распространенности МС в детском возрасте: диапазон его распространенности в детской популяции в целом варьирует от 4,5 до 8,4% [93]. Кроме того, по некоторым данным 90% детей и подростков с ожирением имеют как минимум один из компонентов МС, что значительно повышает риски формирования его полной формы в последующем [145].

Интересные данные были получены нами при оценке результатов биоимпедансометрии у детей изучаемых групп. Так, у пациентов с наличием осложнений ожирения изучаемые показатели (общее процентного содержания жира в организме, содержание висцерального жира, а также скорость

базального метаболизма) оказались более высокими по сравнению с пациентами без осложнений ожирения и КГ. Это позволяет сделать вывод о влиянии на развитие осложнений как уровня висцерального жира, так и общего количества жировой ткани. Однако стоит отметить, что до периода полового созревания не следует делать вывод об абдоминальном типе ожирения, которое сопряжено с более высоким риском формирования осложнений и метаболического синдрома. Но с учетом высокого уровня висцерального жира у многих наших пациентов можно прогнозировать именно такой тип отложения жировой ткани во взрослом возрасте.

Скорость базального метаболизма в нашем исследовании также оказалась выше у пациентов в группе детей с наличием осложнений ожирения, что можно объяснить более высокой массой тела. Данный показатель косвенно позволяет предполагать экзогенно-конституциональную этиологию ожирения, так как у пациентов с генетическими формами ожирения (синдромы Прадера – Вилли и Барде – Бидля и др.) отмечается более низкий базальный метаболизм вследствие замедления обменных процессов и мышечной гипотонии [132]. Кроме того, результаты проведенного исследования подтвердили положительную корреляцию общего содержания жира в организме, а также уровня висцерального жира со всеми изучаемыми метаболическими осложнениями, что доказывает прямую взаимосвязь ожирения с риском развития осложнений как при наличии висцерального ожирения, так и при увеличении общего содержания жировой ткани в организме. Проведенный ROC-анализ также продемонстрировал, что содержание жировой ткани в организме пропорционально количеству осложнений.

В последние годы внимание ученых приковано к изучению особенностей работы иммунной системы в условиях ожирения и их роли в развитии осложнений заболевания. Доказано, что жировая ткань секретирует большое количество адипокинов, цитокинов и хемокинов, которые способствуют поддержанию местного иммунитета [162]. Если в здоровой жировой ткани гомеостаз поддерживается секрецией противовоспалительных

цитокинов, регуляторными Т-клетками, врожденными лимфоидными клетками 1 и 2 типа, толерантными макрофагами, хелперными клетками-2 (Th2), регуляторными В-клетками, В-1 клетками и эозинофилами, то при ожирении, которое сопровождается преимущественно гипертрофией адипоцитов, происходит сдвиг клеток местного иммунитета в сторону провоспалительного состояния с увеличением количества провоспалительных макрофагов, В2-клеток, NK-клеток, Th-1, CD-4 клеток, CD-8⁺ Т-клеток и нейтрофилов [51, 66, 80, 102]. Соответственно, при продолжающейся прибавке в весе происходит поддержание и усиление воспалительного процесса с формированием ХНВ. Множество современных исследований, проведенных преимущественно во взрослой популяции, доказывают наличие положительных ассоциаций между ХНВ и осложнениями ожирения [126, 138]. Однако в настоящее время отсутствуют конкретные иммунологические маркеры ХНВ, связанные с осложнениями ожирения.

Результаты изучения иммунологического профиля у пациентов в нашем исследовании подтверждают теорию о наличии ХНВ у детей с ожирением. Наиболее значимые результаты были получены при изучении неспецифических маркеров воспаления – уровней СОЭ, СРБ, количества Le. Изучению данных показателей при ожирении в последние годы уделяется серьезное внимание. В одном из исследований, в котором приняли участие более 1700 детей в возрасте 10-18 лет, была выявлена прямая взаимосвязь уровня СРБ с ИМТ, гликированным гемоглобином и обратная взаимосвязь с уровнем ЛПВП [119]. По результатам проведенного нами исследования уровни Le и СРБ также были значимо выше в группе детей с осложнениями заболевания, что подтверждает его роль в развитии метаболических осложнений ожирения. Таким образом, нами подтверждена данная взаимосвязь в детской популяции. Более того, мы выявили взаимосвязь уровня неспецифических маркеров воспаления с конкретными осложнениями ожирения. Так, уровни Le и СРБ коррелировали со всеми изучаемыми осложнениями, в то время как СОЭ была повышена только у детей с наличием

АГ. Кроме того, при проведении корреляционного анализа была выявлена умеренная взаимосвязь между общим количеством осложнений ожирения и уровнями изучаемых воспалительных маркеров, что позволяет предположить возможность использования данных показателей в качестве предиктивных маркеров развития МОО. Полученные данные согласуются с результатами масштабного шестилетнего наблюдения за пациентами с ожирением, в котором была доказана взаимосвязь повышения уровня СРБ с последующим формированием НАЖБП [50].

Отдельного внимания заслуживают полученные нами результаты взаимосвязи осложнений ожирения с уровнями цитокинов. Было выявлено, что у пациентов с осложнениями ожирения статистически значимо более высокими по сравнению с КГ оказались уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6. Однако показатель ИЛ-1 β также оказался более высоким и в группе детей без осложнений ожирения. Возможно, полученные несоответствия связаны с биологическими эффектами изучаемых цитокинов. Так, ИЛ-6 принимает участие непосредственно в процессах, связанных с формированием хронического воспаления, в то время как усиление продукции ИЛ-1 β может быть связано с реакцией на различные острые, в том числе инфекционные воздействия. Тем не менее, имеются данные, доказывающие связь СД2 с полиморфизмами гена ИЛ-1 β [62]. Кроме того, интересной оказалась выявленная нами взаимосвязь уровней некоторых цитокинов с отдельными осложнениями ожирения. Так, уровень ИЛ-1 β был повышен при наличии НУО/СД2, ГУ и НАЖБП, в то время как показатель ИЛ-10 оказался статистически значимо более высоким при ГУ и НАЖБП, хотя данный цитокин является противовоспалительным в отличие от остальных изучаемых цитокинов. Возможно, более высокий уровень ИЛ-10 в данном случае можно связать с его компенсаторным повышением в условиях имеющегося воспаления, хотя имеющиеся данные об уровне ИЛ-10 у взрослых пациентов с ожирением весьма противоречивы, а подобных исследований в детской популяции нам найти не удалось [88]. Полученные в ходе нашего исследования

результаты взаимосвязи уровней отдельных цитокинов с осложнениями ожирения могут стать основой разработки предиктивных стратегий с точки зрения ранней диагностики различных метаболических осложнений у детей с ожирением.

Помимо иммунологических аспектов ожирения, важной областью современных исследований в данном направлении является изучение состояния микробиоты кишечника с точки зрения не только ее видового разнообразия, но и функциональной активности. При этом, несмотря на колоссальное количество работ, обращает на себя внимание множество противоречий в результатах проведенных исследований. Вероятно, часть таких несоответствий может быть связана с различиями в используемых методах изучения состава МК, среди которых приоритетными считаются молекулярно-генетические. Однако в нашей работе был использован культуромный метод с идентификацией всех выделенных микроорганизмов с помощью MALDI-ToF – масс-спектрометрии, преимущества которого в данном случае связаны с возможностью выявления отдельных групп бактерий, а также изучения свойств живых бактерий в отличие от остальных способов изучения МК. Кроме того, более доступная ценовая категория метода позволяет использовать его в качестве скрининга, в том числе в рамках разработанной нами модели прогнозирования риска формирования осложнений ожирения у детей. В нашей работе не рассчитывался анаэробный индекс, т.к. в международных стандартах и зарубежной литературе данный показатель не используется.

Результаты современных исследований демонстрируют многочисленные и часто разнонаправленные изменения состава МК у пациентов с ожирением и некоторыми его осложнениями. Показана, например, обратная взаимосвязь наличия ИР с такими представителями МК, как бактерии родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*, а также *Alistipes* и семейством Rikenellaceae [153]. Результаты недавнего систематического обзора продемонстрировали изменение соотношения Firmicutes и Bacteroidetes в

сторону выраженного увеличения первых у пациентов с СД2, а также снижение у них частоты выделения *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерий рода *Clostridium* и, напротив, увеличение частоты выделения *Akkermansia muciniphila* [135].

Анализ результатов проведенного нами исследования не выявил достоверных различий у детей изучаемых групп при оценке видового разнообразия МК. Однако у пациентов с наличием ожирения вне зависимости от фенотипа заболевания представители группы бифидобактерий выделялись значимо реже. Данный факт согласуется с данными, представленными в научной литературе, и широко обсуждается исследователями, т.к. имеются доказательства взаимосвязи снижения количества и разнообразия бифидобактерий с развитием метаболических нарушений, что было доказано и в нашей работе. Da Silva с соавторами, в частности, связывают их повышенное представительство в составе МК с более низкими рисками развития ожирения и его осложнений у детей [92], что может быть обусловлено такими функциями бифидобактерий, как ингибирование всасывания холестерина, продукция КЦЖК и конкуренция с патогенными микроорганизмами [218]. При этом наличие в составе МК отдельных представителей бактерий этой группы (*B. breve* и *B. pseudocatenulatum*) связывают с более благоприятным статусом у детей с ожирением (более высокая чувствительность к инсулину и меньшая выраженность воспалительных реакций) [192]. В проведенном нами исследовании именно эти виды бифидобактерий значимо чаще выделялись у детей КГ, и напротив, у пациентов с наличием осложнений ожирения более редко выделялись *B. pseudocatenulatum*, что можно рассматривать в качестве потенциального предиктора формирования МОО.

Важно отметить, что в нашем исследовании впервые была выявлена взаимосвязь (прямая или обратная) отдельных представителей МК с наличием метаболических осложнений ожирения, что легло в основу разработки способа прогнозирования риска их формирования у детей. Интересным наблюдением

оказалось более редкое выделение стрептококков и бифидобактерий у пациентов с наличием АГ. В настоящее время в литературе имеется незначительное количество сведений о роли представителей данного таксона при ожирении у детей. Например, Maya-Lucas и соавт. связывают *Streptococcus thermophilus* с повышенной интенсивностью липолиза и заявляют о большей распространенности этого вида у детей с нормальной массой тела, хотя данный микроорганизм не является представителем аутохтонной микробиоты и чаще всего попадает в организм как пробиотик в составе кисломолочных продуктов [196]. Кроме того, при поиске взаимосвязи отдельных представителей МК с изучаемыми метаболическими осложнениями в литературе описано большое количество корреляций, среди которых были выявлены представители патогенной микрофлоры, ассоциированные, например, с колоректальным раком: *S. gallolyticus*, в частности, значимо чаще выделялся у пациентов с ИР [114, 186].

Помимо активного изучения состава МК, современные исследования направлены на описание ее метаболической активности, в том числе с позиции потенциальной взаимосвязи с ожирением. Это направление научного поиска включает исследования содержания в кишечнике КЦЖК, которые являются конечными продуктами метаболизма при ферментации неперевариваемых углеводов (пищевых волокон и резидентного крахмала), преимущественно анаэробными бактериями. В настоящее время имеется множество доказательств снижения уровней КЦЖК у пациентов с ожирением. Так, в недавнем американском исследовании, включавшем результаты обследования около 2 тысяч человек, доказано снижение уровня КЦЖК у пациентов с ожирением, а также снижение разнообразия МК при некоторых региональных различиях [110]. Иные данные были получены в китайском исследовании, где оценивали уровень КЦЖК у пациентов с ожирением в сыворотке крови и обнаружили положительную ассоциацию избыточной массы тела с высоким уровнем бутирата и с уровнем общего числа КЦЖК, но не с ацетатом или пропионатом [85]. Результаты исследования в Испании, изучавшего уровни

КЦЖК просветного содержимого толстой кишки у пациентов с ожирением, напротив, продемонстрировали повышение уровней данных метаболитов у пациентов с ожирением по сравнению со здоровыми людьми, причем более высокая концентрация оказалась у ацетата, а самая низкая концентрация – у пропионата [193]. Такие неоднозначные результаты могут свидетельствовать о том, что на концентрации КЦЖК в кишечнике и сыворотке крови влияют как состав МК, так и индивидуальные особенности каждого человека, а также дополнительные внешние факторы.

В данной связи интересными оказались результаты нашего исследования, которые не выявили ассоциации уровней КЦЖК в кишечнике с клинико-метаболическими и иммунологическими характеристиками у обследованных пациентов, за исключением слабой тесноты обратной взаимосвязи концентрации уксусной кислоты со скоростью базального метаболизма. Однако при анализе взаимосвязи между разнообразием МК с концентрациями КЦЖК были обнаружены различные прямые и обратные ассоциации с некоторыми микроорганизмами. Так, уровень масляной кислоты был выше у пациентов, у которых реже выделялись бактерии облигатной и условно патогенной микрофлоры. При этом разница в концентрации данной КЦЖК относительно конкретных бактерий была невысокой. Например, у пациентов с более редким выделением *L. ruminis* уровень масляной кислоты был в 6,98 раз выше, а при более редком выделении патогена *S. haemolyticum* уровень данной кислоты был выше в 19,4 раза. Интересно, что уровень масляной кислоты был выше в 371,8 раз у пациентов, у которых была выделена *P. veronii*, роль которой для человека на данный момент не изучена. При выделении у пациентов *L. lactis* – одного из наиболее значимых представителей облигатной микрофлоры человека - концентрация кислоты была выше в 607,25. Также было выявлено, что увеличение концентрации масляной кислоты регистрировалось при выделении представителя облигатной флоры *H. alvei* (в 853,95 раз) и *S. necator* (в 1020 раз), который

может является потенциальным патогеном, хотя его роль для человека также изучена недостаточно.

Также нами выявлено значительное повышение концентрации пропионовой кислоты (в 594 раза) у пациентов при выделении патогенной *S. maltophilia* по сравнению с пациентами, у которых данная бактерия выделена не была. В то же время, при более редком выделении *A. radiobacter* концентрация пропионовой кислоты была в 11,54 раза выше, а при более редком выделении *B. saccae* – в 14,25 раз выше. При выделении *R. ornithinolytica*, являющейся патогеном для человека, способным вызывать острые инфекции ЖКТ и мочевыделительной системы, уровень изомасляной кислоты у пациентов с ожирением был в 376,84 раза выше по сравнению с участниками, у которых данная бактерия не выделялась [173]. Стоит также отметить, что большинство бактерий, для которых в ходе проведения исследования была получена связь с КЦЖК, коррелировали сразу с несколькими кислотами, что может говорить о потенциально значимой роли данных бактерий в развитии ожирения или формировании его осложнений. Тем не менее, учитывая активный интерес исследователей к вопросу метаболической активности МК, серьезные перспективы с точки зрения диагностических возможностей, разнообразие методологических подходов и большое количество противоречивых результатов, в настоящее время возможности использования исследования уровней КЦЖК в реальной клинической практике представляются сомнительными.

Как уже было отмечено ранее, в настоящее время практически отсутствуют исследования, особенно в педиатрической практике, изучающие взаимосвязь изменений МК с особенностями реализации иммунного ответа при ожирении, а также с формированием осложнений заболевания. Следовательно, выявленные нами ассоциации между отдельными микроорганизмами и уровнями воспалительных маркеров, развитием метаболических осложнений у детей с ожирением имеют приоритетный характер, что позволило нам разработать способ прогнозирования риска

формирования осложнений и метаболически осложненного фенотипа ожирения у детей и зарегистрировать 2 патента на изобретение. Разработанная математическая модель легла в основу оптимизированного алгоритма ведения детей с ожирением в реальной клинической практике.

Таким образом, в проведенном исследовании были изучены клиничко-метаболические, иммунологические и микробиологические особенности экзогенно-конституционального ожирения у детей в зависимости от наличия или отсутствия у них метаболических осложнений, проведена комплексная оценка взаимосвязи показателей метаболического профиля, цитокинового статуса и состава кишечной микробиоты у детей с ожирением. Полученные результаты позволили выделить предикторы неблагоприятного течения заболевания и риска формирования метаболических осложнений ожирения 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 персонализированного ведения детей с ожирением на основе клиничко-метаболических, иммунологических и микробиологических критериев.

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.

ПЕРСПЕКТИВЫ 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БА – бронхиальная астма
ГВ – грудное вскармливание
ГГ – гликированный гемоглобин
ГТТ – глюкозо-толерантный тест
ГУ – гиперурикемия
ДЛ – дислипидемия
ИЛ-1b – интерлейкин 1b
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-10 – интерлейкин-10
ИЛ-18 – интерлейкин-18
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МЗО – метаболически здоровое ожирение
МНО – метаболически неосложненное ожирение
МНЗО – метаболически нездоровое ожирение
МОО – метаболически осложненное ожирение
МчК – мочевая кислота
НУО – нарушение углеводного обмена
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
СД2 – сахарный диабет второго типа
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТГ – триглицериды
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
ФО – фенотип ожирения

Le – лейкоциты

MALDI-ToF MS – Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization Time-of-Flight
масспектрометрия

ROC-анализ - receiver operating characteristic

SDS ИМТ (Standard Deviation Score индекса массы тела) – величина
стандартного отклонения индекса массы тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимova, И. Л. Частота и факторы риска развития простого ожирения у детей с бронхиальной астмой / И. Л. Алимova, Н. А. Ячейкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 2. – С. 74–80. (231)
2. Ануфриева, Е. В. Тенденции распространенности ожирения у детей и подростков в Свердловской области / Е. В. Ануфриева, Л. Ю. Неупокоева, О. П. Ковтун // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 5–9. (176)
3. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации : МКБ 10: I10/ I11/ I12/ I13/ I 15.1 / I 15.2/ P29.2 : Ассоциация детских кардиологов России, Союз педиатров России : год утверждения 2016 (пересмотр каждые 5 лет) : возрастная категория, дети. – URL: https://minzdravtuva.ru/images/arterial_hypertension.pdf (дата обращения: 31.12.2024). – Текст : электронный. (168)
4. Бабенко, А. Ю. Ожирение как предиктор метаболических нарушений и цель для персонализированных воздействий / А. Ю. Бабенко, Т. И. Голикова // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 59–94. (230)
5. Белоусова, О. Ю. Неалкогольный стеатогепатит и ожирение как одни из основных предикторов развития метаболического синдрома у детей и подростков / О. Ю. Белоусова // Здоровье ребенка. – 2017. – Т. 12, № 2-1. – С. 260–266. (223)
6. Бочарова, О. В. Ожирение у детей и подростков – проблема здравоохранения XXI века / О. В. Бочарова, Е. Д. Теплякова // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 3. – С. 381–388. (7, 213)
7. Быков, А. Т. Ожирение как фактор риска развития рака / А. Т. Быков, А. В. Шапошников, Т. Н. Маляренко // Медицинский журнал. – 2016. – № 1(55). – С. 28–37. (232)

8. Васюкова, О. В. Современные стратегии лечения ожирения у детей / О. В. Васюкова, П. Л. Огороков, О. Б. Безлепкина // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 6. – С. 131–136. (14)
9. Витебская, А. В. Образ жизни детей и подростков с ожирением. Результаты анкетирования пациентов и их родителей / А. В. Витебская, Е. А. Писарева, А. В. Попович // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 33–40. (12)
10. Волкова, Н. И. Метаболически здоровое ожирение, что мы о нем знаем? / Н. И. Волкова, Л. А. Ганенко, М. И. Поркшеян // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 6–16. (71)
11. Вторичная артериальная гипертензия у детей, в сочетании с метаболическим синдромом / Т. С. Подлевских, С. В. Колмогорцева, Э. В. Дудырева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 354–355. (228)
12. Дахкильгова, Х. Т. Детское ожирение: современное состояние / Х. Т. Дахкильгова // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 47–53. (5)
13. Доценко, В. А. Ожирение у детей и подростков: современные аспекты / В. А. Доценко, Л. В. Мосийчук, А. Е. Парамонов // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 25–32. (225)
14. Ершевская, А. Б. Патогенетические механизмы пубертатной инсулинорезистентности. Значение в формировании метаболических нарушений / А. Б. Ершевская // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – № 1(117). – С. 38–40. (25)
15. Захарова, И. Н. Микробиота кишечника и ожирение. Могут ли помочь пробиотики? / И. Н. Захарова, И. В. Бережная, М. А. Симакова // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2021. – № 4. – С. 330–334. (236)
16. Здравоохранение в России 2023 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики РФ ; ред. кол.: С. М. Окладников, С. Ю. Никитина, Г. А. Александрова [и др.]. – Москва, 2023. – 179 с. (170)

17. Избыточная масса тела и ожирение у детей 7-17 лет северо-запада РФ и Приуралья / Д. Н. Лир, А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2018. – № 3. – С. 55–60. (215)
18. Кайтмазова, Н. К. Микробиота кишечника и ее влияние на организм / Н. К. Кайтмазова // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, вып. 3. – С. 20. (154)
19. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» / В. А. Петеркова, О. Б. Безлепкина, О. В. Васюкова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 67–83. (11)
20. COVID-19 и ожирение у детей, или к чему приводит дистанционное обучение / Ю. В. Владимирова, Л. И. Мазур, В. А. Жирнов [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, № 6. – С. 43–47. (178, 216)
21. Маликова, А. А. Роль микробиоты кишечника в развитии метаболических заболеваний: физиологические механизмы и патогенетические подходы к терапии / А. А. Маликова, Б. Х. Бакыева // Молодой ученый. – 2024. – № 36(535). – С. 63–65. (238)
22. Малявская, С. И. Актуальность выявления метаболических фенотипов ожирения в детском и подростковом возрасте / С. И. Малявская, А. В. Лебедев // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 42. – С. 38–45. (229)
23. Метаболически здоровое ожирение: факторы, влияющие на стабильность и прогноз / В. М. Бондаренко, С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 21–32. (72)
24. Метаболический синдром и ожирение у детей как социально-гигиеническая проблема / А. А. Шикалева, А. В. Шулаев, С. А. Титова [и др.] // Российский вестник гигиены. – 2022. – № 4. – С. 10–13. (214)

25. Метаболический синдром у подростков / Е. В. Сибирская, И. В. Караченцова, Е. В. Кандыков [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 6. – С. 52–55. (227)
26. Микробиота кишечника и ожирение / А. И. Хавкин, Е. В. Шрайнер, К. М. Николайчук [и др.] // Вопросы диетологии. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 36–49. (235)
27. Молекулярные основы фенотипов ожирения / Н. Н. Смирнова, Н. Б. Куприенко, В. П. Новикова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 98–105. (66, 212)
28. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении у детей: клиническая характеристика, терапевтические возможности / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, И. Ф. Тин [и др.] // Медицинский оппонент. – 2021. – Т. 4, № 16. – С. 46–52. (62)
29. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей с ожирением: современные аспекты диагностики и лечения / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, Е. А. Пырьева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 53–61. (58)
30. Нетребенко, О. К. Грудное молоко как фактор программирования здоровья ребенка: исследование метаболома, микробиома и их взаимосвязи / О. К. Нетребенко, П. В. Шумилов, С. Г. Грибакин // Вопросы детской диетологии. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 40–45. (241)
31. Нетребенко, О. К. Кишечная микробиота и хронические неинфекционные заболевания / О. К. Нетребенко // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 147–154. (242)
32. Нетребенко, О. К. Кишечная микробиота: еще один краеугольный камень в программировании питанием / О. К. Нетребенко, С. Г. Грибакин, Л. А. Щеплягина // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 38–44. (240)

33. Никифорова, Т. И. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Т. И. Никифорова, О. М. Мусаева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S5. – С. 27–28. (226)
34. Ожирение и психологические проблемы у детей / В. В. Клепалова, Н. В. Изюрова, О. С. Пушкарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S6. – С. 45. (217)
35. Ожирение матери как риск коморбидности у детей / Н. Э. Прокопьева, Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 6(226). – С. 101–108. (221)
36. Ожирение у детей и подростков (аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях) / Н. А. Жданова, К. П. Ерошенко, А. Д. Алексеева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2021. – № 3(86). – С. 95–98. (219)
37. Ожирение: фактор риска или следствие аллергии у детей? / А. А. Джумагазиев, Н. Ю. Отто, Д. А. Безрукова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 58–65. (233)
38. Особенности ожирения у молодых людей / Ю. Г. Самойлова, М. В. Матвеева, О. А. Логинова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 109–115. (220)
39. Особенности суточного профиля артериального давления у детей с артериальной гипертензией, имеющих избыточную массу тела и ожирение / Г. И. Образцова, Т. В. Черемных, Н. И. Витина [и др.] // Российский семейный врач. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 36–39. (218)
40. Романцова, Т. И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т. И. Романцова, Ю. П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 3–17. (93, 112)
41. Рудой, А. С. Ожирение как модифицируемый фактор формирования колоректального рака / А. С. Рудой, А. А. Бова, О. В. Черныш // Медицинские новости. – 2018. – № 6(285). – С. 29–34. (234)

42. Состав и метаболическая активность микробиоты пищеварительной системы у детей и подростков с ожирением / Ю. Г. Самойлова, О. А. Олейник, Е. В. Саган [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35, № 3. – С. 38–46. (239)
43. Состав кишечной микробиоты как фактор риска развития ожирения у детей / П. Ю. Петрова, А. Д. Ага, Е. С. Трапезникова [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2021. – Вып. 1. – С. 159–172. (138)
44. Состояние микробиоты кишечника при дислипидемии у детей / Л. А. Харитоновна, О. В. Папышева, Т. А. Маяцкая [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 11(171). – С. 76–82. (237)
45. Строкова, Т. В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей / Т. В. Строкова, А. Г. Сурков, Е. В. Павловская // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 23–30. (120)
46. Таксономическая характеристика микробиоты толстого кишечника и ее взаимосвязь с эндокринной системой у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением / Ю. Г. Самойлова, Е. В. Саган, О. А. Олейник [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 5. – С. 23–32. (132)
47. Шикалева, А. А. К вопросу ожирения среди детей: детское ожирение как медико-социальная проблема / А. А. Шикалева, А. В. Шулаев, М. Р. Шайдуллина // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 350. (222)
48. Энергетический обмен человека: как мы можем персонализировать терапию ожирения / О. В. Васюкова, П. Л. Окороков, Ю. В. Касьянова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 4–10. (13)

49. Яблонская, А. А. Избыточная масса тела и ожирение у детей и подростков: состояние проблемы и возможные пути ее решения / А. А. Яблонская, П. П. Яблонский, А. Хаверих // Человек. Спорт. Медицина. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 15–24. (224)
50. Abdominal obesity, chronic inflammation and the risk of non-alcoholic fatty liver disease / D. Zhao, H. Cui, Z. Shao [et al.]. – Text : electronic // Ann. Hepatol. – 2023. – Jul.-Aug., vol. 28(4). – 100726. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35636732/> (date accessed: 14.12.2024). (199)
51. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo, F. Zatterale, J. Naderi [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – May 13, vol. 20(9). – 2358. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085992/> (date accessed: 14.12.2024). (17)
52. 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.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2021. – Vol. 321(1). – P. E105–E121. (96)
53. Adolescent Obesity: Diet Quality, Psychosocial Health, and Cardiometabolic Risk Factors / L. D. Ruiz, M. L. Zuelch, S. M. Dimitratos [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2019. – Vol. 12(1). – 43. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31877943/> (date accessed: 14.12.2024). (34)
54. Ahmed, B. Adipose tissue and insulin resistance in obese / B. Ahmed, R. Sultana, M. W. Greene // Biomed Pharmacother. – 2021. – Vol. 137. – 111315. (139)
55. Aida, X. M. U. Adipose Tissue Immunometabolism: Unveiling the Intersection of Metabolic and Immune Regulation / X. M. U. Aida, T. V. Ivan, G. J. R. Juan // Rev. Invest. Clin. – 2024. – Feb. 15, vol. 76(2). – P. 65–79. (94)
56. Alexaki, V. I. The Impact of Obesity on Microglial Function: Immune, Metabolic and Endocrine Perspectives / V. I. Alexaki. – Text : electronic // Cells. – 2021. – Vol. 10(7). – 1584. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201844/> (date accessed: 14.12.2024). (86)

57. Allam–Ndoul, B. Gut Microbiota and Intestinal Trans–Epithelial Permeability / B. Allam–Ndoul, S. Castonguay–Paradis, A. Veilleux. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21(17). – 6402. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899147/> (date accessed: 14.12.2024). (125)
58. Andersen, C. J. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity / C. J. Andersen, K. E. Murphy, M. L. Fernandez // Adv. Nutr. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 66–75. (9)
59. Artemniak-Wojtowicz, D. Obesity and chronic inflammation crosslinking / D. Artemniak-Wojtowicz, A. M. Kucharska, B. Pyrżak // Cent Eur. J. Immunol. – 2020. – Vol. 45(4). – P. 461–468. (87)
60. Assessing the Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Metabolic Syndrome in Children with Obesity / D. M. Nicoară, A. I. Munteanu, A. C. Scutca [et al.]. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24(9). – 8414. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37176120/> (date accessed: 14.12.2024). (113)
61. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.]. – Text : electronic // Cardiovasc. Diabetol. – 2018. – Vol. 17(1). – 122. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170598/> (date accessed: 14.12.2024). (38)
62. Association between IL-1B (-511)/IL-1RN (VNTR) polymorphisms and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / J. Jiao, Z. Wang, Y. Guo [et al.]. – Text : electronic // PeerJ. – 2021. – Oct. 25, vol. 9. – e12384. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34754627/> (date accessed: 14.12.2024). (200)
63. Association of Inflammatory Cytokines with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Y. Duan, X. Pan, J. Luo [et al.]. – Text : electronic // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – 880298. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35603224/> (date accessed: 14.12.2024). (119)

64. Associations of obesity phenotypes with weight change, cardiometabolic benefits, and type 2 diabetes incidence during a lifestyle intervention: results from the PREVIEW study / R. Zhu, M. Huttunen-Lenz, G. Stratton [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2023. – Sep., vol. 47(9). – P. 833–840. (77)
65. Bence, K. K. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease / K. K. Bence, M. J. Birnbaum. – Text : electronic // *Mol. Metab.* – 2021. – Vol. 50. – 101143. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346069/> (date accessed: 14.12.2024). (61)
66. Bernard, S. Implication of lipid turnover for the control of energy balance / S. Bernard, K. L. Spalding. – Text : electronic // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2023. – Oct. 23, vol. 378(1888). – 20220202. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37661738/> (date accessed: 14.12.2024). (18)
67. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity / M. Blüher. – Text : electronic // *Endocr. Rev.* – 2020. – May 1, vol. 41(3). – bnaa004. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128581/> (date accessed: 14.12.2024). (78, 179, 65, 186)
68. Breastfeeding and childhood obesity: A 12–country study / J. Ma, Y. Qiao, P. Zhao [et al.] ; ISCOLE Research Group. – Text : electronic // *Matern. Child. Nutr.* – 2020. – Vol. 16(3). – e12984. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141229/> (date accessed: 14.12.2024). (127, 191)
69. Breastfeeding is associated with reduced risks of central obesity and hypertension in young school-aged children: a large, population-based study / D. Lin, D. Chen, J. Huang [et al.]. – Text : electronic // *Int. Breastfeed J.* – 2023. – Sep. 11, vol. 18(1). – 52. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37697319/> (date accessed: 07.10.2024). (128)
70. Brecelj, J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children / J. Brecelj, R. Orel. – Text : electronic // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57(7). – 719. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357000/> (date accessed: 07.10.2024) (56)

71. Butyrate and Propionate are Negatively Correlated with Obesity and Glucose Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity / S. Zhang, Y. Zhang, J. Li [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2024. – Apr. 2, vol. 17. – P. 1533–1541. (160)
72. Canfora, E. E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity / E. E. Canfora, J. W. Jocken, E. E. Blaak // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11(10). – P. 577–591. (152)
73. Cani, P. D. Gut microbiota in overweight and obesity: crosstalk with adipose tissue / P. D. Cani, M. Van Hul // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2024. – Mar., vol. 21(3). – P. 164–183. (140)
74. Caprio, S. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications / S. Caprio, N. Santoro, R. Weiss // *Nat. Metab.* – 2020. – Mar., vol. 2(3). – P. 223–232. (182)
75. Çelik, N. Predictive markers of metabolically healthy obesity in children and adolescents: can AST/ALT ratio serve as a simple and reliable diagnostic indicator? / N. Çelik, G. Ünsal, H. Taştanoğlu // *Eur. J. Pediatr.* – 2024. Jan., vol. 183(1). – P. 243–251. (74)
76. Chaurasiya, V. Adipocyte-endothelial cell interplay in adipose tissue physiology / V. Chaurasiya, P. A. Nidhina Haridas, V. M. Olkkonen. – Text : electronic // *Biochem. Pharmacol.* – 2024. – Apr., vol. 222. – 116081. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38408682/> (date accessed: 07.10.2024). (105)
77. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review / Indiani CMDSP, K. E. Rizzardi, P. M. Castelo [et al.] // *Child Obes.* – 2018. – Vol. 14(8). – P. 501–509. (136,143)
78. Childhood Obesity, Diabetes. and Cardiovascular Disease Risk / M. Salama, B. Balagopal, I. Fennoy [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – Nov. 17, vol. 108(12). – P. 3051–3066. (185)

79. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review / R. Vukovic, T. J. Dos Santos, M. Ybarra [et al.]. – Text : electronic // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – 865. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31920976/> (date accessed: 07.10.2024). (68)
80. Cho, C. H. Adipose tissue lipid metabolism: lipolysis / C. H. Cho, S. Patel, P. Rajbhandari. – Text : electronic // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2023. – Dec., vol. 83. – 102114. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37738733/> (date accessed: 07.10.2024). (20)
81. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / F. Zatterale, M. Longo, J. Naderi [et al.]. – Text : electronic // Front Physiol. – 2020. – Vol. 10. – 1607. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063863/> (date accessed: 07.10.2024). (104)
82. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies / C. Luci, M. Bourinet, P. S. Leclère [et al.]. – Text : electronic // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – 597648. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384662/> (date accessed: 07.10.2024). (118)
83. Chrysant, S. G. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension / S. G. Chrysant // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2019. – Vol. 21(5). – P. 555–559. (39)
84. Chung, S. Growth and puberty in obese children and implications of body composition / S. Chung // J. Obes. Metab. Syndr. – 2017. – Vol. 26 (4). – P. 243–250 (190)
85. Circulating Short-Chain Fatty Acids Are Positively Associated with Adiposity Measures in Chinese Adults / Y. Wang, H. Wang, A. G. Howard [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2020. – Jul., vol. 12(7). – 2127. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708978/> (date accessed: 07.10.2024). (209)

86. Co–Culture with *Bifidobacterium catenulatum* Improves the Growth, Gut Colonization, and Butyrate Production of *Faecalibacterium prausnitzii*: In Vitro and In Vivo Studies / H. Kim, Y. Jeong, S. Kang [et al.]. – Text : electronic // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8(5). – 788. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466189/> (date accessed: 07.10.2024). (158)
87. Correlation between body mass index and faecal microbiota from children / A. Ignacio, M. R. Fernandes, V. A. Rodrigues [et al.]. – Text : electronic // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2016. – Vol. 22(3). – 258.e1–8 – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26551842/> (date accessed: 07.10.2024). (137)
88. Correlation between Serum Lipid Parameters and Interleukin-10 Concentration in Obese Individuals / S. J. Kim, J. Lim, G. E. Nam [et al.] // *J. Obes. Metab. Syndr.* – 2021. – Jun. 30, vol. 30(2). – P. 173–177. (201)
89. Criteria in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Children: A Scoping Review / J. L. Díaz-Ortega, I. L. Yupari-Azabache, J. A. Caballero Vidal [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2023. – Nov. 3, vol. 16. – P. 3489–3500. (31)
90. Crovesy, L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review / L. Crovesy, D. Masterson, E. L. Rosado // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 74(9). – P. 1251–1262. (144)
91. Current insights and emerging trends in early-onset type 2 diabetes / S. Misra, C. Ke, S. Srinivasan [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2023. – Oct., vol. 11(10). – P. 768–782. (45, 51)
92. Da Silva, C. C. Overweight and obesity in children are associated with an abundance of firmicutes and reduction of bifidobacterium in their gastrointestinal microbiota / C. C. Da Silva, M. A. Monteil, E. M. Davis // *Child. Obes.* – 2020. – Vol. 16(3). – P. 204–210. (202)
93. DeBoer, M. D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents / M. D. DeBoer. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(8). – 1788. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382417/> (date accessed: 07.10.2024). (123, 195)

94. Deciphering the cellular interplays underlying obesity-induced adipose tissue fibrosis / G. Marcelin, A. L. M. Silveira, L. B. Martins [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129(10). – P. 4032–4040. (88, 101, 122)
95. Derrien, M. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions / M. Derrien, C. Belzer, W. M. de Vos // *Microb. Pathog.* – 2017. – Vol. 106. – P. 171–181. (145)
96. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions / A. C. Pantazi, A. L. Balasa, C. M. Mihai [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2023. – Aug. 20, vol. 15(16). – 3647. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37630837> (date accessed: 07.10.2024). (130)
97. Diet composition and energy intake in humans / R. James Stubbs, G. Horgan, E. Robinson [et al.]. – Text : electronic // *Philos. Trans R Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2023. – Oct. 23, vol. 378(1888). – 20220449. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37661746/> (date accessed: 07.10.2024). (15)
98. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications / A. Cuevas–Sierra, O. Ramos–Lopez, J. I. Riezu–Boj [et al.] // *Advances in Nutrition.* – 2019. – Vol. 10(1). – P. 17–30. (126)
99. Dissanayake, H. COVID-19 and metabolic syndrome / H. Dissanayake. – Text : electronic // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – Jul., vol. 37(4). – 101753. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907785/> (date accessed: 07.10.2024). (81)
100. Dundar, I. Prevalence and Predictive Clinical Characteristics of Metabolically Healthy Obesity in Obese Children and Adolescents / I. Dundar, A. Akinci. – Text : electronic // *Cureus.* – 2023. – Mar. 9, vol. 15(3). – e35935. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37038589/> (date accessed: 07.10.2024). (75)
101. Editorial: The broader aspects of non-alcoholic fatty liver disease in children / A. Mandala, R. C. Janssen, S. Palle [et al.]. – Text : electronic // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – 1034306. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36275059/> (date accessed: 07.10.2024). (54)

102. Energy balance and obesity: what are the main drivers? / I. Romieu, L. Dossus, S. Barquera [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2017. – Vol. 28(3). – P. 247–258. (19)
103. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities / X. Zhang, S. Ha, H. C. Lau [et al.] // *Semin Cancer Biol*. – 2023. – Jul., vol. 92. – P. 16–27. (1)
104. Gao, M. The role of adiponectin for immune cell function in metabolic diseases / M. Gao, D. Cui, J. Xie // *Diabetes Obes. Metab*. – 2023. – Sep., vol. 25(9). – P. 2427–2438. (100)
105. Ghaben, A. L. Adipogenesis and metabolic health / A. L. Ghaben, P. E. Scherer // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. – 2019. – Apr., vol. 20(4). – P. 242–258. (187)
106. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis / Z. Younossi, F. Tacke, M. Arrese [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 69(6). – P. 2672–2682. (63)
107. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis / P. Song, Y. Zhang, J. Yu [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2019. – Vol. 173(12). – P. 1154–1163. (32, 192)
108. Gregor, M. F. Inflammatory mechanisms in obesity / M. F. Gregor, G. S. Hotamisligil // *Annu Rev. Immunol*. – 2011. – Vol. 29. – P. 415–445. (99)
109. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children / S. Murugesan, K. Nirmalkar, C. Hoyo-Vadillo [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. – 2018. – Vol. 37(4). – P. 621–625. (167)
110. Gut microbiota and fecal short chain fatty acids differ with adiposity and country of origin: the METS-microbiome study / G. Ecklu-Mensah, C. Choo-Kang, M. G. Maseng [et al.]. – Text : electronic // *Nat. Commun*. – 2023. – Aug. 24, vol. 14(1). – 5160. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37620311/> (date accessed: 07.10.2024). (208)

111. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics / L. Abenavoli, E. Scarpellini, C. Colica [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(11). – 2690. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31703257/> (date accessed: 07.10.2024). (131)
112. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis / P. Portincasa, L. Bonfrate, M. Vacca [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23(3). – 1105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163038/> (date accessed: 07.10.2024). (148)
113. Gut microbiota derived short-chain fatty acids in physiology and pathology: An update / Archana, A. K. Gupta, A. Noumani [et al.]. – Text : electronic // *Cell. Biochem. Funct.* – 2024. – Sep., vol. 42(7). – e4108. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39228159/> (date accessed: 07.10.2024). (153)
114. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer / A. E. V. Quaglio, T. G. Grillo, E. C. S. De Oliveira [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2022. – Aug. 14, vol. 28(30). – P. 4053–4060. (206)
115. Hagberg, C. E. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans / C. E. Hagberg, K. L. Spalding // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2024. – Apr., vol. 25(4). – P. 270–289. (92)
116. Hannon, T. S. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes / T. S. Hannon, S. A. Arslanian // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2015. – Vol. 1353. – P. 113–137. (50)
117. Herold, J. Angiogenesis in Adipose Tissue: The Interplay Between Adipose and Endothelial Cells / J. Herold, J. Kalucka. – Text : electronic // *Front Physiol.* – 2021. – Vol. 11. – 624903. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33633579/> (date accessed: 07.10.2024). (102)
118. High-fat-diet-induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches / J. Sun, Y. Qiao, C. Qi [et al.] // *Nutrition*. – 2016. – Vol. 32(2). – P. 265–272. (135)

119. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Associated with Prediabetes and Adiposity in Korean Youth / S. H. Shin, Y. J. Lee, Y. A. Lee [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2020. – Feb., vol. 18(1). – P. 47–55. (198)
120. Human Breast Milk NMR Metabolomic Profile across Specific Geographical Locations and Its Association with the Milk Microbiota / C. Gómez–Gallego, J. M. Morales, D. Monleón [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10(10). – 1355. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248972/> (date accessed: 07.10.2024). (129)
121. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer / A. M. Y. Zhang, E. A. Wellberg, J. L. Kopp [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2021. – Vol. 45(3). – P. 285–311. (114)
122. Ilyés, T. Diet–Related Changes of Short–Chain Fatty Acids in Blood and Feces in Obesity and Metabolic Syndrome / T. Ilyés, C. N. Silaghi, A. M. Crăciun. – Text : electronic // *Biology.* – 2022. – Vol. 11(11). – 1556. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36358258/> (date accessed: 07.10.2024). (165)
123. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD) / G. Battineni, G. G. Sagaro, N. Chintalapudi [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22(9). – 4798. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22094798> (date accessed: 07.10.2024). (117)
124. Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: 2009–2018 / A. K. Sahota, W. L. Shapiro, K. P. Newton [et al.]. – Text : electronic // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 146(6). – e20200771. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214329/> (date accessed: 07.10.2024). (55)
125. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue / S. Xu, F. Lu, J. Gao [et al.]. – Text : electronic // *Obes. Rev.* – 2024. – Jun., vol. 25(6). – e13724. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38408757/> (date accessed: 07.10.2024). (97)
126. Insulin regulation of gluconeogenesis / M. Hatting, C. D. J. Tavares, K. Sharabi [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2018. – Vol. 1411(1). – P. 21–35. (21)

127. Interrelation of adipose tissue macrophages and fibrosis in obesity / N. Dahdah, C. Tercero-Alcázar, M. M. Malagón [et al.]. – Text : electronic // *Biochem. Pharmacol.* – 2024. – May 28, vol. 225. – 116324. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38815633/> (date accessed: 07.10.2024). (109)
128. Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development S. S. Ghosh, J. Wang, P. J. Yannie [et al.]. – Text : electronic // *J. Endocr. Soc.* – 2020. – Feb. 20, vol. 4(2). – bvz039. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099951/> (date accessed: 07.10.2024). (141)
129. Jacks, R. D. Macrophage and T cell networks in adipose tissue / R. D. Jacks, C. N. Lumeng // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2024. – Jan., vol. 20(1). – P. 50–61. (111)
130. Kawai, T. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / T. Kawai, M. V. Autieri, R. Scalia // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2021. – Vol. 320(3). – P. C375–C391. (95)
131. Kim, S. Gut microbiota-derived metabolites tune host homeostasis fate / S. Kim, S. U. Seo, M. N. Kweon. – Text : electronic // *Semin Immunopathol.* – 2024. – Jul. 11, vol. 46(1-2). – 2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38990345/> (date accessed: 07.10.2024). (124)
132. Kim, Y. Epigenetic therapy of Prader–Willi syndrome / Y. Kim, S. E. Wang, Y. H. Jiang // *Translational Research: Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* – 2019. – Jun., vol. 208. – P. 105–118. (197)
133. Koch, V. H. K. Pediatric hypertension as an early manifestation of cardiovascular disease in children / V. H. K. Koch, E. A. Furusawa. – Text : electronic // *J. Bras. Nefrol.* – 2024. – May 3, vol. 46(4). – e20230159. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38700500/> (date accessed: 07.10.2024). (35)

134. Liao, Y. L. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Y. L. Liao, G. Y. Zhu, C. Chang. – Text : electronic // *Front Cardiovasc Med.* – 2024. – Jan. 10, vol. 10. – 1291438. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38268853/> (date accessed: 07.10.2024). (64)
135. Lipid remodeling of adipose tissue in metabolic health and disease / Y. K. Cho, S. Lee, J. Lee [et al.] // *Exp. Mol. Med.* – 2023. – Sep., vol. 55(9). – P. 1955–1973. (24)
136. Litwin, M. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension / M. Litwin, Z. Kułaga // *Pediatr. Nephrol.* – 2021. – Vol. 36(4). – P. 825–837. (36)
137. Litwin, M. Pathophysiology of primary hypertension in children and adolescents / M. Litwin // *Pediatr. Nephrol.* – 2024. – Jun., vol. 39(6). – P. 1725–1737. (37)
138. Liver glucose metabolism in humans / M. M. Adeva–Andany, N. Pérez–Felpete, C. Fernández–Fernández [et al.]. – Text : electronic // *Biosci. Rep.* – 2016. – Vol. 36(6). – 00416. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707936/> (date accessed: 07.10.2024). (22)
139. Longitudinal trends in body mass index before and during the COVID-19 pandemic among persons aged 2-19 years – United States, 2018–2020 / S. J. Lange, L. Kompaniyets, D. S. Freedman [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2021. – Vol. 70(37). – P. 1278–1283. (171)
140. Marcus, C. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss / C. Marcus, P. Danielsson, E. Hagman // *J. Intern. Med.* – 2022. – Dec., vol. 292(6). – P. 870–891. (181)
141. Masood, B. Causes of obesity: a review / B. Masood, M. Moorthy // *Clinical Medicine (London, England)*. – 2023. – Jul., vol. 23(4). – P. 284–291. (2, 172)

142. Maude, H. Epigenetics of Hepatic Insulin Resistance / H. Maude, C. Sanchez-Cabanillas, I. Cebola. – Text : electronic // Front Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. –681356. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34046015/> (date accessed: 07.10.2024). (30)
143. Metabolic complications of obesity in children and adolescents / H. Park, J. E. Choi, S. Jun [et al.] // Clinical and Experimental Pediatrics. – 2024. – Jul., vol. 67(7). – P. 347–355. (184)
144. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women / G. C. Kabat, M. Y. Kim, J. S. Lee [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26(12). – P. 1730–1735. (84)
145. Metabolic Syndrome in Obese Children-Clinical Prevalence and Risk Factors / A. Jankowska, M. Brzeziński, A. Romanowicz-Sołtyszewska [et al.]. – Text : electronic // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18(3). – 1060. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504076/> (date accessed: 07.10.2024). (8, 196)
146. Metabolically (un)healthy obesity and risk of obesity-related cancers: a pooled study / M. Sun, J. Fritz, C. Häggström [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2023. – Vol. 115(4). – P. 456–467. (76)
147. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study / M. Gao, J. Lv, C. Yu ; China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. – Text : electronic // PLoS Med. – 2020. – Oct. 30, vol. 17(10). – e1003351. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125374> (date accessed: 07.10.2024). (73)
148. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence / C. Vespoli, A. Mohamed Iqbal, M. Nasser Kabbany [et al.] // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2023. – Sep., vol. 52(3). – P. 417–430. (59)
149. Milner, J. J. The impact of obesity on the immune response to infection / J. J. Milner, M. A. Beck // Proc. Nutr. Soc. – 2012. – Vol. 71(2). – P. 298–306. (79)

150. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options (Review) / F. N. Varra, M. Varras, V. K. Varra [et al.]. – Text : electronic // Mol. Med. Rep. – 2024. – Jun., vol. 29(6). – 95. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38606791/> (date accessed: 07.10.2024). (116)
151. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study / D. Elías-López, A. Vargas-Vázquez, R. Mehta [et al.] ; Metabolic Syndrome Study Group. – Text : electronic // BMC Endocrine Disorders. – 2021. – Apr. 28, vol. 21(1). – 85. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33910543/> (date accessed: 07.10.2024). (183)
152. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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 // Lancet. – 2017. – Vol. 390(10113). – P. 2627–2642. (3)
153. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review / B. Cariou, C. D. Byrne, R. Loomba [et al.] // Diabetes Obes. Metab. – 2021. – Vol. 23(5). – P. 1069–1083. (23)
154. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children / E. Muzurović, S. A. Polyzos, D. P. Mikhailidis [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2023. – Vol. 21(1). – P. 4–25. (121)
155. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity: Narrative Review and Research Gaps / D. Furthner, D. Weghuber, C. Dalus [et al.] // Horm Res. Paediatr. – 2022. – Vol. 95(2). – P. 167–176. (57)

156. NonAlcoholic Fatty Liver Disease in Obese Youth with Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / S. Scapaticci, E. D'Adamo, A. Mohn [et al.]. – Text : electronic // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – 639548. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889132/> (date accessed: 07.10.2024). (60)
157. O'Rourke, R. W. Adipose tissue and the physiologic underpinnings of metabolic disease / R. W. O'Rourke // Surg. Obes. Relat. Dis. – 2018. – Vol. 14(11). – P. 1755–1763. (29, 89)
158. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood / D. Drozd, J. Alvarez–Pitti, M. Wójcik [et al.]. – Text : electronic // Nutrients. – 2021. – Vol. 13(11). – 4176. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34836431/> (date accessed: 07.10.2024). (33)
159. Obesity and its impact on COVID-19 / A. J. M. de Leeuw, M. A. M. Oude Luttikhuis, A. C. Wellen [et al.] // J. Mol. Med. (Berl). – 2021. – Vol. 99(7). – P. 899–915. (80)
160. Obesity and overweight. – Text : electronic // World Health Organisation. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (date of publication: 01 march 2024). (180)
161. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management / H. Jebeile, A. S. Kelly, G. O'Malley [et al.] // The lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2022. – Vol. 10(5). – P. 351–365. (4)
162. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement / M. W. Schwartz, R. O. Seeley, L. M. Zeltser [et al.] // Endocr. Rev. – 2017. – Vol. 38(4). – P. 267–296. (16)
163. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management / A. Preda, F. Carbone, A. Tirandi [et al.] // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2023. – Oct., vol. 24(5). – P. 901–919. (69)

164. Obesity Reshapes the Microbial Population Structure along the Gut–Liver–Lung Axis in Mice / A. Galaris, D. Fanidis, E. A. Stylianaki [et al.]. – Text : electronic // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10(2). – 494. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203702/> (date accessed: 07.10.2024). (133)
165. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension / J. E. Hall, A. J. Mouton, A. A. da Silva [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2021. – Vol. 117(8). – P. 1859–1876. (40)
166. Obesity-related gut hormones and cancer: novel insight into the pathophysiology / M. A. Guzzardi, G. Pugliese, F. Bottiglieri [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2021. – Vol. 45(9). – P. 1886–1898. (83)
167. Paone, P. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners / P. Paone, P. D. Cani // *Gut*. – 2020. – Vol. 69(12). – P. 2232–2243. (146)
168. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms / A. Mandala, R. C. Janssen, S. Palle [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(10). – 3166. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081177/> (date accessed: 07.10.2024). (52)
169. Perspective: childhood obesity requires new strategies for prevention / B. J. Deal, M. D. Huffman, H. Binns [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2020. – Vol. 11(5). – P. 1071–1078. (173)
170. Prebiotic Inulin and Sodium Butyrate Attenuate Obesity–Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Induction of Antimicrobial Peptides / J. Beisner, L. Filipe Rosa, V. Kaden–Volynets [et al.]. – Text : electronic // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – 678360. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34177920/> (date accessed: 07.10.2024). (159)
171. Proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and adiponkines in students with central obesity / A. El-Wakkad, Nel-M. Hassan, H. Sibaii [et al.] // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 61(2). – P. 682–687. (98, 115)

172. Propionate functions as a feeding state-dependent regulatory metabolite to counter proinflammatory signaling linked to nutrient load and obesity / K. Han, A. M. Meadows, M. J. Rodman [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2024. – Mar. 29, vol. 115(4). – P. 738–749. (164)
173. *Raoultella ornithinolytica*: Emergence and Resistance / R. Hajjar, G. Ambaraghassi, H. Sebahang [et al.] // *Infect. Drug. Resist.* – 2020. – Apr. 15, vol. 13. – P. 1091–1104. (211)
174. Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children / M. Jaksic, M. Martinovic, N. Gligorovic-Barhanovic [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 34(3). – P. 301–309. (189)
175. Relative Abundance in Bacterial and Fungal Gut Microbes in Obese Children: A Case Control Study / F. Borgo, E. Verduci, A. Riva [et al.] // *Child. Obes.* – 2017. – Vol. 13(1). – P. 78–84. (134)
176. Role of Insulin in Health and Disease: An Update / M. S. Rahman, K. S. Hossain, S. Das, S. Kundu [et al.]. – Text : electronic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Jun. 15, vol. 22(12). – 6403. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203830/> (date accessed: 07.10.2024). (26)
177. Role of the HIF-1 α /Nur77 axis in the regulation of the tyrosine hydroxylase expression by insulin in PC12 cells / F. Fiory, P. Mirra, C. Nigro [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234(7). – P. 11861–11870. (106)
178. Röszer, T. Adipose Tissue Immunometabolism and Apoptotic Cell Clearance / T. Röszer. – Text : electronic // *Cells.* – 2021. – Sep. 2, vol. 10(9). – 2288. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571937/> (date accessed: 07.10.2024). (90)
179. Russo, L. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity / L. Russo, C. N. Lumeng // *Immunology.* – 2018. – Vol. 155(4). – P. 407–417. (107)

180. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut / C. Martin–Gallausiaux, L. Marinelli, H. M. Blottière [et al.] // Proc. Nutr. Soc. – 2021. – Vol. 80(1). – P. 37–49. (147)
181. Search for diabetes in youth study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012 / E. J. Mayer-Davis, J. M. Lawrence, D. Dabelea [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376(15). – P. 1419–1429. (194)
182. Serum markers, obesity and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial / C. H. Chau, C. Till, D. K. Price [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2022. – Vol. 29(2). – P. 99–109. (85)
183. Short-chain fatty acids and insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis / N. H. T. Pham, M. V. Joglekar, W. K. M. Wong [et al.] // Nutr. Rev. – 2024. – Jan. 10, vol. 82(2). – P. 193–209. (156)
184. Short-Chain Fatty Acids as Bacterial Enterocytes and Therapeutic Target in Diabetes Mellitus Type 2 / M. A. Neag, A. E. Craciun, A. I. Inceu [et al.]. – Text : electronic // Biomedicines. – 2022. – Vol. 11(1). – 72. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36672580/> (date accessed: 07.10.2024). (166)
185. Short-chain fatty acids in diseases / D. Zhang, Y. P. Jian, Y. N. Zhang [et al.]. – Text : electronic // Cell Commun Signal. – 2023. – Aug. 18, vol. 21(1). – 212. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37596634/> (date accessed: 07.10.2024). (149)
186. Significance of Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus Association With Colorectal Cancer / E. Pasquereau-Kotula, M. Martins, L. Aymeric [et al.]. – Text : electronic // Front Microbiol. – 2018. – Apr. 3, vol. 9. – 614. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29666615/> (date accessed: 07.10.2024). (207)
187. Similarities and differences between pediatric and adult nonalcoholic fatty liver disease / M. Crespo, S. Lappe, A. E. Feldstein [et al.] // Metabolism. – 2016. – Vol. 65(8). – P. 1161–1171. (56)

188. Sims, E. A. H. Characterization of the syndromes of obesity / E. A. H. Sims // Diabetes Mellitus and Obesity / ed. B. N. Brodoff, S. J. Bleicher. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1982. – P. 219–226. (67)
189. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood / Z. J. Ward, M. W. Long, S. C. Resch [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377 (22). – P. 2145–2153. (10)
190. Sonnenburg, J. L. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism / J. L. Sonnenburg, F. Bäckhed // Nature. – 2016. – Vol. 535 (7610). – P. 56–64. (150)
191. Spectrum of Phenotypes and Causes of Type 2 Diabetes in Children / A. S. Shah, K. J. Nadeau, D. Dabelea [et al.] // Annu. Rev. Med. – 2022. – Vol. 73. – P. 501–515. (43)
192. Supplementation with Bifi dobacterium breve BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebocontrolled trial / A. Solito, N. Bozzi Cionci, M. Calgaro [et al.] // Clin. Nutr. – 2021. – Vol. 40(7). – P. 4585–4594. (204)
193. Taxonomic Characterization and Short-Chain Fatty Acids Production of the Obese Microbiota / M. C. Martínez-Cuesta, R. Del Campo, M. Garriga-García [et al.]. – Text : electronic // Front Cell. Infect. Microbiol. – 2021. – Jun. 16, vol. 11. – 598093. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34222034/> (date accessed: 07.10.2024). (210)
194. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases / A. Sarkar, J. Y. Yoo, S. Valeria Ozorio Dutra [et al.]. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2021. – Jan. 25, vol. 10(3). – 459. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504109/> (date accessed: 07.10.2024). (243)
195. The evolving functions of the vasculature in regulating adipose tissue biology in health and obesity / I. AlZaim, L. P. M. H. de Rooij, B. N. Sheikh [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2023. – Dec., vol. 19(12). – P. 691–707. (89)

196. The gut microbiome of Mexican children affected by obesity / O. Maya-Lucas, S. Murugesan, K. Nirmalkar [et al.] // *Anaerobe*. – 2019. – Vol. 55. – P. 11–23. (205)
197. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview / Z. Al Bander, M. D. Nitert, A. Mousa [et al.]. – Text : electronic // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Oct., vol. 17(20). – 7618. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33086688/> (date accessed: 07.10.2024). (142, 157)
198. The Implication of Short-Chain Fatty Acids in Obesity and Diabetes / O. Anachad, A. Taouil, W. Taha [et al.]. – Text : electronic // *Microbiology Insights*. – 2023. – Mar. 25, vol. 16. – 11786361231162720. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36994236/> (date accessed: 14.12.2024). (162)
199. The Insight into Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth-Factor-Binding Proteins and Metabolic Profile in Pediatric Obesity / W. Czogała, W. Strojny, P. Tomasik [et al.]. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(7). – 2432. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34371941/> (date accessed: 07.10.2024). (27)
200. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes / N. J. Haywood, T. F. Slater, C. J. Matthews [et al.] // *Mol. Metab*. – 2019. – Vol. 19. – P. 86–96. (28)
201. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies / J. V. van Vliet-Ostapchouk, M. L. Nuotio, S. N. Slagter [et al.]. – Text : electronic // *BMC Endocr. Disord*. – 2014. – Vol. 14. – 9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484869/> (date accessed: 07.10.2024). (70, 188)

202. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Iranian Children and Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Hassanipour, E. Amini-Salehi, F. Joukar [et al.] // Iran J. Public Health. – 2023. – Aug., vol. 52(8). – P. 1600–1612. (53)
203. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity–Related Diseases / S. Coppola, C. Avagliano, A. Calignano [et al.]. – Text: electronic // Molecules. – 2021. – Vol. 26(3). – 682. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33525625/> (date accessed: 07.10.2024). (161)
204. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health / Y. Du, C. He, Y. An [et al.]. – Text: electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Jul. 5, vol. 25(13). – 7379. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39000498/> (date accessed: 07.10.2024). (151)
205. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue / T. J. Guzik, D. S. Skiba, R. M. Touyz [et al.] // Cardiovasc Res. – 2017. – Vol. 113(9). – P. 1009–1023. (108)
206. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities / W. Ying, W. Fu, Y. S. Lee [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2020. – Vol. 16(2). – P. 81–90. (103)
207. The Short–Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity / M. A. G. Hernández, E. E. Canfora, J. W. E. Jocken [et al.]. – Text: electronic // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(8). – E1943. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426593/> (date accessed: 07.10.2024). (155)
208. Todorova, S. A. Prevalence of overweight and obesity among adolescents in Bulgaria / S. A. Todorova // Clin. Pract. Pediatr. – 2022. – Vol. 17(1). – P. 122–127. (174)
209. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017 / J. M. Lawrence, J. Divers, S. Isom [et al.] ; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group // JAMA. – 2021. – Vol. 326(8). – P. 717–727. (42, 48)

210. Trends of obesity and overweight among children and adolescents in China / Y. Hong, R. Ullah, J. B. Wang [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2023. – Vol. 19(12). – P. 1115–1126. (175)
211. Type 2 diabetes / E. Ahmad, S. Lim, R. Lamptey [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Nov 19, vol. 400(10365). – P. 1803–1820. (41)
212. Type 2 diabetes in children and adolescents: distinct characteristics and evidence-based management / K. Karavanaki, S. A. Paschou, N. Tentolouris [et al.] // *Endocrine.* – 2022. – Nov., vol. 78(2). – P. 280–295. (47)
213. Type 2 diabetes in prepubertal children / M. Astudillo, M. Tosur, B. Castillo [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2022. – Vol. 22(7). – P. 946–950. (46)
214. Valaiyapathi, B. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents / B. Valaiyapathi, B. Gower, A. P. Ashraf // *Current Diabetes Reviews.* – 2020. – Vol. 16(3). – P. 220–229. (44, 193)
215. Vishvanath, L. Contribution of adipogenesis to healthy adipose tissue expansion in obesity / L. Vishvanath, R. K. Gupta // *J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 129(10). – P. 4022–4031. (91)
216. Wang, Q. The roles of T cells in obese adipose tissue inflammation / Q. Wang, Y. Wang, D. Xu // *Adipocyte.* – 2021. – Vol. 10(1). – P. 435–445. (110)
217. Youth-onset type 2 diabetes mellitus: an urgent challenge / P. Bjornstad, L. C. Chao, M. Cree-Green [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2023. – Mar., vol. 19(3). – P. 168–184. (49)
218. Zhang, S. Roles of gut microbiota and metabolites in overweight and obesity of children / S. Zhang, Y. Dang. – Text: electronic // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – Article ID 994930. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36157438/> (date accessed: 07.10.2024). (203)
219. Ziętek, M. Short-Chain Fatty Acids, Maternal Microbiota and Metabolism in Pregnancy / M. Ziętek, Z. Celewicz, M. Szczuko. – Text: electronic // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13(4). – 1244. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918804/> (date accessed: 07.10.2024). (163)

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1

Показатели уровня короткоцепочечных жирных кислот
в зависимости от изучаемых групп

Изучаемые группы	Масляная кислота			р-значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
КГ	0,00876	0,00197;1,65444	22	0,964
МЗО	0,00416	0,00188;2,06973	25	
МНЗО	0,00969	0,00156;1,37178	104	
Пропионовая кислота				
КГ	0,01046	0,00118;1,25299	22	0,940
МЗО	0,00782	0,00139;1,18205	25	
МНЗО	0,00932	0,00131;1,05595	104	
Изомасляная кислота				
КГ	0,00430	0,00128;0,90184	22	0,939
МЗО	0,00808	0,00162;0,60008	25	
МНЗО	0,00560	0,00151;0,47091	104	
Уксусная кислота				
КГ	0,01512	0,00480;4,96722	22	0,933
МЗО	0,02333	0,00374;3,65695	25	
МНЗО	0,01584	0,00376;2,29986	105	

Таблица 2

Показатели уровня короткоцепочечных жирных кислот
в зависимости от пола участников исследования

Пол	Масляная кислота			р-значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
жен	0,01113	0,00193;2,06859	63	0,224
муж	0,00705	0,00158;1,23380	88	
Пропионовая кислота				
жен	0,01045	0,00237;1,52960	63	0,132
муж	0,00711	0,00120;1,06875	88	
Изомасляная кислота				
жен	0,00397	0,00151;0,76339	63	0,985
муж	0,00573	0,00151;0,52348	88	
Уксусная кислота				
жен	0,01959	0,00647;3,67676	63	0,142
муж	0,01516	0,00258;2,29986	89	

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа уровней короткоцепочечных жирных кислот в зависимости от возраста участников исследования

Исследуемая кислота	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Масляная кислота - Возраст	-0,065	Нет связи	0,426
Пропионовая кислота - Возраст	-0,065	Нет связи	0,429
Изомасляная кислота - Возраст	0,013	Нет связи	0,872
Уксусная кислота – Возраст	-0,102	Слабая	0,211

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа уровней короткоцепочечных жирных кислот в зависимости от роста участников исследования

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Масляная кислота – Рост	-0,070	Нет связи	0,391
Пропионовая кислота - Рост	-0,079	Нет связи	0,336
Изомасляная кислота– Рост	-0,023	Нет связи	0,775
Уксусная кислота– Рост	-0,146	Слабая	0,073

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа уровней короткоцепочечных жирных кислот в зависимости от роста участников исследования

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Масляная кислота – Вес	-0,094	Нет связи	0,252
Пропионовая кислота– Вес	-0,067	Нет связи	0,414
Изомасляная кислота– Вес	-0,048	Нет связи	0,561
Уксусная кислота – Вес	-0,107	Слабая	0,189

Таблица 6

Уровни короткоцепочечных жирных кислот в зависимости
от степени ожирения

Категории	Масляная кислота			р- значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
Нет ожирения (КГ)	0,00876	0,00197;1,65444	22	0,716
Степень 1	0,01494	0,00294;1,88519	18	
Степень 2	0,00624	0,00144;0,07422	42	
Степень 3	0,01307	0,00172;1,64753	61	
Степень 4	0,00478	0,00190;0,51147	8	
Пропионовая кислота				
Нет ожирения (КГ)	0,01046	0,00118;1,25299	22	0,648
Степень 1	0,01630	0,00538;1,32438	18	
Степень 2	0,00592	0,00128;0,03256	42	
Степень 3	0,00736	0,00142;1,68737	61	
Степень 4	0,00955	0,00123;0,26663	8	
Изомасляная кислота				
Нет ожирения (КГ)	0,00430	0,00128;0,90184	22	0,921
Степень 1	0,00566	0,00138;0,90584	18	
Степень 2	0,00382	0,00165;0,04367	42	
Степень 3	0,00784	0,00157;0,59323	61	
Степень 4	0,00622	0,00304;0,19254	8	
Уксусная кислота				
Нет ожирения (КГ)	0,01512	0,00480;4,96722	22	0,488
Степень 1	0,02776	0,01094;3,49427	18	
Степень 2	0,01103	0,00279;0,09585	43	
Степень 3	0,01879	0,00395;3,92697	61	
Степень 4	0,01634	0,00615;0,45027	8	

Таблица 7

Результаты корреляционного анализа уровней короткоцепочечных жирных
кислот в зависимости от веса при рождении

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р- значение
Масляная кислота – Вес при рождении	-0,043	Нет связи	0,602
Пропионовая кислота – Вес при рождении	-0,039	Нет связи	0,636

Изомасляная кислота – Вес при рождении	-0,006	Нет связи	0,940
Уксусная кислота – Вес при рождении	-0,132	Слабая	0,106

Таблица 8

Уровень короткоцепочечных жирных кислот
в зависимости от наличия или отсутствия ожирения в семье

Категории	Масляная кислота			р-значение
	Me	Q ₁ ;Q ₃	n	
Отсутствие ожирения	0,00818	0,00159;1,76970	69	0,665
Наличие ожирения	0,00969	0,00174;1,40309	82	
Пропионовая кислота				
Отсутствие ожирения	0,00988	0,00200;1,23531	69	0,426
Наличие ожирения	0,00804	0,00122;1,18685	82	
Изомасляная кислота				
Отсутствие ожирения	0,00734	0,00129;0,82133	69	0,905
Наличие ожирения	0,00479	0,00163;0,56998	82	
Уксусная кислота				
Отсутствие ожирения	0,01919	0,00703;3,32053	70	0,178
Наличие ожирения	0,01457	0,00259;3,18029	82	

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа уровней короткоцепочечных жирных кислот в зависимости от продолжительности грудного вскармливания

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р-значение
Масляная кислота – ГВ	-0,029	Нет связи	0,726
Пропионовая кислота – ГВ	-0,033	Нет связи	0,686
Изомасляная кислота – ГВ	-0,105	Слабая	0,199
Уксусная кислота – ГВ	-0,093	Нет связи	0,255

Таблица 10

Прямая взаимосвязь уровня масляной кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Масляная кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	0,00755	0,002	72,7	82,1	0,621 – 0,949
	Бактерия выделена	4,58414				
<i>P. veronii</i>	Бактерия не выделена	0,00803	0,044	100,0	67,6	0,558 – 1,000
	Бактерия выделена	2,98574				
<i>S. gallolyticus</i>	Бактерия не выделена	0,00687	0,006	87,5	49,6	0,551 – 0,803
	Бактерия выделена	0,02242				
<i>H. alvei</i>	Бактерия не выделена	0,00818	0,022	100,0	96,0	0,815 – 1,000
	Бактерия выделена	6,98537				
<i>C. necator</i>	Бактерия не выделена	0,00818	0,018	100,0	80,7	0,874 – 1,000
	Бактерия выделена	8,34406				

Таблица 11

Обратная взаимосвязь уровня масляной кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Масляная кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения бактерии	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>L. ruminis</i>	Бактерия не выделена	0,01027	0,023	61,5	77,5	0,559 – 0,823
	Бактерия выделена	0,00147				
<i>L. acidophilus</i>	Бактерия не выделена	0,01027	0,024	100,0	46,5	0,603 – 0,903

	Бактерия выделена	0,00157				
<i>A. radiobacter</i>	Бактерия не выделена	0,00990	0,035	80,0	72,6	0,616 – 0,941
	Бактерия выделена	0,00126				
<i>S. infantarius</i>	Бактерия не выделена	0,01009	0,031	62,5	81,1	0,575 – 0,878
	Бактерия выделена	0,00141				
<i>S. pasteuri</i>	Бактерия не выделена	0,00971	0,024	100,0	96,0	0,915 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00045				
<i>C. haemolyticum</i>	Бактерия не выделена	0,00990	0,020	100,0	71,6	0,780 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00051				

Таблица 12

Обратная взаимосвязь уровня пропионовой кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Пропионовая кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>A. radiobacter</i>	Бактерия не выделена	0,00970	0,026	80,0	84,9	0,639 – 0,948
	Бактерия выделена	0,00087				
<i>B. caccae</i>	Бактерия не выделена	0,00955	0,047	100,0	88,6	0,788 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00067				
<i>P. distasonis</i>	Бактерия не выделена	0,01038	0,011	47,5	83,8	0,561 – 0,786
	Бактерия выделена	0,00139				
<i>C. haemolyticum</i>	Бактерия не выделена	0,00970	0,015	100,0	86,5	0,810 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00095				

<i>B. adolescentis</i>	Бактерия не выделена	0,00955	0,023	100,0	95,3	0,923 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00036				

Таблица 13

Прямая взаимосвязь уровня пропионовой кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Пропионовая кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>P. veronii</i>	Бактерия не выделена	0,00888	0,039	100,0	68,2	0,573 – 1,000
	Бактерия выделена	2,60189				
<i>S. gallolyticus</i>	Бактерия не выделена	0,00736	0,034	75,0	54,3	0,509 – 0,765
	Бактерия выделена	0,01522				
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	0,00863	0,020	63,6	77,9	0,535 – 0,888
	Бактерия выделена	1,82031				
<i>S. mutans</i>	Бактерия не выделена	0,00867	0,048	60,0	73,8	0,500 – 0,875
	Бактерия выделена	1,10246				
<i>S. maltophilia</i>	Бактерия не выделена	0,00888	0,047	66,7	98,0	0,551 – 1,000
	Бактерия выделена	5,27519				

Обратная взаимосвязь уровня изомасляной кислоты с отдельными
представителями микробиоты кишечника

Изомасляная кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>L. acidophilus</i>	Бактерия не выделена	0,00687	<0,001	85,7	91,7	0,836 – 0,979
	Бактерия выделена	0,00067				
<i>B. caccae</i>	Бактерия не выделена	0,00584	0,025	100,0	94,6	0,907 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00065				
<i>S. infantarius</i>	Бактерия не выделена	0,00680	0,035	62,5	81,8	0,569 – 0,875
	Бактерия выделена	0,00108				
<i>K. oxytoca</i>	Бактерия не выделена	0,00737	0,014	76,9	65,2	0,579 – 0,835
	Бактерия выделена	0,00170				
<i>P. rettgeri</i>	Бактерия не выделена	0,00584	0,036	100,0	90,6	0,840 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00080				
<i>P.s distasonis</i>	Бактерия не выделена	0,00747	0,046	76,2	62,8	0,517 – 0,755
	Бактерия выделена	0,00244				
<i>E. gilvus</i>	Бактерия не выделена	0,00970	0,047	100,0	86,5	0,788 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00095				

Таблица 15

Прямая взаимосвязь уровня изомасляной кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>R. ornithinolytica</i>	Бактерия не выделена	0,00559	0,049	100,0	83,2	0,626 – 1,000
	Бактерия выделена	2,10659				

Таблица 16

Прямая взаимосвязь уровня уксусной кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Уксусная кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>P. veronii</i>	Бактерия не выделена	0,01584	0,043	100,0	70,5	0,560 – 1,000
	Бактерия выделена	5,39879				
<i>S. gallolyticus</i>	Бактерия не выделена	0,01438	0,024	83,3	46,9	0,518 – 0,773
	Бактерия выделена	0,03395				
<i>L. lactis</i>	Бактерия не выделена	0,01516	0,026	73,6	78,7	0,524 – 0,880
	Бактерия выделена	5,05601				
<i>S. maltophilia</i>	Бактерия не выделена	0,01584	0,034	66,7	96,7	0,590 – 1,000
	Бактерия выделена	11,82499				
<i>C. necator</i>	Бактерия не выделена	0,01602	0,047	100,0	90,7	0,684 – 1,000
	Бактерия выделена	9,59161				

Таблица 17

Обратная взаимосвязь уровня уксусной кислоты с отдельными представителями микробиоты кишечника

Уксусная кислота						
Выделенные бактерии	Категория обнаружения микроорганизма	Me	p-значение	Se, %	Sp, %	95% ДИ
<i>L.acidophilus</i>	Бактерия не выделена	0,01831	0,018	100,0	52,4	0,621 – 0,911
	Бактерия выделена	0,00374				
<i>L. reuteri</i>	Бактерия не выделена	0,01806	0,014	100,0	68,5	0,655 – 0,936
	Бактерия выделена	0,00378				
<i>S.pasteuri</i>	Бактерия не выделена	0,01683	0,047	100,0	84,7	0,790 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00162				
<i>L.sakei</i>	Бактерия не выделена	0,01683	0,036	100,0	89,3	0,841 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00134				
<i>C.haemolyticum</i>	Бактерия не выделена	0,01720	0,011	100,0	88,6	0,851 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00171				
<i>B. adolescentis</i>	Бактерия не выделена	0,01683	0,047	100,0	88,7	0,790 – 1,000
	Бактерия выделена	0,00162				

Таблица 18

Результаты лабораторного исследования пациента (клинический пример 1)

Показатель	Результат
Le	9,7 тыс/мкл
СОЭ	2 мм/ч
СРБ	5,89 г/л
Холестерин	4,3 ммоль/л
ЛПВП	1,13 ммоль/л
ЛПНП	3,11 ммоль/л
ТГ	0,7 ммоль/л

АЛТ	16,32 ед/л
АСТ	22,18 ед/л
МчК	272 мкмоль/л
ГГ	5,62%
С-пептид	4,86 нг/мл
Инсулин	30,1 мкЕд/мл
Инсулин стимулированный	42,3 мкЕд/мл
ИЛ-1b	1,834 пг/мл
ИЛ-6	0,435 пг/мл
ИЛ-10	1,399 пг/мл
ИЛ-18	239,993 пг/мл
ФНО- α	0,682 пг/мл

Таблица 19

Результаты проведения глюкозо-толератного теста (клинический пример 1)

Время	Результат (ммоль/л)
0 мин.	5,15
30 мин.	8,38
60 мин.	7,82
90 мин.	7,09
120 мин.	6,34

Таблица 20

Данные лабораторного обследования пациента (клинический пример 2)

Показатель	Результат
Le	6,01 тыс/мкл
СОЭ	12 мм/ч
СРБ	6,0 г/л
Холестерин	4,3 ммоль/л
ЛПВП	1,41 ммоль/л
ЛПНП	1,61 ммоль/л
ТГ	0,83 ммоль/л
АЛТ	25,50 ед/л
АСТ	26,20 ед/л
МчК	302,2 мкмоль/л
ГГ	4,83%
С-пептид	3,32 нг/мл
Инсулин	18,89 мкЕд/мл
Инсулин стимулированный	118,8 мкЕд/мл
ИЛ-1b	1,878

ИЛ-6	0,065
ИЛ-10	26,153
ИЛ-18	155,386
ФНО-α	0,322

Таблица 21

Результаты глюкозо-толерантного теста (клинический пример 2)

Время	Результат (ммоль/л)
0 мин	4,35
30 мин.	8,53
60 мин.	6,79
90 мин.	7,11
120 мин.	6,95

Таблица 22

Микробиологическое исследование просветного содержимого толстого кишечника пациента (клинический пример 2)

Выделенная бактерия	Значение
<i>Escherichia coli</i>	10^7
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>	10^5
<i>Enterococcus faecium</i>	10^6
<i>Veillonella parvula</i>	10^6
<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>	10^6
<i>Megasphaera elsdenii</i>	10^6
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>	10^6
<i>Dielma fastidiosa</i>	10^6
<i>Acidovorax temperans</i>	10^6
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	10^6
<i>Streptococcus. oralis</i>	10^6
<i>Corynebacterium lipophile</i>	10^6
<i>Bifidobacterium catenulatum</i>	10^5
<i>Lactobacillus crispatus</i>	10^5