*На правах рукописи*

ВТОРНИКОВА
Наталья Игоревна

# ОСОБЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**
**Кельмансон Игорь Александрович** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**
**Болотова Нина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, профессор

**Симаходский Анатолий Семенович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий

**Ведущая организация:**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 21 октября 2026 года в 15:00 на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___»_____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03)
кандидат медицинских наук, доцент



Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Ожирение является мультифакториальным заболеванием, обусловленным влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. В связи с большей восприимчивостью к внешним факторам, дети подросткового возраста относятся к группе повышенного риска ожирения. Распространенность ожирения в детской популяции растет как в США и Европе (Hales et al., 2017; WHO Regional Office for Europe, 2022), так и в Российской Федерации (Петеркова В.А. и др., 2021). Пациентов с диагнозом по МКБ-10 Е.66.0 (экзогенно-конституциональное ожирение, вследствие избыточного поступления энергии) традиционно рассматривают как однородную группу, различающуюся только основными показателями: полом, возрастом и выраженностью ожирения. Актуально их рассмотрение как гетерогенной группы по гормональным показателям, особенностям пищевого поведения, эмоциональным характеристикам, качеству сна, с учетом того, что клиническая картина ожирения у лиц мужского пола дополнительно имеет некоторые особенности (Никитина И.Л. и др., 2012; Kelmanson I.A., 2023).

Описана клиническая гетерогенность подростков с ожирением с точки зрения выраженности метаболических нарушений (Camhi et al., 2013; Vukovic et al., 2013; Prince et al., 2014; Damanhoury et al., 2018), наличия и выраженности нарушений полового развития и снижения фертильности (McPherson et al., 2015; Carrageta et al., 2019), характера нарушений пищевого поведения (Clairman et al., 2019; Jiménez-Murcia et al., 2019), наличия психологических особенностей связанных с питанием (Naets et al., 2020; Vervoort et al., 2022), характера и выраженности нарушений сна (Lauderdale et al., 2009; Anic et al., 2010; Kelmanson I.A., 2023). Однако указанные факторы, как правило, изучаются изолированно, исследования, направленные на комплексное изучение перечисленных характеристик, ограничены.

Потенциальная связь ожирения у мальчиков-подростков с риском нарушений полового развития актуализирует внимание к сигналинговой системе KNDy (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin), нейроны которой расположены в гипоталамусе млекопитающих. Она включает в себя нейротрансмиттеры: кисспептин, нейрокинин В и динорфин. Была установлена центральная роль системы KNDy в секреции половых гормонов, наступлении пубертата и формировании фертильности (Никитина И.Л. и др., 2020; Bruno et al., 2021; Oyedokun et al., 2024; Roddick et al., 2024). Локализация нейронов системы KNDy в структурах головного мозга, относящихся к так называемой лимбической системе, а также тесная связь нормально протекающего пубертата с существенными изменениями метаболизма, эмоционального фона и поведения подростков дают основания полагать, что кроме непосредственно репродуктивной регуляции, эти структуры могут оказывать влияние на регуляцию метаболизма, настроения и поведения (Mills et al., 2021; Conde et al., 2022; Velasco et al., 2023).

Представляется актуальным изучение предполагаемой связи активности сигналинговой системы гипоталамуса, полового развития, клинических и лабораторных проявлений ожирения у мальчиков-подростков.

### Степень разработанности темы диссертационного исследования

В силу многогранности темы исследования по каждой из составляющих гетерогенности накоплены отдельные, достаточно разрозненные, порой противоречивые данные. Большая часть исследований гетерогенности не фокусировалась на детях или подростках и не рассматривала отдельно лиц мужского пола, хотя ожирение в подростковом возрасте чаще диагностируется у мальчиков, чем у девочек (Shah et al., 2020).

Предполагается наличие типовых вариантов нарушений пищевого поведения, но сведения о них применительно к детям и подросткам ограничены. Некоторые психологические особенности подростков, в том числе меньшая устойчивость к дезадаптирующим условиям окружающей среды, определяют их большую склонность к формированию нарушений пищевого поведения и развитию ожирения (Boswell et al., 2018; Russell et al., 2019). Подростки чаще взрослых не способны изменить свой рацион и режим питания (Moya, 2023).

Изучение вариабельности распространенности и тяжести коморбидных состояний проводилось на взрослых когортах пациентов с ожирением (Ahanchi et al., 2019; Kim et al., 2020; Andreacchi et al., 2021), однако аналогичные данные для мальчиков-подростков ограничены. Установлено, что мальчики-подростки имеют более высокие значения артериального давления и больший риск формирования артериальной гипертензии (Šebeková et al., 2020). В изучении гетерогенности метаболических показателей также наблюдается недостаток исследований в более узкой выборке детей, а также отсутствуют четкие критерии оценки метаболических сдвигов и ассоциированных с этим рисков (Blüher et al., 2014). Наименее изученным аспектом гетерогенности клинической картины ожирения является возможная связь симптоматики с различными формами и различной степенью выраженности расстройств сна (Soares et al., 2015).

Функционирование системы KNDy непосредственно у подростков с ожирением изучено недостаточно. Работы ограничены и преимущественно связаны с исследованиями на экспериментальных животных (Ziarniak et al., 2020; Minabe et al, 2021). Данные о колебаниях уровня кисспептина при ожирении ограничены и противоречивы. Существует гипотеза о том, что снижение его выработки играет ключевую роль в снижении уровня тестостерона у страдающих ожирением взрослых мужчин (George et al., 2010).

Исследования с кластеризацией метаболических показателей у детей и подростков с ожирением предпринимались и ранее (Brambilla et al., 2007), но они немногочисленны и не были сосредоточены на подростках мужского пола. При этом представляется целесообразным сфокусировать внимание именно на мальчиках-подростках с ожирением на фоне имеющихся данных о наличии у них особенностей течения ожирения в сравнении как с противоположным полом, так и со взрослыми. Таким образом, комплексное исследование данной группы пациентов с использованием современных методов анализа данных является весьма актуальным.

## Цель и задачи

Изучить клиническую картину ожирения у мальчиков в пубертате с учетом активности сигналинговой системы гипоталамуса, эмоционально-поведенческих особенностей, качества сна, пищевого поведения для выявления гетерогенности клинической картины и создания пациент-ориентированных подходов к лечению и коррекции массы тела.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить клиническую и лабораторную специфику ожирения мальчиков-подростков.
2. Оценить половое развитие и изучить регуляторную роль нейромедиаторов ЦНС в гетерогенности ожирения (на основании уровней кисспептина).
3. Изучить характеристики качества сна, пищевое поведение и эмоционально-поведенческие характеристики у мальчиков-подростков с ожирением.
4. Обосновать пациент-ориентированные подходы, направленные на оптимизацию оказания помощи мальчикам-подросткам с ожирением, исходя из гетерогенности данного патологического состояния.

## Научная новизна

В исследование был включен весь комплекс факторов гетерогенности ожирения: клинические осложнения, метаболические показатели, уровни гормонов гонадной оси, уровни нейромедиаторов системы KNDy, характеристики пищевого поведения, сна и психоэмоциональных нарушений. Методология изучения перечисленных параметров учитывала анатомо-физиологическую близость механизмов их центральной регуляции, а также предусматривала учет их возможного взаимовлияния.

Результаты исследования расширяют представление о патогенезе нарушений, сопровождающих ожирение, предлагают схему порочного круга взаимоотношений факторов гетерогенности, поддерживающего высокие значения индекса массы тела на фоне обычных терапевтических подходов.

Комплексное изучение рассматриваемых характеристик позволило не только выделить соответствующие фенотипы (клинических осложнений, метаболические, гормональные и

поведенческие), но и на их основе синтезировать конкретные профили пациентов. Для определения профиля пациента предложен алгоритм диагностики с определением каждого из фенотипов и соответствующих им дополнительных лечебных мероприятий, направленных на индивидуализированную терапию согласно синтезированному профилю.

На этапе изучения гетерогенности гормонов гонадной оси был разработан алгоритм скрининга мальчиков-подростков с ожирением на предмет наличия рисков нарушений полового развития.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении и обобщении представлений о пациентах мужского пола в возрасте 14 – 17 лет с ожирением за счет анализа массива клинических, лабораторных и анамнестических данных, полученных на одной выборке. Исследование фокусировалось на целевой группе пациентов, у которых изучались клинические, биохимические, гормональные и поведенческие характеристики, а также качество сна, с анализом их взаимного влияния и с учетом гипоталамических механизмов центральной регуляции пубертата.

Исследование раскрывает патогенетические механизмы лежащие в нарушении взаимосвязи уровней нейромедиаторов системы KNDy, характеристик полового созревания, биохимических показателей, характеристик пищевого поведения, сна и психоэмоциональной сферы определяющих высокие значения индекса массы тела, за счет использования современных методов обработки данных, включая машинное обучение.

Практическая значимость работы заключается в создании и регистрации программы для скрининга мальчиков-подростков с ожирением на предмет наличия рисков нарушений полового развития для электронно-вычислительных машин. Программа применяется как один из этапов диагностического алгоритма, описанного в научной новизне исследования.

Синтезируемые предложенным алгоритмом профили пациентов являются основой создания новых и совершенствования существующих подходов индивидуализированной пациент-ориентированной помощи детям мужского пола с ожирением.

**Методология и методы исследования**

Методология исследования базировалась на принципах доказательной медицины и стандартах надлежащей клинической практики. Работа выполнена в дизайне кросс-секционного обсервационного исследования. В исследовании приняли участие 174 мальчика-подростка из числа проходивших обследование в консультативно-диагностическом отделении и/или лечение в отделении медицинской реабилитации детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Исследование включало два основных этапа. На первом все включенные в исследование пациенты проходили обследование по общему протоколу, включавшему: оценку физического развития, оценку полового развития, стандартизированное интервью для оценки качества сна, пищевого поведения, наличия симптомов эмоциональных и поведенческих нарушений, а также лабораторное исследование (липидограмма, определение уровней лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, глюкозы, инсулина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина) и инструментальное исследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек). На втором этапе у части обследуемых исследование было проведено по расширенному протоколу, включавшему дополнительно определение уровней нейропептидов системы KNDy (кисспептина, динорфина и нейрокинина B).

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного обеспечения Jamovi 2.6.45 (в среде Macintosh operating system 15.7.4). Обработка полученных данных проводилась параметрическими (t-test Стьюдента) и непараметрическими (критерий

Краскела-Уоллиса) методами. Использовались методики корреляционного и многофакторного регрессионного анализов, а также алгоритмы математического моделирования и машинного обучения. Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

**Положения, выносимые на защиту**

1. Описаны фенотипы клинических осложнений по вариабельности их сочетания (артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия, связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени) у мальчиков-подростков с ожирением в пубертате. Более поздние стадии полового созревания и более высокие значения индекса массы тела являются независимыми прогностическими факторами риска развития артериальной гипертензии. Выявлены два метаболических фенотипа: относительно благоприятный и относительно неблагоприятный. Принадлежность к относительно неблагоприятному метаболическому фенотипу повышает риск развития связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени в 6,23 раза независимо от индекса массы тела. Наиболее значимым предиктором принадлежности к данному фенотипу является индекс инсулинорезистентности.

2. Выделены гормональные фенотипы, характеризующиеся различными показателями центральной стимуляции (уровнем кисспептинов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) и периферического ответа (уровень тестостерона). Шансы отнесения обследуемого к наиболее неблагоприятному фенотипу, характеризующемуся угнетением центральной гонадной стимуляции и низким уровнем тестостерона, возрастают в 5,4 раза на каждую единицу повышения z-показателя индекса массы тела. Установлена значимая обратная ассоциация между уровнем динорфина в плазме крови и выраженностью неконтролируемого (дисингибированного) поведения, включающего нарушения внимания, агрессивное и девиантное поведение.

3. Выявлены фенотипы комплексно отражающие нарушения качества сна, эмоционально-поведенческих характеристик и пищевого поведения. Два фенотипа, отличающиеся наиболее выраженными нарушениями, состояли исключительно из пациентов с ожирением. Отнесение пациентов к любому неблагоприятному фенотипу в сравнении с наиболее благоприятным было значимым предиктором повышения ожидаемого индекса массы тела.

**Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов основывается на предварительном расчете необходимого размера выборки исходя из предполагаемой статистической силы исследования и выраженности выявляемого эффекта на основе принятых математических критериев. При статистической обработке полученных в ходе исследования данных применялись наиболее обоснованные, современные и релевантные методы статистической обработки. Достижению достоверности также способствовало применение валидных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с соблюдением при сборе, обработке и интерпретации данных всех установленных методик.

Все основные результаты исследования были доложены на 8 профильных конференциях различного уровня. Среди них: III Международный конгресс «Ожирение и метаболические нарушения: Осознанная перезагрузка» (09-11.10.2025, Москва, устный доклад); X Всероссийский форум «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – Белые ночи – 2025» (20-21.06.2025, устный доклад); VII Петербургский Медицинский Инновационный Форум с международным участием (Санкт-Петербург, 15-17.05.2025, устный доклад); национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (ИТЭ 2024, 24.05.24 Москва, устный доклад); V (XXX); ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора Запруднова Анатолия Михайловича (27.06.24 Москва, устный доклад); ежегодная научно-практическая конференции молодых ученых с международным участием и привлечением профильных кафедр медицинских вузов Минздрава России и стран СНГ «Коморбидные состояния в педиатрической практике» (22.10.24 Москва,

устный доклад); научно-практическая конференция «Детская эндокринология Северо-Запада: опыт, инновации, перспективы» (30.11.24 Санкт-Петербург, устный доклад); XIV Российский конгресс с международным участием «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты» (5-6.12.24 Санкт-Петербург, устный доклад).

Дизайн исследования, его протокол, форма информированного согласия и все используемые для проведения стандартизированного интервью опросники были одобрены этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России на заседании ЛЭК № 12-23 25 декабря 2023 года, (выписка из протокола № 0412-23). У всех участников исследования или их законных представителей были получены информированные добровольные согласия на участие.

**Внедрение результатов исследования в практику**

В рамках разработки мероприятий по оптимизации оказания помощи мальчикам-подросткам с ожирением, исходя из гетерогенности данного патологического состояния, зарегистрирована программа для электронно-вычислительных машин для обоснования расширения гормонального обследования пациентов за счет оценки рисков нарушений полового развития. Данная программа разрабатывалась для оперативного внедрения в практику, не требующего дополнительной инфраструктуры или затрат.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней с клиникой педиатрического факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в виде программы для электронно-вычислительных машин для обоснования необходимости назначения расширенного исследования гормонального фона (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон, кисспептин) на базе оценки риска принадлежности к неблагоприятному клиническому фенотипу в лечебную работу СПб ГБУЗ «Детская поликлиника №30».

Результаты исследования внедрены в виде программы для электронно-вычислительных машин для обоснования необходимости назначения расширенного исследования гормонального фона (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон, кисспептин) на базе оценки риска принадлежности к неблагоприятному клиническому фенотипу в лечебную работу отделения медицинской реабилитации для детей с соматическими заболеваниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

**Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выполнении каждого из этапов исследования, а именно: координировал и производил отбор пациентов в исследование, проводил их обследование, в том числе объективный осмотр и стандартизированное интервью, составлял план исследования, подготовил обзор литературы по исследуемой теме, создал базу данных для статистического анализа, непосредственно участвовал в статистическом анализе и осуществлял описание, трактовку и интерпретацию результатов исследования, участвовал в подготовке статей и докладов.

**Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 статей в изданиях, включенных в Перечень (от 18.03.2025) установленный Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 статьи в изданиях, индексируемых в базе SCOPUS. Результаты исследования также легли в основу алгоритма разработанной и зарегистрированной программы для электронно-вычислительных машин «Калькулятор риска отклонений в половом развитии мальчиков пубертатного возраста для обоснования расширения гормонального обследования», номер регистрации (свидетельства): 2025660535, 24.04.2025, бюллетень №5.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 183 машинописных страницах, включает 32 таблицы и 27 рисунков. Работа состоит из введения, основной части (глава обзора литературы, глава о материалах и методах, три главы с результатами исследования, глава с обсуждением полученных результатов) и заключения (разделы: заключение, выводы, рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы исследования

Работа выполнена в дизайне кросс-секционного обсервационного исследования на базе консультативно-диагностического отделения и отделения медицинской реабилитации детей с соматическими заболеваниями детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Критерии отбора в исследование: мужской пол, возраст от 14 лет до 17 лет включительно, наличие установленного диагноза «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: Е.66.0) любой степени, отсутствие острых и обострения хронических заболеваний любого характера на момент обследования, отсутствие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические заболевания. Контрольная группа: клинически здоровые мальчики-подростки той же возрастной группы (14-17 лет), находившиеся под наблюдением детских поликлиник. Критерии исключения: наличие установленных иных эндокринных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения, наличие генетически-подтвержденных синдромов, сочетающихся с ожирением, факт приема средств, влияющих на аппетит и/или психоактивных препаратов.

Отбор подростков основной и контрольной групп для участия в исследовании осуществлялся по принципу формирования простой случайной выборки (simple random sample) из числа подростков, прошедших обследование в отделении за период 2022-2025 гг. В исследование были включены 174 мальчика-подростка в двух группах. Исследуемую группу составляли 147 мальчиков-подростков с ожирением (МПО), а контрольную – 27 здоровых мальчиков-подростков. В связи с тем, что анализ уровня нейромедиаторов системы KNDy плазмы крови является технически сложной и дорогостоящей методикой, ее применение было ограничено лишь частью обследуемых. В исследовании по расширенному протоколу приняло участие 84 подростка: 57 с ожирением и 27 из контрольной группы.

### Методы исследования

На амбулаторном приеме или при поступлении в стационар проводилась антропометрия с последующей оценкой, согласно методическим рекомендациям, «Оценка физического развития детей и подростков». Обследование включало в себя измерение роста, массы тела, а также расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле (масса, кг / рост, $м^2$). ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (ВОЗ, 2007 г.), а также таблицам z-показателя (z-оценки) с расчетом стандартного отклонения SDS. Показатели полового развития определялись по общепринятой методике с оценкой по шкале Таннера (Marshall et al. 1970).

Проводилось изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, включая изучение важнейших перинатальных характеристик, как на основе беседы с подростками и их родителями, так и путем анализа доступной медицинской документации. Оценка пищевого поведения, эмоционально-поведенческих нарушений и качества сна проводилась с использованием стандартизованных и валидированных опросников: голландского опросника пищевого поведения (DEBQ), опросника Ахенбаха (YSR 11-18), шкалы сна и бодрствования подростков (Adolescent Sleep-Wake Scale, ASWS). Лабораторное и инструментальное исследование включало в себя определение уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тестостерона, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ липидограмма с определением общего холестерина, уровней липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов), глюкозотолерантный тест, УЗИ органов брюшной полости, рутинное обследование АД, суточный монитор АД, ЭКГ, ЭхоКГ,

осмотр глазного дна. Расширенный протокол для части исследуемых также включал в себя определение концентраций кисспептина, динорфина и нейрокинина В в плазме крови наборами реактивов ELISA Kit For Kisspeptin 1 (KISS1), For Big Dynorphin (Dyn) и For Neurokinin B (NKB), соответственно (Cloud-Clone Corp.).

## Результаты исследования: клиническая, социально-демографическая и лабораторная характеристика исследуемых

В таблице 1 представлены различающиеся клинические характеристики обследованных.

Таблица 1 – Важнейшие характеристики обследованных подростков, показавшие различия

| Характеристика | N | Контроль (N = 27) | Подростки с ожирением (N = 147) | Статистика |
|---|---|---|---|---|
| Масса при обследовании, кг | 174 | 61,1 **66,1** 73,9 | 94,1 **108,5** 128,5 | $F_{1,172} = 94,61$, $p < 0,01$[2] |
| Индекс массы тела (кг/м$^2$) | 174 | 19,1 **20,8** 22,3 | 30,9 **34,8** 40,3 | $F_{1,172} = 111,52$, $p < 0,01$[2] |
| z-показатель индекса массы тела | 174 | -0,8 **0,2** 0,8 | 2,6 **3,2** 3,9 | $F_{1,172} = 111,51$, $p < 0,01$[2] |
| Степень ожирения | 147 | - | - | - |
| I | - | - | 0,2 32/147 | - |
| II | - | - | 0,2 35/147 | - |
| III | - | - | 0,3 47/147 | - |
| Морбидное | - | - | 0,2 33/147 | - |
| С какого возраста зафиксированы избыточные прибавки массы, лет | 113 | - | 3,0 **7,0** 10,0 | - |
| Стаж ожирения, лет | 114 | - | 5,2 **7,6** 11,7 | - |
| Оценка по шкале Таннера | 140 | - | - | $\chi^2_4=0,84$, P=0,93[1] |
| 1 | - | 0,0 0/27 | 0,0 1/113 | - |
| 2 | - | 0,1 4/27 | 0,1 14/113 | - |
| 3 | - | 0,3 7/27 | 0,3 35/113 | - |
| 4 | - | 0,6 16/27 | 0,5 62/113 | - |
| 5 | - | 0,0 0/27 | 0,0 1/113 | - |

Примечание: N – число наблюдений с имеющимися данными; [1] – критерий хи-квадрат ($\chi^2$), [2] – критерий Манна-Уитни; приведены медианы и межквартильные диапазоны или доли и число наблюдений.

Все подростки проживали в городских условиях. В полной семье проживали 72% детей, 23% только с матерью и 5% только с отцом. Родители большинства детей имели высшее образование. Все подростки проживали в благоприятных бытовых условиях, более 90% детей проживали в отдельной квартире с благоустроенным бытом, 8% в общежитиях квартирного типа.

***Вариабельность осложнений ожирения.*** Верифицированные данные об осложнениях получены у 104 МПО. Наиболее частыми были инсулинорезистентность (90/104), дислипидемия (68/104), связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (МАСЛД) (51/104), артериальная гипертензия (38/104). Часто встречалось сочетание инсулинорезистентности, дислипидемии и МАСЛД (25 пациентов), инсулинорезистентности и дислипидемии (18 пациентов). Примененное смешанное моделирование Раша рассматривало вероятность осложнения как функцию склонности пациента к формированию патологии и легкости возникновения осложнения. Выделено три клинических фенотипа: первый включал 29 пациентов (27,9%), второй – 61 (58,7%), третий – 14 (13,5%) (рисунок 1).

**Первый** фенотип характеризовался повышенной вероятностью нарушений метаболизма глюкозы и кардиоваскулярных осложнений, **второй** – склонностью к метаболическим осложнениям, **третий** – риском дислипидемий. Подростки второго фенотипа были моложе и имели более низкие значения уровня тестостерона. Фенотипы не различались по уровню других гормонов, массе тела, ИМТ и длительности заболевания.

Выявлены значимые различия распределения стадий полового созревания по Таннеру ($p<0,001$), с преобладанием в первом фенотипе 4-5 стадии (23/27) (рисунок 2). Повышение тестостерона увеличивало шансы отнесения к первому и третьему фенотипам: на каждый 1 нмоль/л для первого - в 1,18 раз (95% ДИ: 1,02-1,37), для третьего - в 1,20 раз (95% ДИ 1,02-1,40).

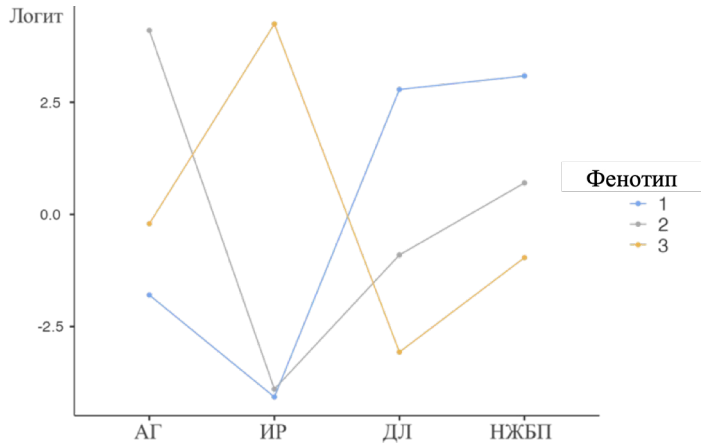
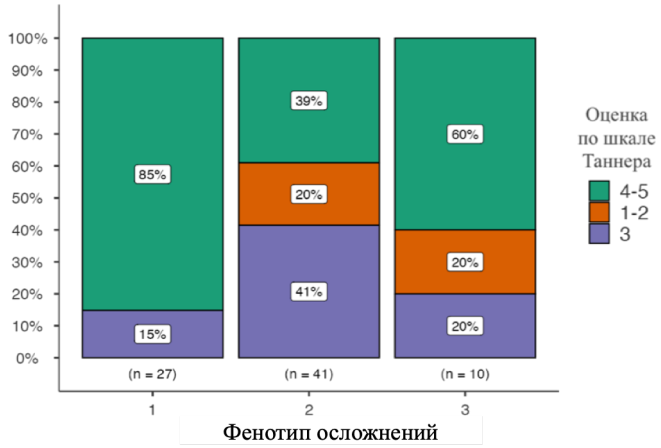



Рисунок 1 – Графическое представление логитов, отражающих «трудность» формирования отдельных осложнений для каждого из клинических фенотипов

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИР – инсулинорезистентность; ДЛ – дислипидемия; НЖБП - МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени.

$\chi^2_{Pearson}(4) = 15,59$, $p = 3,62e\text{-}03$, $V_{Cramer} = 0,28$, $CI_{95}$ [0,00, 0,42], $n_{obs} = 78$




$Log_e(BF_{01}) = -4,10$, $V^{Posterior}_{Cramer} = 0,26$ $CI^{ETI}_{95\%}$ [0,08, 0,39], $a_{Gunel\text{-}Dickey} = 1,00$

Рисунок 2 – Распределение стадии полового созревания по шкале Таннера для каждого клинического фенотипа

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; $V_{Cramer}$ – статистика V Крамера; $CI_{95}$ – 95% доверительный интервал; n – число наблюдений; $Log_e(BF_{01})$ натуральный логарифм байесовского фактора; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; $CI^{ETI}_{95}$ – байесовский 95% доверительный интервал; $a_{Gunel\text{-}Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

***Риск артериальной гипертензии как осложнения ожирения.*** Распространенность АГ была ассоциирована со степенью ожирения: при I-II степени - 32%, при III степени - 47%, при морбидном - 72%. Различия между группами были статистически значимы (p = 0,004). У подростков с АГ отмечались более высокие z-показатели ИМТ и возраста (разница 1,2 года), а также более высокие показатели по шкале Таннера. Регрессионный анализ выявил, что z-показатель ИМТ и оценка по Таннеру были независимыми предикторами риска АГ. Уровень тестостерона являлся еще более значимым предиктором: его увеличение на 1 нмоль/л повышало риск АГ в 1,1 раз (p=0,036) (рисунок 3).

***Вариабельность метаболических показателей.*** Сведения о важнейших метаболических показателях представлены в таблице 2. Кластерный анализ выявил 2 метаболических фенотипа. Первый (72 пациента, 58,5%) характеризовался неблагоприятным метаболическим профилем: глюкоза немного ниже среднего, инсулин выше среднего, повышенные показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, сниженный уровень ЛПВП. Второй фенотип (51 подросток, 41,5%) имел более благоприятный профиль: глюкоза несколько выше среднего, низкие уровни инсулина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, повышенный уровень ЛПВП.

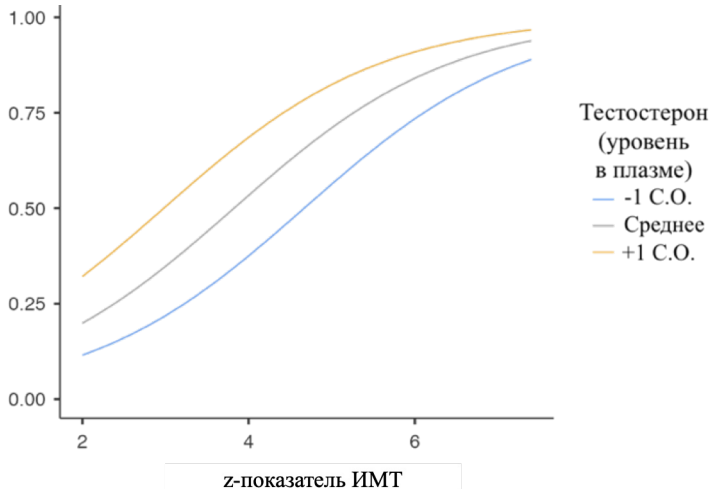



Рисунок 3 – Зависимость риска артериальной гипертензии от z-показателя индекса массы тела и уровня тестостерона в плазме крови

Примечание: С.О. - среднеквадратическое отклонение, ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2 – Важнейшие метаболические показатели обследованных

| Показатель | N = 123 |
|---|---|
| Гликемия натощак, ммоль/л | 4,70 (4,34; 4,94) |
| Инсулин, мкМЕ/мл | 23 (16, 34) |
| Общий холестерин, ммоль/л | 4,19 (3,44; 4,66) |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,36 (0,94; 1,83) |
| ЛПВП, ммоль/л | 0,96 (0,88; 1,13) |
| ЛПНП, ммоль/л | 2,47 (1,85; 2,96) |
| ЛПОНП, ммоль/л | 0,61 (0,42; 0,84) |

Примечание: N – число наблюдений, для которых имеются данные; значения указаны в формате медиана (межквартильный диапазон); ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

Это позволило определить первый фенотип как относительно неблагоприятный метаболический фенотип, а второй - как относительно благоприятный метаболический фенотип (рисунок 4).

На основе «дерева решений» разработан алгоритм распределения пациентов на 2 фенотипа по биохимическим показателям. При уровне триглицеридов выше 1,13 ммоль/л вероятность отнесения к первому, относительно неблагоприятному метаболическому фенотипу составляла 94,4%, увеличиваясь до 97,1% при снижении ЛПВП до 1,22 ммоль/л и ниже. При уровне триглицеридов 1,13 ммоль/л и ниже вероятность отнесения к относительно благоприятному метаболическому фенотипу составляла 92,2%, а при уровне ЛПНП 3,49 ммоль/л и ниже - 95,9%. Алгоритм обеспечивал верное распределение в 119 из 123 случаев (96,8%) (рисунок 5).

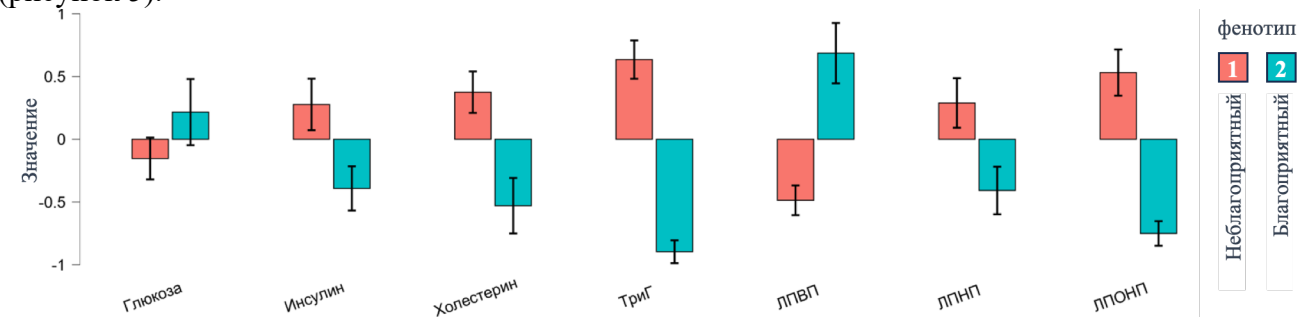



Рисунок 4 – Центроиды кластеров

Примечание: представлены средние значения для каждого фенотипа и 95% доверительные интервалы; ТриГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Подростки первого фенотипа были старше, имели более высокие значения массы тела, ИМТ и z-показателя ИМТ. У них наблюдались более высокие показатели HOMA-IR, чаще диагностировались артериальная гипертензия (60% против 30%) и связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (80% против 50%). Многофакторный анализ показал, что индекс HOMA-IR был единственным значимым предиктором принадлежности к первому фенотипу: при его увеличении на 1 единицу шансы возрастали в 1,20 раза (95% ДИ; 1,02-1,44). Риск МАСЛД повышался в 6,23 раза (95% ДИ: 1,76-24,8) при принадлежности к первому фенотипу.

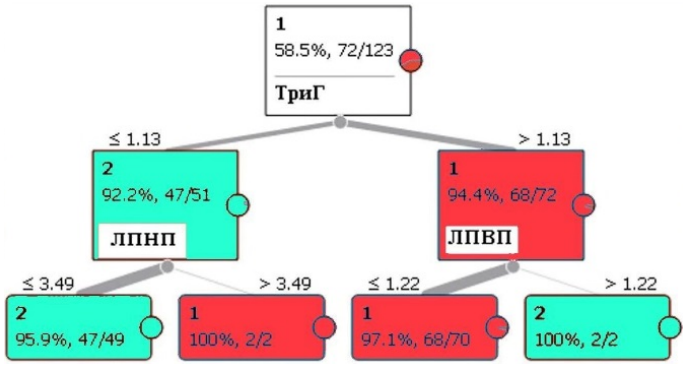



Рисунок 5 – «Дерево решений» для распределения пациентов по двум полученным фенотипам
Примечание: 1 – первый фенотип, 2 – второй фенотип; ТриГ – уровень триглицеридов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

**Результаты исследования: вариабельность стадий полового созревания и роли нейромедиаторов системы KNDy**

Исследование структуры корреляций уровней нейрокинина В, динорфина, кисспептина и гормонов гонадной оси выявило, что нейрокинин В и динорфин составляли тесно связанную группу показателей, тогда как уровень кисспептинов и гормонов гонадной оси представляли собой отдельный блок (рисунок 6), что послужило основанием для раздельного анализа указанных показателей.

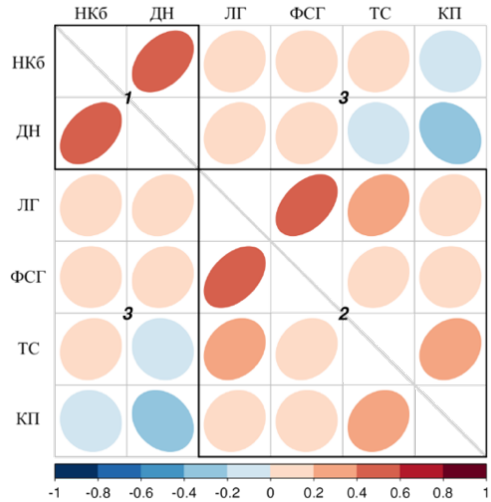



Рисунок 6 – Корреляционная матрица гормонов гонадной оси и нейромедиаторов KNDy
Примечание: ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; ТС – тестостерон; КП – кисспептин; НКб – нейрокинин В; ДН – динорфин

***Вариабельность уровней кисспептина и гормонов гонадной оси.*** В таблице 3 представлены сведения об уровне кисспептина и гормонов гонадной оси у обследованных подростков. Группы значимо различались по уровню тестостерона (выше в контрольной группе). Кластерный анализа выявил, что пациенты оптимальным образом могут быть разделены на 4 гормональных фенотипа, характеристики которых представлены на рисунке 7.

Таблица 3 – Уровни кисспептина и гормонов гонадной оси обследованных детей.

| Показатель | Контрольная группа (N = 27) | Ожирение (N = 57) | Статистика |
|---|---|---|---|
| ЛГ, мМЕ/мл | 2,8 **3,7** 5,0 | 2,8 **3,4** 4,8 | $F_{1,82} = 0,11$, $p = 0,74$[1] |
| ФСГ, мМЕ/мл | 2,0 **2,5** 3,4 | 1,9 **2,6** 3,5 | $F_{1,82} = 0,07$, $p = 0,79$[1] |
| ТС, нмоль/л | 11,2 **15,2** 20,4 | 5,6 **9,3** 12,6 | $F_{1,82} = 23,58$, $p < 0,01$[1] |
| КП, пг/мл | 1126,6 **1362,4** 1519,5 | 984,6 **1247,6** 1452,2 | $F_{1,82} = 1,90$, $p = 0,17$[1] |

Примечание: представлены значения медиан и межквартильного диапазона; ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ТС – тестостерон, КП – кисспептин; [1]- Критерий Манна-Уитни

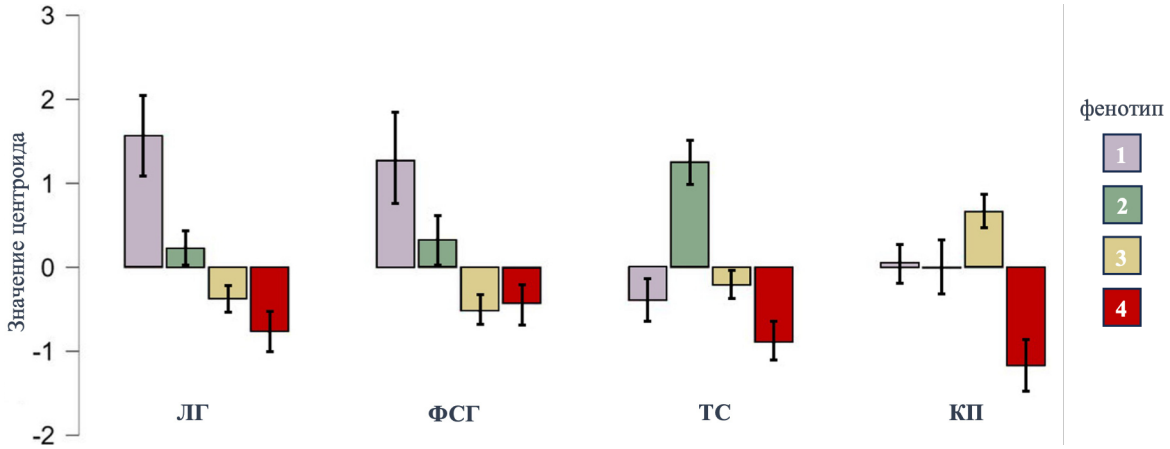



Рисунок 7 – Центроиды фенотипов

Примечание: столбцы отражают средние значения стандартизованных показателей уровня гормонов и 95% доверительные интервалы для каждого кластера; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ТС – тестостерон; КП – кисспептин.

Первый фенотип включал 13 подростков (15,5%) с центральной стимуляцией без периферического эффекта. Второй (22 подростка, 26,2%) характеризовался нормальным центральным сигналингом и высоким уровнем тестостерона. Третий включал 31 подростка (36,9%) с высоким уровнем кисспептина при низких уровнях гормонов. Четвертый (18 подростков, 21,4%) имел недостаточный гипоталамический сигналинг. Примечательно, что во второй фенотип вошли 52% подростков контрольной группы и лишь 14% подростков с ожирением, тогда как в четвертый - 4% и 30%, соответственно. Различия в распределении по отдельным фенотипам между двумя сопоставляемыми группами были статистически значимы ($p < 0,001$) (рисунок 8).

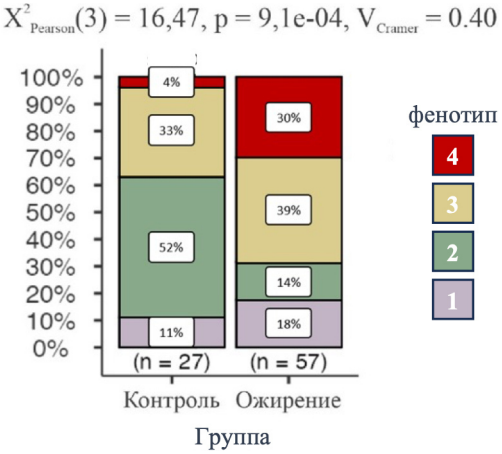



Рисунок 8 – Диаграмма распределения подростков каждой из исследуемых групп по фенотипам

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; $V_{Cramer}$ – статистика V Крамера.

Различались и оценки полового развития по шкале Таннера, и более высокие оценки наблюдались у подростков, отнесенных ко второму фенотипу (рисунок 9) ($p = 0,013$).

Минимальные значения массы тела и ИМТ наблюдались у подростков второго фенотипа, и по мере увеличения значений z-показателя ИМТ шансы отнесения подростов к «неблагоприятным» фенотипам возрастали, причем у старших детей указанные тенденции проявлялись при более высоких значениях z-показателя ИМТ, у младших - при более низких (рисунок 10).

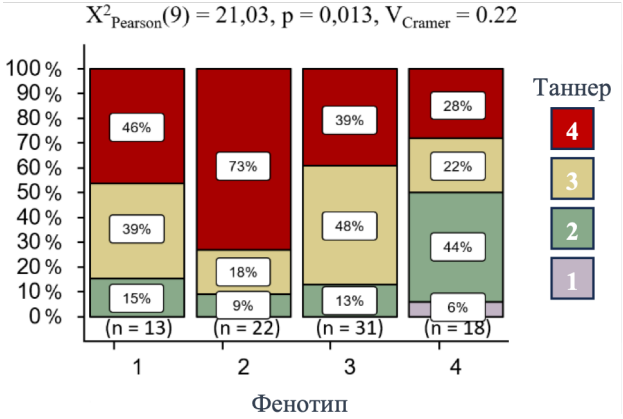



Рисунок 9 – Распределение оценок по шкале Таннера в каждом из фенотипов

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; $V_{Cramer}$ – статистика V Крамера; n – число наблюдений.

***Роль динорфина и нейрокинина В в регуляции поведения подростков.*** У подростков с ожирением наблюдались более высокие показатели нарушения внимания, социальных проблем (нарушений социализации), соматических жалоб и тревоги. Выраженность ограничительного и эмоционального пищевого поведения в группе подростков с ожирением значимо превышала значения в контрольной группе. Большая часть переменных значимо коррелировала друг с другом. Наиболее существенные связи, выявленные на основе анализа сети, представлены на рисунке 11.

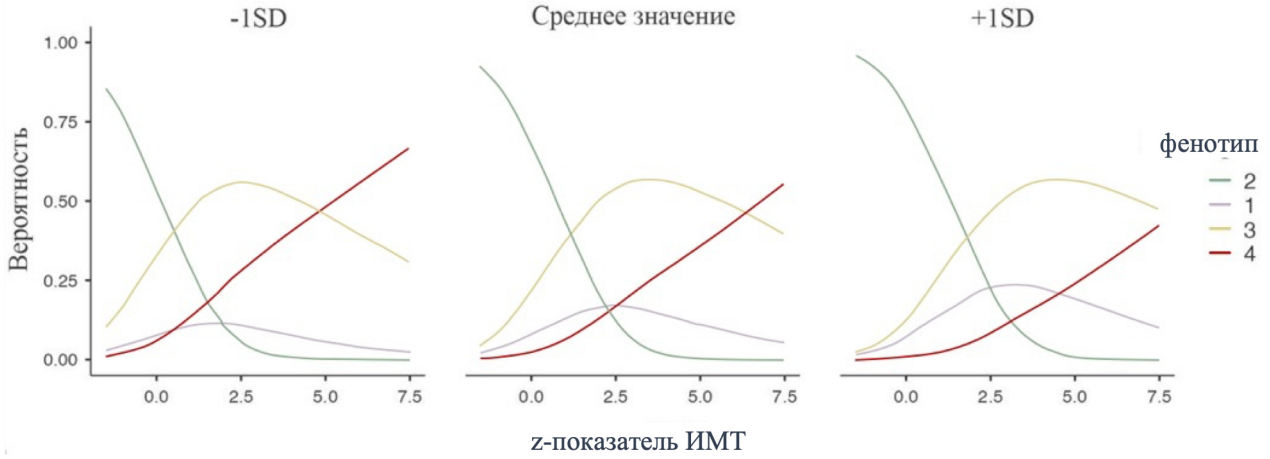



Рисунок 10 – Графики вероятностей отнесения подростков к определенным фенотипам в зависимости от возраста и значений z-показателя индекса массы тела

Примечание: SD – среднеквадратическое отклонение; представлены графики для среднего значения возраста обследованных, а также для нижней и верхней возрастной границ в диапазоне ±1 среднеквадратическое отклонение (SD).

Показатели поведения и эмоций имели выраженные положительные взаимные связи, особенно между девиантным и агрессивным поведением, тревогой и отчужденностью, соматическими жалобами и нарушениями мышления. Отрицательная связь наблюдалась между тревогой/депрессией и девиантным поведением. Уровень динорфина показал заметную отрицательную связь с нарушением внимания, а нейрокинин В имел менее выраженную связь той же направленности. Между уровнем нейромедиаторов наблюдалась выраженная положительная связь.

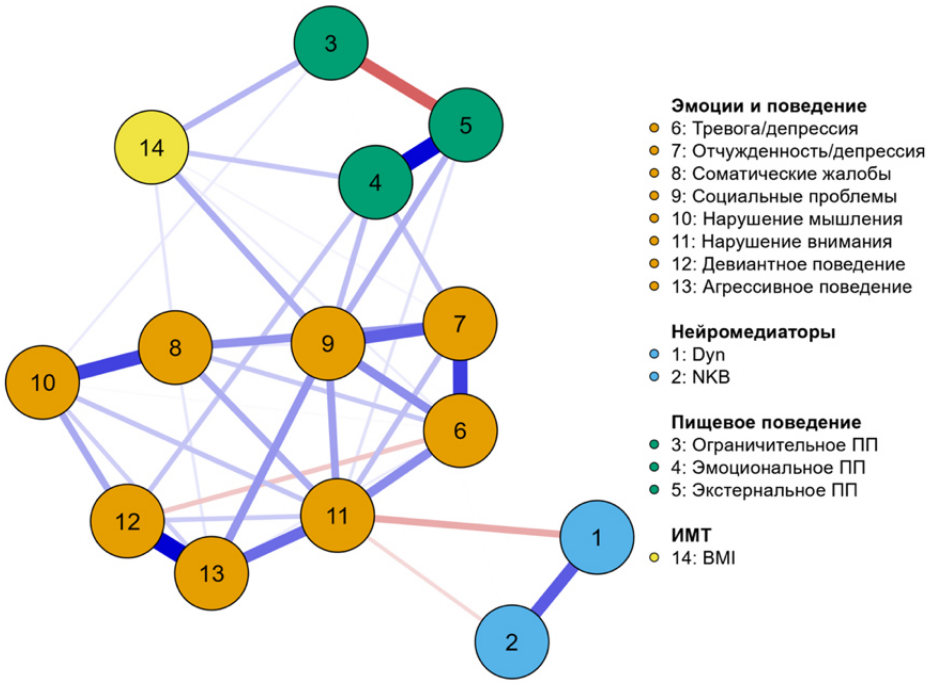



Рисунок 11 – Анализ сети показателей эмоционально-поведенческих нарушений, пищевого поведения и уровней нейромедиаторов у мальчиков-подростков

Примечание: Dyn – динорфин (уровень в плазме); NKB – нейрокинин В (уровень в плазме); ПП – пищевое поведение; BMI – ИМТ (индекс массы тела); синие соединительные линии – положительные связи, красные соединительные линии – отрицательные; толщина линий пропорциональна выраженности связи.

В рамках моделирования структурными уравнениями (SEM) были введены латентные переменные: неконтролируемое поведение и поведение стремления к вознаграждению (рисунок 12). Неконтролируемое поведение проявляло себя в агрессивном (p=0,028) и девиантном (p=0,036). Поведение стремления к вознаграждению проявлялось экстернальным пищевым поведением (p=0,025). Уровень динорфина был отрицательным предиктором неконтролируемого поведения (p=0,008), поведение стремления к вознаграждению было значимым предиктором нарастания ИМТ (p=0,048).

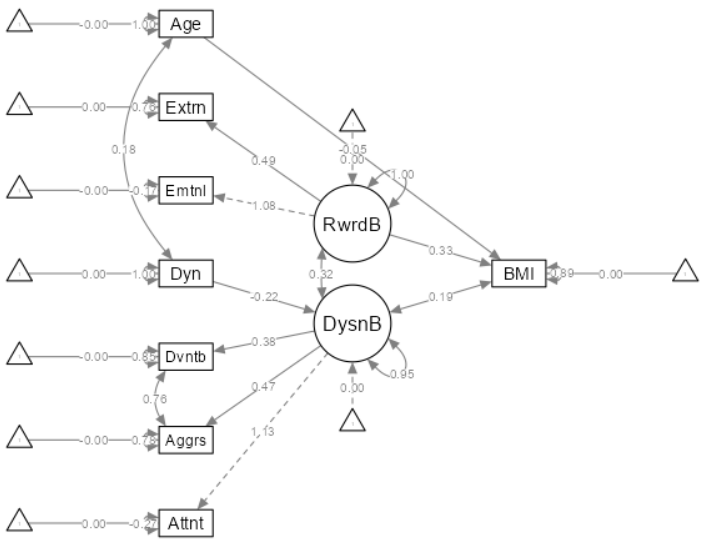



Рисунок 12 – Схема модели описывающей взаимосвязи латентных и индикаторных переменных

Примечание: BMI – ИМТ (индекс массы тела); RwrdB – поведение стремления к вознаграждению; DysnB – неконтролируемое (дисингибированное) поведение; Age – возраст; Extrn – экстернальное пищевое поведение; Emtnl – эмоциональное пищевое поведение; Dyn – динорфин (уровень в плазме); Dvntb – девиантное поведение; Aggrs – агрессивное поведение; Attnt – нарушения внимания.

**Результаты исследования: вариабельность пищевого поведения, эмоционально-поведенческих характеристик и качества сна**

В указанный фрагмент работы вошли 137 подростков с ожирением и 27 подростков из контрольной группы (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики обследованных подростков, значимо различавшиеся между группами

| Показатели | Контрольная группа (N = 27) | Подростки с ожирением (N = 137) | Статистика (критерий Манна-Уитни) |
|---|---|---|---|
| Характеристики сна (опросник ASWS) | | | |
| Укладывание спать | 3,0 **3,8** 4,6 | 2,6 **3,0** 3,6 | $F_{1,162} = 7{,}53$, **p = 0,01** |
| Поддержание сна | 4,8 **5,5** 5,8 | 3,8 **4,7** 5,3 | $F_{1,162} = 9{,}95$, **p < 0,01** |
| Реинициация сна | 5,0 **5,5** 5,8 | 3,7 **4,8** 5,2 | $F_{1,162} = 15{,}97$, **p < 0,01** |
| Суммарно ASWS | 3,9 **4,5** 4,9 | 3,3 **3,9** 4,4 | $F_{1,162} = 9{,}06$, **p < 0,01** |
| Пищевое поведение (опросник DEBQ) | | | |
| Ограничительное пищевое поведение | 1,0 **1,2** 1,4 | 1,8 **2,5** 3,0 | $F_{1,162} = 34{,}80$, **p < 0,01** |
| Эмоциональное пищевое поведение | 1,3 **1,5** 1,8 | 1,6 **2,5** 3,2 | $F_{1,162} = 20{,}07$, **p < 0,01** |
| Эмоциональные и поведенческие характеристики (опросник YSR) | | | |
| Отчужденность/депрессия | 0,0 **1,0** 3,0 | 2,0 **4,0** 6,0 | $F_{1,162} = 18{,}86$, **p < 0,01** |
| Соматические жалобы | 0,2 **2,0** 3,0 | 1,0 **3,0** 4,0 | $F_{1,162} = 5{,}59$, **p = 0,02** |
| Социальные проблемы | 1,0 **2,0** 3,0 | 1,0 **3,0** 5,0 | $F_{1,162} = 9{,}02$, **p < 0,01** |
| Нарушения внимания | 2,0 **4,0** 5,8 | 4,0 **6,0** 8,0 | $F_{1,162} = 11{,}06$, **p < 0,01** |
| Примечание: приведены значения медианы и межквартильный диапазон; N – число наблюдений. | | | |

***Изучение качества сна.*** В контрольной группе в целом были выше показатели качества сна по сравнению с подростками с ожирением. С целью изучения выраженности отдельных проявлений нарушений сна у подростков с наличием и отсутствием ожирения, а также для изучения возможной ассоциации ожирения и спектра нарушений сна была использована смешанная линейная регрессионная модель. Независимо от наличия или отсутствия диагностированного ожирения, были выявлены значимые различия отдельных проявлений нарушений сна у подростков, и худшие показатели фиксировались в отношении готовности к укладыванию спать и легкости утренних пробуждений. Отмечалась значимая ассоциация между z-показателем ИМТ и качеством сна (p = 0,001), при увеличении z-показателя ИМТ на 1 единицу показатель качества сна снижался в среднем на 0,13 единиц, однако сама структура нарушений сна не менялась (рисунок 13).

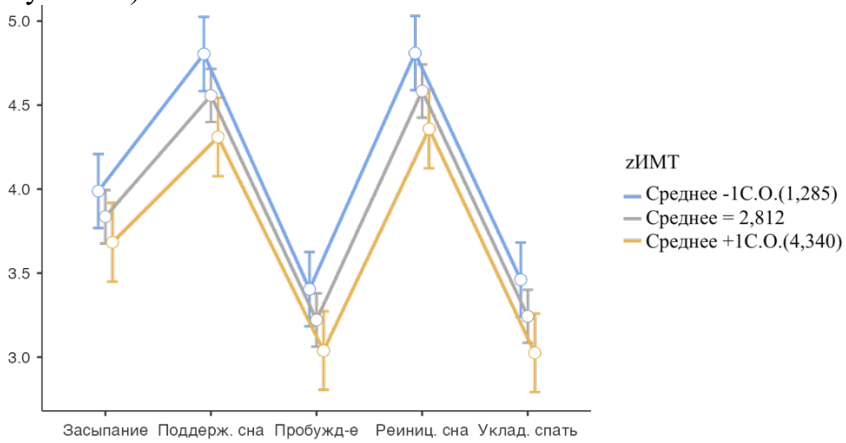



Рисунок 13 – График выраженности нарушений различных характеристик сна с поправкой на среднее значение z-показателя индекса массы тела

Примечание: приведены средние значения и 95% доверительные интервалы; Поддерж. сна – поддержание сна; Пробужд-е – пробуждение; Реиниц. сна – реинициация сна; Уклад. спать – укладывание спать; С.О. – среднеквадратическое отклонение.

Результаты кластеризации подростков по нарушениям пищевого поведения, эмоционально-поведенческим характеристикам и качеству сна представлены на рисунке 14.

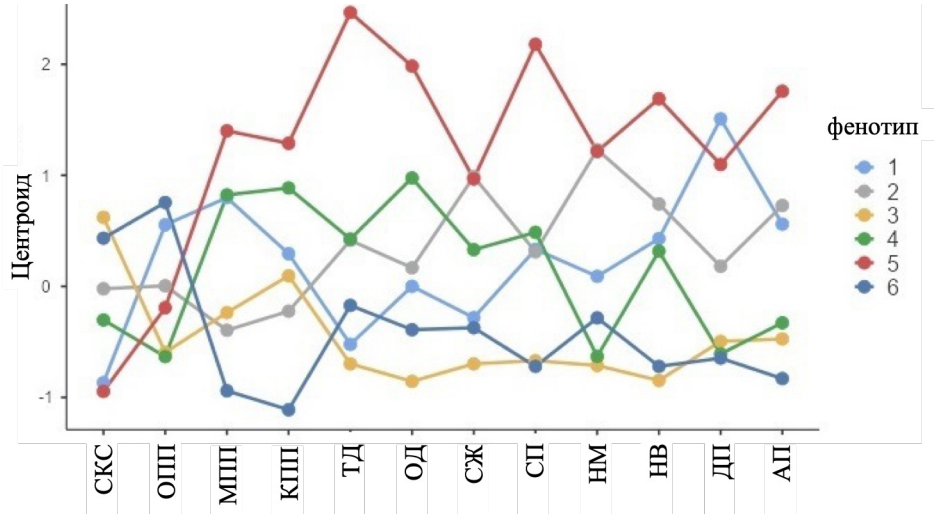



Рисунок 14 – Диаграмма центроидов по фенотипам

Примечание: СКС – суммарная оценка качества сна, ОПП – ограничительное пищевое поведение, МПП – эмоциональное пищевое поведение, КПП – экстернальное пищевое поведение, ТД – тревога/депрессия, ОД – отчужденность/депрессия, СЖ – соматические жалобы, СП – социальные проблемы, НМ – нарушения мышления, НВ – нарушения внимания, ДП – девиантное поведение, АП – агрессивное поведение.

Примечательно, что в 3-й фенотип вошло 59% контрольной группы и 18% группы с ожирением. Различия распределения по фенотипам между двумя группами были значимы (p <0,001) (рисунок 15).

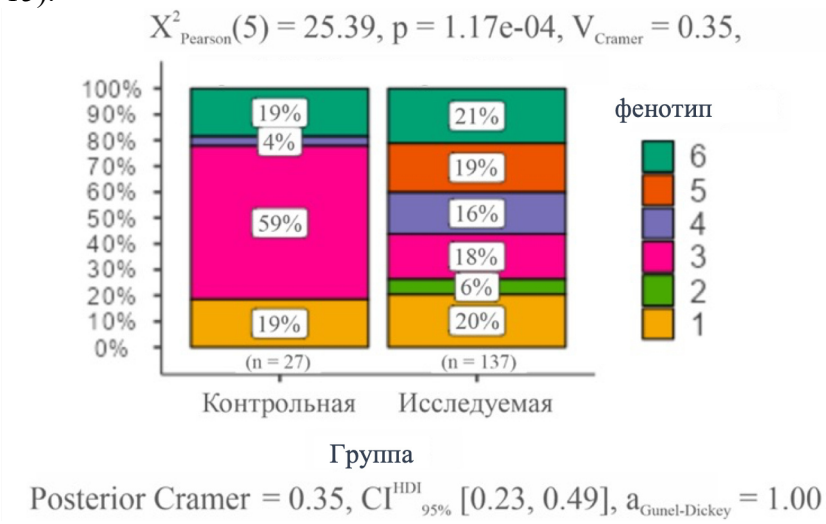



Рисунок 15 – Диаграмма распределения наблюдений из разных групп по фенотипам

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; $V_{Cramer}$ – статистика V Крамера; n – число наблюдений; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; $CI^{HDI}_{95}$ – байесовский 95% доверительный интервал наибольшей плотности; $a_{Gunel-Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

Принадлежность к фенотипам 1, 2 и 4 выступала в роли предиктора значения z-показателя ИМТ как в группе с ожирением, так и для детей контрольной группы. Дети без ожирения, отнесенные к перечисленным фенотипам, имели более высокие значения ИМТ, чем дети без ожирения, отнесенные к другим фенотипам.

Распределение пациентов всех выделенных клинических фенотипов с учетом степени ожирения представлено на рисунке 16.

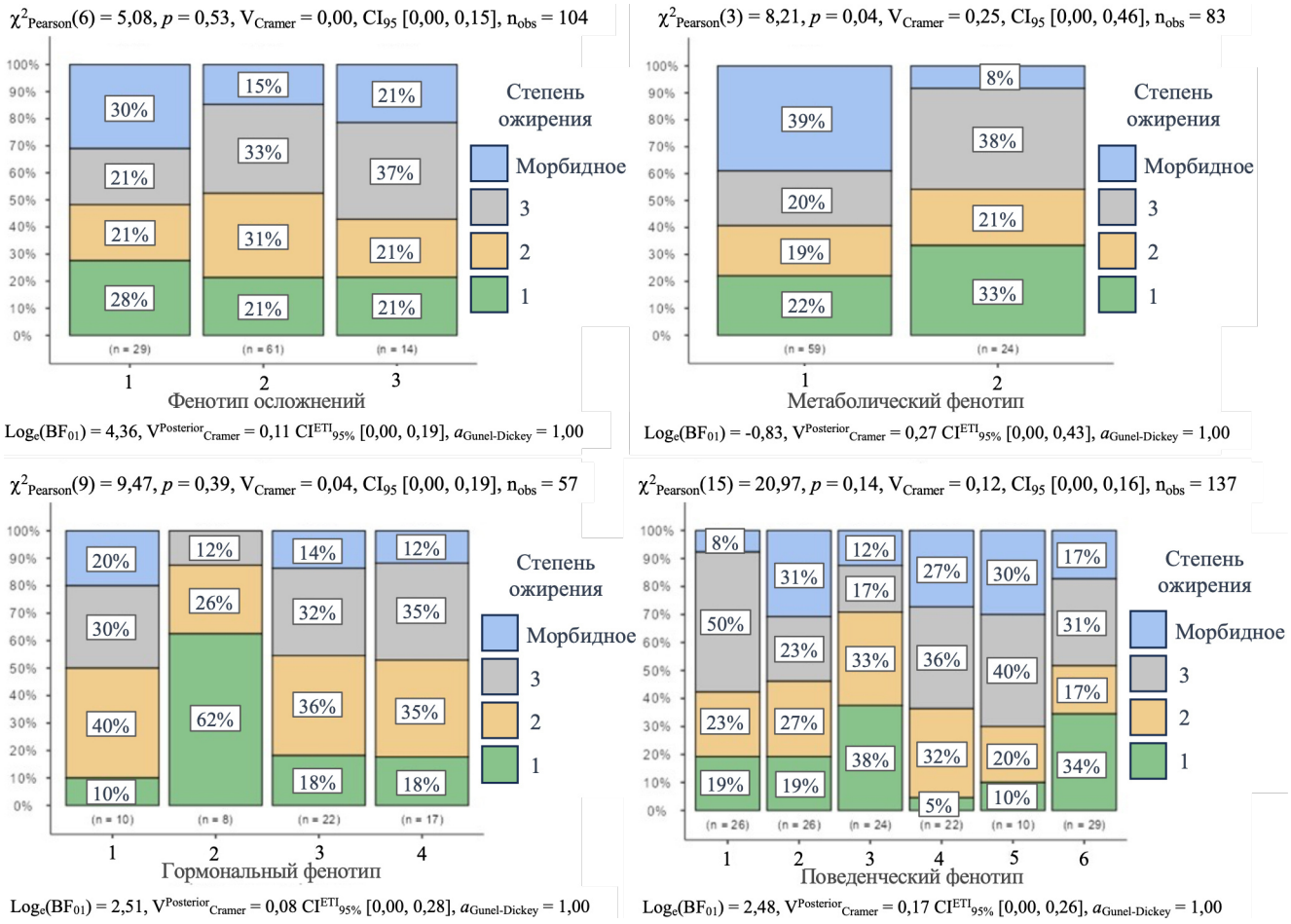



Рисунок 16 – Распределение пациентов по фенотипам с учетом степени ожирения

Примечание: $\chi^2_{Pearson}$ – критерий хи-квадрат Пирсона; p – величина ошибки; $V_{Cramer}$ – статистика V Крамера; $CI_{95}$ – 95% доверительный интервал; n – число наблюдений; $Log_e(BF_{01})$ натуральный логарифм байесовского фактора; $V^{Posterior}_{Cramer}$ – апостериорная граница Крамера, нижняя граница среднеквадратической ошибки; $CI^{ETI}_{95}$ – байесовский 95% доверительный интервал; $a_{Gunel\text{-}Dickey}$ – байесовский фактор Гунеля-Дики.

Встречаемость отдельных осложнений была выше у подростков с большими степенями ожирения. При этом значимых различий в распределении пациентов разных фенотипов осложнений в зависимости от степени ожирения не наблюдалось (p=0,53). Обнаружены статистически значимые различия распределений метаболических фенотипов в зависимости от степени ожирения (p=0,04). Так, доля подростков с морбидным ожирением в относительно неблагоприятном метаболическом фенотипе (фенотип 1) составляла 39%, в то время как в относительно благоприятном метаболическом фенотипе (фенотип 2) - только 8%. Доля пациентов с I-II степенями ожирения в фенотипе 2 составляла 54%, а в фенотипе 1 - только 41%.

Среди пациентов наиболее благоприятного гормонального фенотипа 2 не встречалось лиц с морбидным ожирением, а доля лиц с I степенью ожирения была преобладающей (62%). Однако в целом отсутствовали статистически значимые различия распределения пациентов по гормональным фенотипам в зависимости от степени ожирения (p=0,39). Похожая картина наблюдалась в поведенческих фенотипах. Максимальное число мальчиков-подростков с ожирением I степени наблюдалось в наиболее благоприятном (фенотип 3) и относительно благоприятном (фенотип 6) поведенческих фенотипах. Однако в целом отсутствовали статистически значимые различия распределений пациентов по поведенческим фенотипам в зависимости от степени ожирения (p=0,14).

Таким образом, степень ожирения не являлась определяющим фактором отнесения пациентов к отдельным выявленным клиническим фенотипам, что дополнительно отражает выраженную гетерогенность клинической картины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты объединяют и подтверждают разрозненные данные о наличии вариабельности проявлений ожирения. Мальчики подростки с ожирением формируют различающиеся по спектру осложнений, метаболическим, гормональным и поведенческим характеристикам клинические фенотипы, часть из которых как наименее благоприятные включают в себя пациентов, максимально нуждающихся в реализации индивидуализированного подхода.

Комбинации отдельных выявленных фенотипов формируют различные клинические профили конкретных пациентов, встречающиеся на практике. В первую очередь, можно выделить относительно благоприятный клинический профиль, основанный на сочетании наиболее благоприятных фенотипов. Клинически такой пациент характеризуется умеренным ожирением, относительно благоприятным метаболическим фенотипом, нормально протекающим пубертатом, отсутствием выраженных поведенческих и эмоциональных расстройств, минимальной выраженностью нарушений сна и пищевого поведения. Напротив, неблагоприятные клинические профили включают в себя пациентов с максимальными рисками метаболических нарушений, нарушений полового развития, а их характеристики могут использоваться в практическом здравоохранении с целью скрининга и персонализации оказания медицинской помощи. Результаты исследования послужили основой алгоритма программы для ЭВМ, которая оценивает необходимость расширения гормонального обследования пациентов на основе расчета отношения шансов наличия нарушений полового развития. Заложенная в алгоритм программы модель позволяет осуществлять расчеты на основании возраста, массы тела и роста мальчиков-подростков.

Установлены факторы, обусловливающие фенотипическую гетерогенность ожирения у мальчиков-подростков, и выявлены их взаимосвязи. Подтверждена связующая роль системы KNDy в формировании выявленных фенотипов и гетерогенности клинических проявлений ожирения за счет способности интегрировать сигналы об энергетических запасах и преобразовывать их в программы пубертатного развития и модели поведения.

## ВЫВОДЫ

1. Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу с точки зрения клинической картины заболевания. Выделены клинические фенотипы по склонности к развитию отдельных вариантов осложнений ожирения. 58,5% пациентов имеют относительно неблагоприятный метаболический фенотип, наиболее значимым предиктором которого является индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), что существенно повышает риск связанной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени. Поздние стадии полового созревания и более высокий уровень тестостерона являются независимыми факторами риска развития артериальной гипертензии.

2. Выделены фенотипы в зависимости от профиля гормонов гонадной оси мальчиков-подростков с ожирением. Нарастание индекса массы тела повышает риск формирования неблагоприятных гормональных паттернов, сопровождающихся снижением уровня тестостерона и прогрессирующим снижением центральной стимуляции его выработки, крайним проявлением которой является снижение уровней кисспептинов, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Этот риск выше у подростков младшего возраста, что указывает на особую уязвимость эндокринной системы на ранних этапах пубертата. Нейропептиды динорфин и нейрокинин В играют модифицирующую роль в поведении подростков; снижение уровня динорфина является значимым предиктором неконтролируемого (дисингибированного) поведения.

3. Мальчики-подростки с ожирением представляют собой гетерогенную группу, подразделяясь на фенотипы по сочетанию нарушений пищевого поведения, эмоционально-поведенческих характеристик и качества сна. Принадлежность к неблагоприятным фенотипам является значимым предиктором нарастания индекса массы тела. Ведущими проявлениями нарушений сна у подростков являются трудности с укладыванием спать и трудности

пробуждения. Более высокие значения индекса массы тела не сопряжены с изменениями паттерна нарушений сна, определяется лишь большая выраженность этих нарушений.

4. Предложен алгоритм диагностики и индивидуализированного лечения ожирения у мальчиков-подростков, основанный на учете сочетания фенотипов. Для оптимизации помощи требуется расширенное метаболическое обследование и мониторинг артериального давления на поздних стадиях полового созревания, скрининг риска гормональных нарушений, нарушений сна, пищевого поведения и психоэмоциональной сферы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Рекомендации по диагностике:**

*Комплексная оценка:* клиническая практика должна включать комплексную оценку, выходящую за рамки простого измерения индекса массы тела. В рутинную практику следует включить обязательный скрининг с использованием валидизированных опросников для своевременного выявления нарушений пищевого поведения, сна и проблем в психоэмоциональной сфере, которые могут требовать отдельной коррекции.

*Расширенная метаболическая панель:* всем пациентам с ожирением необходимо проводить оценку липидного профиля, уровня глюкозы, инсулина и рассчитывать индекс HOMA-IR. Это позволит на раннем этапе идентифицировать пациентов с относительно неблагоприятным метаболическим фенотипом, которые нуждаются в более интенсивном наблюдении и лечении.

*Оценка риска артериальной гипертензии:* необходимо обеспечить тщательный мониторинг артериального давления у всех мальчиков-подростков с ожирением, уделяя особое внимание пациентам, находящимся на поздних стадиях полового созревания по шкале Таннера, так как они входят в группу максимального риска.

*Оценка риска нарушения выработки гормонов гонадной оси:* всем мальчикам-подросткам с ожирением необходимо проводить оценку риска нарушений выработки гормонов гонадной оси, исходя из значений z-показателей индекса массы тела, с возможным расширением гормонального обследования. С указанной целью целесообразно использование разработанного калькулятора риска отклонений в половом развитии. При выявлении высокого риска требуется активная коррекция массы тела для восстановления фертильного потенциала.

**Рекомендации по лечению:**

*Фенотип-ориентированная терапия*: терапевтические стратегии должны быть строго индивидуализированы и основаны на доминирующем фенотипе в рамках установленного профиля пациента. Например:

*Пациентам* с преобладанием эмоционального/экстернального пищевого поведения: Обязательное назначение консультаций клинического психолога или психотерапевта, обучение методам эмоциональной регуляции и техникам осознанного питания. Понимание того, что неконтролируемое пищевое поведение у таких подростков может в ряде случае быть следствием нарушений центральной регуляции, и терапия в подобных ситуациях должна быть направлена на стабилизацию нейромедиаторного фона и гигиену сна.

*Пациентам* с относительно метаболически неблагоприятным фенотипом: Дополнительная разработка подходов к диетотерапии, направленной на коррекцию дислипидемии и инсулинорезистентности, в сочетании с программой повышения физической активности.

*Пациентам* с высоким риском артериальной гипертензии (поздний пубертат, высокий уровень тестостерона): Раннее начало профилактических мероприятий (ограничение соли, аэробные нагрузки) и, при необходимости, своевременное назначение медикаментозных вмешательств.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Рекомендации для будущих исследований: необходимо проведение проспективных лонгитюдных исследований для изучения динамики перехода пациентов между различными фенотипами (например, от относительно благоприятного метаболического профиля к

относительно неблагоприятному) и определения долгосрочных клинических исходов, ассоциированных с каждым фенотипом. Это позволит уточнить прогностическую ценность предложенных классификаций.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025660535 Российская Федерация. Калькулятор риска отклонений в половом развитии мальчиков пубертатного возраста для обоснования расширения гормонального обследования : заявл. 15.04.2025 : опубл. 24.04.2025 / И. Л. Никитина, Н. И. Вторникова, И. А. Кельмансон ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN MJMDIH.**

**2. Кельмансон, И. А. Риск формирования артериальной гипертензии у мальчиков-подростков с ожирением в зависимости от стадии полового созревания / И. А. Кельмансон, Н. И. Вторникова, И. Л. Никитина // Артериальная гипертензия. – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 251-264. – DOI 10.18705/1607-419X-2025-2520. – EDN LFAIUL.**

**3. Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением / И. Л. Никитина, И. А. Кельмансон, Н. И. Вторникова, Е. Ю. Васильева // Лечащий врач. – 2025. – Т. 28, № 4. – С. 59-69. – DOI 10.51793/OS.2025.28.4.009. – EDN YJHGSE.**

**4. Показатели качества сна, пищевого поведения, эмоциональных и поведенческих характеристик у мальчиков-подростков с ожирением / Н. И. Вторникова, И. Л. Никитина, И. А. Леонова, И. А. Кельмансон // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19, № 11. – С. 80-92. – DOI 10.21518/ms2025-206. – EDN EHBIRE.**

**5. Никитина, И. Л. Клинические фенотипы осложнений ожирения у мальчиков-подростков / И. Л. Никитина, Н. И. Вторникова, И. А. Кельмансон // Трансляционная медицина. – 2025. – Т. 12, № 4. – С. 397-414. – DOI 10.18705/2311-4495-2025-12-4-397-414. – EDN KQZOJG.**

**6. Кельмансон, И. А. Модифицирующее влияние динорфинов и нейрокининов на поведение мальчиков-подростков с ожирением / И. А. Кельмансон, И. Л. Никитина, Н. И. Вторникова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2025. – № 3. – С. 290-297. – DOI 10.26442/26586630.2025.3.203390. – EDN XTHWNR.**

**7. Nikitina, I. L. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: A cluster analysis / I. L. Nikitina, N. I. Vtornikova, I. A. Kelmanson // European Journal of Pediatrics. – 2024. – DOI 10.1007/s00431-023-05406-1. – EDN GESYNA.**

**8. Вторникова, Н. И. Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения / Н. И. Вторникова, И. Л. Никитина, И. А. Кельмансон // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 6(226). – С. 20-30. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30. – EDN QZCZIC.**

9. Вторникова, Н. И. Клиническая гетерогенность качества сна, пищевого поведения и эмоций у подростков с ожирением / Н. И. Вторникова, И. Л. Никитина, И. А. Кельмансон // Инновационные технологии в эндокринологии (ИТЭ 2024) : Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 21–24 мая 2024 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Типография "Печатных Дел Мастер", 2024. – С. 169. – DOI 10.14341/Cong21-24.05.24-169. – EDN NMXPEJ.

10. Вторникова, Н. И. Гетерогенность метаболических параметров у мальчиков-подростков с ожирением - кластерный анализ / Н. И. Вторникова // Воронцовские чтения. Санкт-Петербург - 2025 : Сборник материалов XVIII Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 14–15 марта 2025 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации "Союз педиатров России", 2025. – С. 24-28. – EDN XUZJMG.

11. Никитина, И. Л. Предикция полового развития у мальчиков-подростков с ожирением / И. Л. Никитина, Н. И. Вторникова, И. А. Кельмансон // Сахарный диабет - неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия : Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием, посвященный 100-летию со дня образования Российской ассоциации эндокринологов, эндокринологической службы РФ и 100-летию со дня образования Эндокринологического научного центра, Москва, 27–30 мая 2025 года. – Москва: ООО "Типография "Печатных Дел Мастер", 2025. – С. 259. – DOI 10.14341/Cong27-30.05.25-259. – EDN FLSTWA.

12. Вторникова, Н. И. Стадия полового созревания как модифицирующий фактор риска артериальной гипертензии у мальчиков-подростков с ожирением / Н. И. Вторникова // Современная Педиатрия. Санкт-Петербург - белые ночи - 2025 : Сборник материалов X Юбилейного Всероссийского форума с международным участием, Санкт-Петербург, 20 июня 2025 года – 21 2026 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации "Союз педиатров России", 2025. – С. 32-37. – EDN JCHFMD.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДЛ – дислипидемия
ДН – динорфин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КП – кисспептин
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
МЗО – метаболически здоровое ожирение
МПО – мальчики-подростки с ожирением
МАСЛД – связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени
НКВ – нейрокинин В
ТС – тестостерон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – ультразвуковое исследование сердца (эхокардиография)
ASWS – Adolescent Sleep-Wake Scale
BMI – Body Mass Index, ИМТ (индекс массы тела).
DEBQ – The Dutch Eating Behavior Questionnaire
Dyn – Dynorphin динорфин
KNDy – kisspeptin/neurokinin B/dynorphin
NKB – Neurokinin B нейрокинин В
YSR – Youth Self Report
zИМТ – z-показатель индекса массы тела