

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖИРЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ

Никитина И. Л., Вторникова Н. И., Кельмансон И. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кельмансон Игорь Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 14.07.2025
и принята к печати 16.09.2025

Резюме

Введение. Ожирение у подростков является широко распространенным и клинически гетерогенным заболеванием. **Цель исследования.** Изучение клинического разнообразия проявлений наиболее значимых осложнений ожирения у мальчиков-подростков. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 104 подростка 14–17 лет с ожирением (код МКБ-10 E66.0). Проводилось комплексное обследование, включавшее оценку анамнеза, антропометрию, гормональный профиль (ЛГ, ФСГ, тестостерон, киспептин и др.), биохимические показатели крови (липиды, глюкоза), УЗИ сердца и брюшной полости, измерение артериального давления. Для анализа данных использовались методы описательной статистики и модель Раша. **Результаты.** Определены 3 клинических фенотипа лиц с гетерогенными склонностями к развитию осложнений. Пациенты первого фенотипа имели максимальную вероятность формирования нарушений метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистых осложнений. Для представителей второго была характерна в субмаксимальной степени инсулинорезистентность и в меньшей — дислипидемия, вероятность артериальной гипертензии была минимальной. Для третьего был характерен максимальный риск развития дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени, а риск нарушений метаболизма глюкозы был минимальным. Самый высокий потенциал формирования всех осложнений отмечался у представителей первого клинического фенотипа, заметно превышая показатели второго и третьего. Выявлена ассоциация высокой склонности к артериальной гипертензии с более высокими оценками полового развития по шкале Таннера. **Выводы.** Мальчики-подростки с ожирением имеют различную склонность к формированию отдельных вариантов осложнений. Артериальная гипертензия имеет тенденции к ассоциации с инсулинорезистентностью, дислипидемия — с неалкогольной жировой болезнью печени. Уровень тестостерона и стадия полового развития имеют прогностическое значение в отношении развития клинического фенотипа, характеризующегося повышенной склонностью к формированию артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность, коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, подростки

Для цитирования: Никитина И.Л., Вторникова Н.И., Кельмансон И.А. Клинические фенотипы осложнений ожирения у мальчиков-подростков. Трансляционная медицина. 2025;12(4):397-414. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-397-414. EDN: KQZOJG

////////////////////////////////////

CLINICAL PHENOTYPES OF OBESITY COMORBIDITY IN ADOLESCENT BOYS

Irina L. Nikitina, Natalia I. Vtornikova, Igor A. Kelmanson

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Igor A. Kelmanson,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Received July 14, 2025; accepted September
16, 2025

////////////////////////////////////

Abstract

Introduction. Obesity in adolescents is a highly prevalent and clinically heterogeneous disorder. **Objective.** To study the clinical diversity of the most significant obesity-related complications in adolescent boys. **Materials and Methods.** The study included 104 adolescents aged 14–17 years with obesity (ICD-10 code E66.0). A comprehensive examination was conducted, which included assessment of medical history, anthropometry, hormonal profile (LH, FSH, testosterone, kisspeptin, etc.), blood biochemical parameters (lipids, glucose), echocardiography and abdominal ultrasound, and blood pressure measurement. Data analysis was performed using descriptive statistics and Rasch mixture modeling. **Results.** Three distinct clinical phenotypes with heterogeneous propensities for developing complications were identified. Patients in the first phenotype had the highest likelihood of developing disorders of glucose metabolism and cardiovascular complications. The second phenotype was characterized by a prominent degree of insulin resistance and, to a lesser extent, dyslipidemia, while the probability of arterial hypertension was minimal. The third phenotype was defined by the highest risk of dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease, with a minimal risk of glucose metabolism disorders. The overall potential for developing the full spectrum of complications was highest in the first clinical phenotype, significantly exceeding the levels observed in the second and third. A strong association was found between a high propensity for arterial hypertension and more advanced stages of pubertal development according to the Tanner scale. **Conclusions.** Adolescent boys with obesity exhibit varying predispositions to specific types of complications. Arterial hypertension shows a tendency to associate with insulin resistance, while dyslipidemia is linked to non-alcoholic fatty liver disease. Testosterone levels and pubertal stage have prognostic value for identifying the clinical phenotype characterized by an increased susceptibility to arterial hypertension.

Key words: adolescents, comorbidity, dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease, obesity

For citation: Nikitina IL, Vtornikova NI, Kelmanson IA. Clinical phenotypes of obesity comorbidity in adolescent boys. Translational Medicine. 2025;12(4):397-414. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-397-414. EDN: KQZOJG

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ЛГ — лютеинизирующий гормон, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ТС — тестостерон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, MRM — Mixture Rasch Model (смешанная модель Раша).

Введение

Ожирение у детей и подростков остается актуальной проблемой современного здравоохранения [1]. Заболеваемость детским ожирением растет, несмотря на мероприятия по его лечению и профилактике [2, 3]. Свою роль в этом играют распространенные гиподинамия и гипокинезия, употребление высококалорийной пищи, в том числе с высоким содержанием кулинарных жиров [4]. Считается, что дети и подростки более склонны к развитию ожирения, так как механизмы регуляции аппетита у них менее устойчивы к дезадаптирующим условиям окружающей среды [5]. Общепринятым подходом к определению ожирения в детском и подростковом возрасте является индекс массы тела (ИМТ) как приемлемый косвенный показатель, отражающий количество жировой ткани в организме. Значение ИМТ, превышающее более чем на 2 стандартных отклонения значение медианы, предусмотренное референтными величинами ВОЗ, рассматривается как порог диагностики ожирения у детей 5–19 лет [6].

Ожирение выступает в роли фактора риска развития ряда осложнений. В частности, для ожирения характерны нарушения углеводного обмена, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения темпов полового развития, синдром гиперандрогении, синдром апноэ-гиппноэ, нарушения опорно-двигательной системы и желчнокаменная болезнь [7–11].

К числу механизмов, способствующих возникновению осложнений ожирения и обуславливающих связь отдельных вариантов осложнений, относят дисфункцию жировой ткани, которая приводит к хроническому воспалению, резистентности к инсулину и накоплению жира в таких органах, как печень и сердце, что вызывает метаболические и органоспецифические осложнения [9–11].

Большого практического интереса заслуживает риск формирования тех или иных осложнений у отдельных пациентов с ожирением. На сегодняшний день сложилось понимание того, что даже при наиболее распространенном варианте ожирения, который по формальным признакам укладывается в диагноз «экзогенно-конституциональное» («простая форма ожирения», «ожирение, обусловленное избыточным поступлением

энергетических ресурсов»), наблюдается значимая гетерогенность клинических проявлений заболевания, в том числе у пациентов подростковой группы. Гетерогенность охватывает целый ряд аспектов: пищевое поведение, эмоциональную и поведенческую сферы, качество сна, темпы полового развития и многие другие [12]. Фактически большинство клинических и лабораторных показателей потенциально являются факторами гетерогенности ожирения, и, как следствие, диагностированные осложнения ожирения также могут быть весьма вариативны у отдельных пациентов. Ряд исследований, проведенных среди взрослых пациентов с ожирением, предполагал поиск отдельных групп, характеризующихся сходными рисками формирования осложнений и их сочетаний, связанных с изменением поведения, психосоциальными факторами, кардиоваскулярными и метаболическими нарушениями. При этом были описаны такие классы пациентов с ожирением, как лица с низким риском формирования осложнений, с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, метаболических нарушений, нарушений сна и психического здоровья, кардиометаболических нарушений, а также комплексных осложнений [13–16]. Сочетание таких осложнений ожирения, как развитие кардиоваскулярной патологии, прежде всего артериальной гипертензии, а также дислипидемии и сахарного диабета 2 типа, приводит к более тяжелому течению основного заболевания.

Применительно к подростковому возрасту наличие отдельных классов пациентов с теми или иными вариантами осложнений ожирения изучено недостаточно. Имеющиеся данные касаются, прежде всего, наличия отдельных классов пациентов с той или иной степенью выраженности нарушений метаболизма углеводов [17]. В то же время сведения о наличии подобных классов имеют большое практическое значение с точки зрения индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Целью настоящего исследования стало изучение клинического разнообразия проявлений наиболее значимых осложнений ожирения у мальчиков-подростков с описанием отдельных клинических фенотипов пациентов, характеризующихся повышенной вероятностью формирования определенных осложнений данного заболевания.

Пациенты и методы

В исследование были включены 104 мальчика-подростка в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, «ожирение, обусловленное

избыточным поступлением энергетических ресурсов»), прошедшие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период 2021–2024 гг. Все подростки проживали в городских условиях. Дети не имели признаков острых заболеваний или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и Национальным рекомендациям Российской Федерации: индекс массы тела — более 2 стандартных отклонений выше медианы для данного пола и возраста. Критериями исключения из исследования были наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические, наличие установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения (МКБ-10 коды: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8).

Изучался наследственный анамнез, анамнез жизни, включая важнейшие перинатальные характеристики, на основе беседы с подростками, родителями, а также анализа доступной медицинской документации. Клиническое обследование выполнялось в соответствии со стандартными протоколами. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела по формуле [масса (кг)/рост (м²)]. Интерпретация значений ИМТ осуществлялась на основе референтных таблиц ВОЗ (2007 г.) с оценкой Z-score. Показатели полового развития определялись по принятой методике [18].

Лабораторное обследование проводилось в клинико-диагностических лабораториях ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Определялись уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона (ТС). Исследование концентрации кинсептина, динорфина и нейрокина в плазме крови проводилось наборами реактивов ELISA Kit For Kisspeptin 1 (KISS1), For Big Dynorphin (Dyn) и for Neurokinin B (NKB) соответственно (Cloud-Clone Corp.) [19]. Биохимический анализ крови включал изучение липидограммы (с определением общего холестерина, уровней липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеридов). Уровень глюкозы плазмы натощак оценивали глюкоксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbott Architect 8000, США. Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов ELECSYS Insulin для анализатора Roche Diagnostics Cobas e411, ROCHE, Германия. Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR-Homeostasis

Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле:

$$(\text{нт-Инс (мкМЕ/мл)} \times \text{нт-Глк (ммоль/л)})/22.5,$$

где нт-Инс — инсулин натощак, нт-Глк — глюкоза натощак.

Проводилось инструментальное обследование, в том числе определение показателей артериального давления, ультразвуковое исследование сердца и органов брюшной полости.

Наличие отдельных вариантов осложнений ожирения основывалось на принятых критериях [7].

Статистический анализ включал в себя традиционные методы описательной и аналитической статистики. Кроме того, с целью выявления латентных классов пациентов, характеризующихся различной склонностью к формированию отдельных осложнений ожирения, использовалось смешанное моделирование Раша (Mixture Rasch Model — MRM).

Методика моделирования Раша в классическом виде исходит из того, что вероятность достижения того или иного результата зависит от индивидуальной способности (склонности) индивида достичь соответствующего результата (ϑ) и сложности реализации этого результата (δ). Смешанная модель Раша, кроме того, предполагает, что имеются отдельные латентные классы (в контексте исследования: клинические фенотипы), или группы индивидов, с разными способностями, для которых трудности отдельных задач и их способности выполнить отдельные задачи неодинаковы. При использовании модели Раша как способности индивидов, так и сложности задач выражаются в одинаковых единицах измерения: логитах (логарифмах шансов), что позволяет непосредственно сопоставлять эти параметры. Причем средняя способность индивида и средняя сложность задачи оцениваются значением логита, равным нулю, способности и сложности выше среднего — положительными значениями, ниже среднего — отрицательными.

В контексте настоящего исследования показатель «способности» индивида призван отражать его большую или меньшую склонность к формированию осложнений ожирения, а «трудность задачи» — большую или меньшую вероятность возникновения того или иного осложнения (более «легкая» задача означает, что данное осложнение возникает у пациента с большей вероятностью).

Приемлемость анализируемых данных для модели Раша оценивается на основе показателей соответствия (fit-statistics: in-fit, out-fit), которые демонстрируют, насколько отдельные рассматриваемые показатели (в данном случае — наличие того или

иного осложнения) поддерживают неразрывность шкалы модели. При этом оптимальным считается значение, равное 1, а приемлемыми — значения в диапазоне от 0,5 до 1,5 [20]. Значения, существенно превышающие величину, равную 1, свидетельствуют о том, что конкретный признак плохо вписывается в модель (misfit) и плохо прогнозируется. Напротив, значения, близкие к нулю, свидетельствуют об избыточной предсказуемости признака (overfit) [21]. Использование MRM было направлено на выявление отдельных латентных классов подростков с ожирением, характеризующихся различной склонностью к формированию осложнений в целом и к формированию отдельных конкретных вариантов осложнений. Оптимальное число латентных классов основывалось на изучении информационных критериев: AIC (Akaike information criterion), BIC (Bayes information criterion), причем оптимальному числу латентных классов соответствуют минимальные значения указанных критериев [23].

Был осуществлен последующий (post-hoc) анализ, направленный на выявление различий между подростками, отнесенными к отдельным латентным классам (клиническим фенотипам), по важнейшим клиническим показателям.

Оценка статистической значимости различий распределения обследованных детей по качественным признакам основывалась на критерии χ^2 , а выраженность эффекта, связанного с такими различиями, оценивалась на основе критерия V Крамера (Cramer's V), при этом значениям критерия $\leq 0,2$ соответствовала малая выраженность эффекта, значениям выше 0,2 и до 0,6 включительно — средняя выраженность эффекта, а значениям свыше 0,6 — высокая выраженность эффекта [22]. Оценка значимости различий по количественным признакам основывалась на критерии Краскела-Уоллиса, а выраженность эффекта, связанного с такими различиями, оценивалась на основе критерия ϵ^2 , причем значению менее 0,06

Таблица 1. Важнейшие характеристики обследованных подростков

Table 1. The most important characteristics of the examined adolescents

Параметр	Пациенты (n=104)
Возраст, лет	
среднее (С.О.)	15,3 (1,4)
диапазон	13,0–17,9
ИМТ, кг/м²	
среднее (С.О.)	35,5 (6,7)
диапазон	24,5–64,3
z-скор ИМТ*	
среднее (С.О.)	3,2 (0,9)
диапазон	1,9–6,1
Степень ожирения	
1	24 (23.1 %)
2	22 (21.2 %)
3	30 (28.8 %)
Морбидное	28 (26.9 %)

Примечание: *на основе нормативов ВОЗ 2007 г.;
С.О. — среднеквадратическое отклонение.

Note: *based on the WHO standards of 2007;
S.D. — standard deviation.

соответствует малая выраженность эффекта, значениям от 0,06 до 0,14 — средняя, а значениям свыше 0,14 — высокая выраженность эффекта [22].

Прогностическая роль уровня тестостерона в плазме крови у обследованных подростков в отношении принадлежности к тому или иному выявленному клиническому фенотипу была изучена с помощью полиномиального логистического регрессионного анализа. Выраженность эффекта оценивалась по величине коэффициента детерминации (R^2), причем значения, равные 0,02, 0,13 и 0,26, соотносились с малой, средней и высокой выраженностью эффекта соответственно [22].

Анализ проводился с использованием прикладной статистической программы JAMOVI 2.3.28 [23]. Уровень статистической значимости был установлен при значении $p < 0,05$.

Исследование было одобрено этическим комитетом. У пациентов или их представителей было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В исследовании участвовали 104 мальчика-подростка, их средний возраст составил $15,3 \pm 1,4$ года (среднее \pm среднее квадратическое отклонение). Значение z-скор ИМТ составило $3,2 \pm 0,9$ при диапазоне 1,9–6,1 и при диапазоне ИМТ 24,5–64,3. Важнейшие характеристики обследованных подростков представлены в таблице 1.

На рисунке 1 представлена частота выявленных осложнений и их сочетаний у обследованных подростков. Наиболее распространены в исследуемой выборке были инсулинорезистентность (90 случаев из 104), дислипидемия (68 случаев из 104 наблюдений), НЖБП (51 случай из 104 наблюдений), артериальная гипертензия (38 случаев из 104 наблюдений). Иные варианты осложнений встречались лишь у отдельных обследованных пациентов. Часто определялось сочетание инсулинорезистентности, дислипидемии и НЖБП (у 25 пациентов), инсулинорезистентности и дислипидемии (у 18 пациентов). Примечательно, что в целом диагностированные

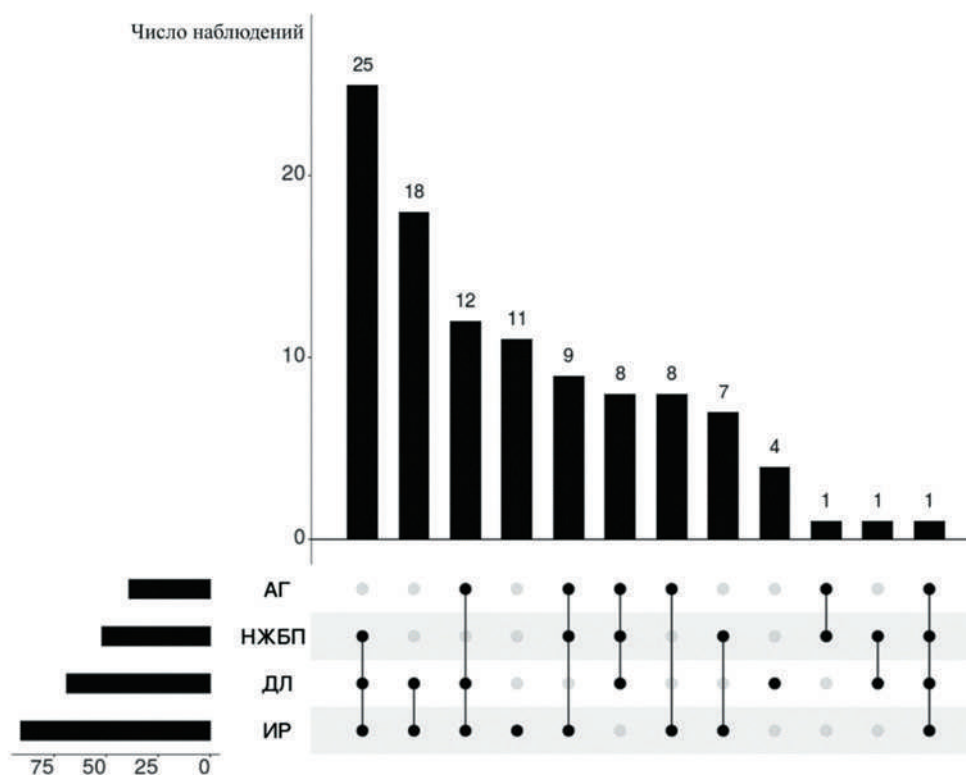


Рис. 1. Частота выявленных осложнений и их сочетаний у подростков с ожирением

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ДЛ — дислипидемия, ИР — инсулинорезистентность.

Figure 1. The frequency of identified complications and their combinations in obese adolescents

Note: AH — arterial hypertension, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease, DL — dyslipidemia, IR — insulin resistance.

патологии встречались в различных сочетаниях, и наличие того или иного конкретного осложнения не предполагало обязательного наличия другого. Подобная ситуация соответствовала так называемой локальной независимости признаков, являющейся условием для использования модели Раша, и данное обстоятельство позволило применить указанную модель для последующего анализа.

Четырьмя осложнениями, на которых было сосредоточено внимание в ходе поиска латентных классов, стали артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени.

Предложенное различное число потенциальных клинических фенотипов (латентных классов наблюдений), от 1 до 4, выявило, что минимальные значения ВИС и АИС достигались при числе классов, равном 3. Таким образом, модель была сформирована, исходя из наличия 3 латентных классов подростков с ожирением, характеризующихся различной склонностью к формированию рассматриваемых ведущих осложнений. В первый класс вошли 29 пациентов, что составило 27,9 % обследованных, во второй — 61 (58,7 %), а в третий — 14 (13,5 %).

Показатели приемлемости модели (fit statistics) приведены в таблице 2. В некоторых случаях можно было отметить избыточную предсказуемость реализации тех или иных осложнений в пределах отдельных клинических фенотипов (значения статистики менее 0,5), однако в контексте задач исследования, направленных на выявление наиболее характерных осложнений в отдельных клинических фенотипах, указанное обстоятельство не было критичным.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлены показатели, отражающие «трудность» формирования отдельных осложнений в пределах выявленных клинических фенотипов.

В первом клиническом фенотипе самыми легкими для реализации были такие осложнения, как инсулинорезистентность и артериальная гипертензия. С максимальной трудностью в данном классе возникали такие осложнения, как дислипидемия и НЖБП. Представителей данного класса можно было охарактеризовать как имеющих повышенную вероятность формирования нарушений метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистых осложнений.

Для представителей второго клинического фенотипа формирование инсулинорезистентности также было самым легко реализуемым осложнением, однако развитие артериальной гипертензии было наиболее трудно реализуемым. Формирование дислипидемии и НЖБП было «задачей» приблизительно средней сложности (значения логитов близки к 0). Представителей этого класса можно было охарактеризовать как имеющих повышенную склонность к формированию метаболических осложнений.

Для третьего клинического фенотипа наибольшей трудностью характеризовалась реализация такого осложнения, как инсулинорезистентность, в то время как дислипидемия формировалась у них легче всего, довольно легко возникала НЖБП, а развитие АГ было «задачей» средней сложности. В целом представителей данного класса можно было охарактеризовать как имеющих повышенный риск развития дислипидемий.

Таблица 2. Среднеквадратические статистики соответствия модели (MNSQ)

Table 2. Standard deviation statistics of model compliance (MNSQ)

Осложнение	Показатели <i>infit</i>			Показатели <i>outfit</i>		
	Клинический фенотип			Клинический фенотип		
	1	2	3	1	2	3
АГ	0,388	0,518	0,462	0,318	0,328	0,293
ИР	0,376	0,513	0,280	0,409	0,267	0,369
ДЛ	0,925	0,858	1,371	0,791	0,697	1,221
НЖБП	0,966	0,756	0,382	0,790	0,626	0,299

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: AH — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

Таблица 3. Логиты полученной модели Раша, отражающие «трудность» формирования осложнений

Table 3. Logits of the obtained Rasch model reflecting the «difficulty» of the formation of complications

Осложнение	Клинический фенотип		
	1	2	3
АГ	-1,80	4,102	-0,209
ИР	-4,07	-3,898	4,246
ДЛ	2,79	-0,906	-3,071
НЖБП	3,09	0,701	-0,966

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Более высокие показатели свидетельствуют о большей «трудности» формирования того или иного осложнения.

Note: AH – arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

Higher rates indicate a greater «difficulty» in the formation of a particular complication.

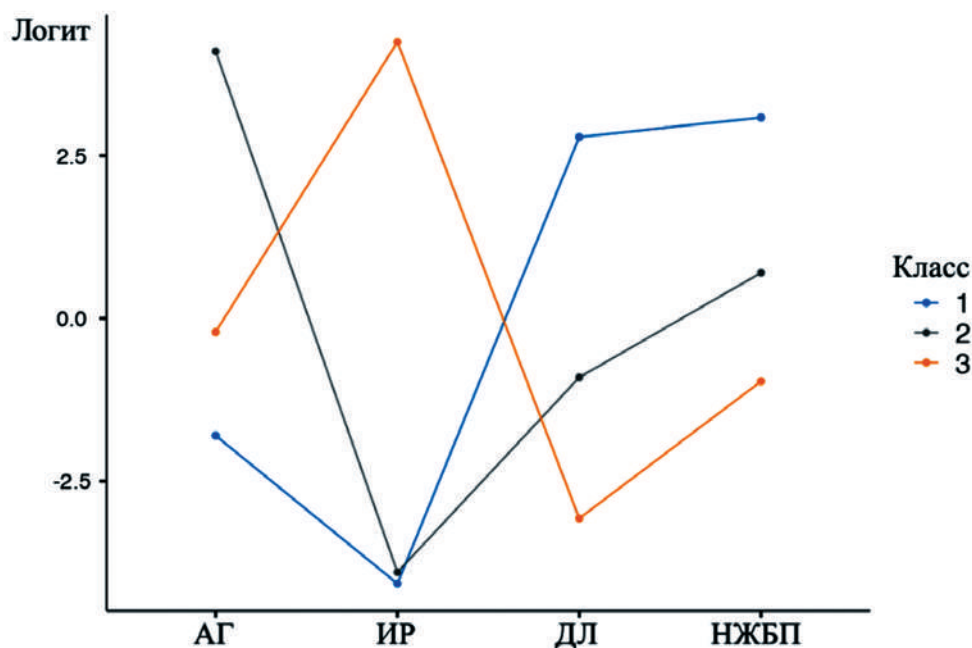


Рис. 2. Графическое представление логитов, отражающих «трудность» формирования отдельных осложнений для каждого из клинических фенотипов

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Figure 2. Graphical representation of logits reflecting the «difficulty» of forming individual complications for each of the clinical phenotypes

Note: AH — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

Таблица 4. Частота диагностированных осложнений у подростков различных клинических фенотипов

Table 4. The frequency of diagnosed complications in adolescents of various clinical phenotypes

Осложнение	1	2	3	Статистика
	(n=29)	(n=61)	(n=14)	
ИР: да	1,0 29/29	1,0 61/61	0,0 0/14	$\chi^2=104,00, p<0,01$
ДЛ: да	0,4 12/29	0,7 43/61	0,9 13/14	$\chi^2=12,76, p<0,01$
АГ: да	1,0 29/29	0,0 0/61	0,6 9/14	$\chi^2=90,14, p<0,01$
НЖБП: да	0,3 9/29	0,5 32/61	0,7 10/14	$\chi^2=6,86, p=0,03$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИР — инсулинорезистентность, ДЛ — дислипидемия, НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: АН — arterial hypertension, IR — insulin resistance, DL — dyslipidemia, NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease.

Изучение склонности самих подростков в пределах отдельных клинических фенотипов к формированию осложнений выявило, что самый высокий потенциал формирования осложнений отмечался у представителей первого (среднее значение $\vartheta=1,77$), что заметно превышало средние показатели ϑ во втором и третьем (1,05 и 1,01 соответственно).

Проведен последующий (post hoc) анализ, направленный на изучение возможных различий между подростками, вошедшими в сформированные клинические фенотипы. Прежде всего, исследовано распределение частоты осложнений в отдельных клинических фенотипах (табл. 4). Ожидается по этим показателям определялись статистически значимые различия. Так, у всех подростков первого и второго клинических фенотипов выявлялась инсулинорезистентность, в отличие от представителей третьего клинического фенотипа; артериальная гипертензия определялась у всех подростков первого клинического фенотипа, у 9 из 14 представителей третьего клинического фенотипа и не выявлялась ни в одном случае второго клинического фенотипа; дислипидемия была диагностирована у 13 из 14 носителей третьего клинического фенотипа, у 43 из 61 подростка второго клинического фенотипа и лишь у 12 из 29 представителей первого клинического фенотипа; НЖБП отмечалась у 10 из 14 подростков третьего клинического фенотипа, у 32 из 61 носителя второго клинического фенотипа и у 9 из 29 представителей первого клинического фенотипа.

В таблице 5 сопоставлены важнейшие клинические и лабораторные показатели подростков трех клинических фенотипов.

Установлено статистически значимое различие между клиническими фенотипами в возрасте подростков на момент обследования. Самые низкие показатели отмечались у подростков из второго клинического фенотипа, и при попарном сопоставлении выявлены статистически значимые различия по возрасту между носителями второго и первого клинических фенотипов (тест Данна: $p<0,001$) и подростками второго и третьего клинических фенотипов (тест Данна: $p=0,008$). Кроме того, выявлялись статистически значимые различия между клиническими фенотипами по уровню тестостерона в плазме крови у обследованных, и самые низкие значения были зафиксированы у представителей второго клинического фенотипа. Отсутствовали статистически значимые различия между подростками отдельных клинических фенотипов по уровню иных изученных гормонов и гормоноподобных веществ. Также отсутствовали статистически значимые различия между клиническими фенотипами по таким показателям, как масса тела на момент обследования, ИМТ, z-скор ИМТ, степень ожирения, возраст, когда у ребенка были зафиксированы патологические прибавки массы тела, и длительность заболевания. Подростки трех клинических фенотипов значимо не различались по важнейшим изученным перинатальным факторам, в частности, массе при рождении,

срокам родов, пондеральному индексу, числу предшествующих беременностей и родов у матери, а также характеру вскармливания на момент рождения и продолжительности естественного вскармливания. Также во всех трех группах не обнаружено существенных различий по наличию или отсутствию таких неблагоприятных факторов семейного анамнеза, как диагностированные ожирение и сахарный диабет у родителей.

Исходя из полученных результатов можно было предположить, что имеющиеся различия в возрасте детей трех клинических фенотипов

находят свою реализацию не в общей продолжительности заболевания, а в иных факторах, связанных с возрастом подростка, и таким фактором может выступать стадия полового созревания. На рисунке 3 представлено распределение стадий полового созревания, оцененных по шкале Таннера, у подростков трех клинических фенотипов, давших точные сведения о стадии полового созревания, которое статистически значимо различалось ($p < 0,001$), и выраженность эффекта этих различий была высокой ($V_{\text{Cramer}} = 0,28$). Среди подростков, отнесенных к первому клиническому фенотипу,

Таблица 5. Сопоставление важнейших клинических и лабораторных показателей у подростков 3 клинических фенотипов

Table 5. Comparison of the most important clinical and laboratory parameters in adolescents from 3 clinical phenotypes

	1 (n=29)	2 (n=61)	3 (n=14)	Статистика
Возраст, лет	15,4 16,1 16,9	14,0 14,7 16,0	15,2 16,2 17,2	$F_{2,101} = 9,97, P < 0,01^1$
ТС, нмоль/л	7,2 11,2 14,2	2,4 7,8 10,5	9,0 10,5 13,7	$F_{2,51} = 4,08, P = 0,02^1$
ЛГ, мМЕ/мл	3,1 3,8 7,0	2,5 3,3 4,7	3,5 4,6 6,2	$F_{2,48} = 2,01, P = 0,15^1$
ФСГ, мМЕ/мл	1,9 2,7 3,9	1,8 2,3 3,6	1,9 2,6 4,5	$F_{2,47} = 0,31, P = 0,73^1$
КП, пг/мл	837,5 1047,8 1427,6	960,4 1278,7 1428,6	1178,2 1330,1 1395,5	$F_{2,34} = 0,30, P = 0,74^1$
НКб, пг/мл	23,2 26,4 29,3	26,6 28,2 37,0	23,1 25,5 28,8	$F_{2,34} = 2,31, P = 0,11^1$
ДН, пг/мл	38,4 51,2 72,9	23,3 42,6 52,5	16,4 25,3 37,9	$F_{2,34} = 1,67, P = 0,20^1$
Рост при обследовании, см	175,0 178,0 184,0	169,0 177,0 180,2	172,2 175,5 177,5	$F_{2,101} = 2,56, P = 0,08^1$
Масса тела при обследовании, кг	96,4 116,0 135,0	91,5 102,0 115,1	94,2 112,5 134,0	$F_{2,101} = 2,20, P = 0,12^1$
ИМТ, кг/м ²	31,6 35,4 41,0	30,9 33,5 36,5	30,8 36,4 40,9	$F_{2,101} = 1,01, P = 0,37^1$
z-скор ИМТ	2,5 3,1 4,0	2,6 3,0 3,6	2,6 3,2 3,9	$F_{2,101} = 0,13, P = 0,88^1$
Степень ожирения				$\chi^2_6 = 5,08, P = 0,53^2$
1	0,3 8/29	0,2 13/61	0,2 3/14	
2	0,2 6/29	0,3 19/61	0,2 3/14	
3	0,2 6/29	0,3 20/61	0,4 5/14	
Морбидное	0,3 9/29	0,1 9/61	0,2 3/14	
Возраст начала ожирения, лет	2,0 7,0 10,0	3,0 6,5 10,0	4,7 8,2 10,0	$F_{2,75} = 0,11, P = 0,90^1$
Стаж ожирения, лет	5,2 9,4 14,3	4,8 8,4 11,1	7,3 8,3 11,6	$F_{2,76} = 0,72, P = 0,49^1$
Масса тела при рождении, г	3033,3 3400,0 3600,0	3122,8 3390,0 3767,5	3033,3 3650,0 3963,3	$F_{2,90} = 0,51, P = 0,60^1$

Гестационный возраст				$\chi^2_4=0,77, P=0,94^2$
Доношенный	0,9 23/25	0,9 37/39	1,0 8/8	
Недоношенный	0,0 1/25	0,0 1/39	0,0 0/8	
Переношенный	0,0 1/25	0,0 1/39	0,0 0/8	
Пондеральный индекс, г*100/см ³	2,2 2,4 2,6	2,3 2,5 2,6	2,4 2,5 2,5	$F_{2,87}=0,22, P=0,80^1$
Число предшествующих беременностей				$\chi^2_{10}=10,10, P=0,43^2$
0	0,0 1/23	0,2 11/58	0,2 3/12	
1	0,5 12/23	0,4 24/58	0,6 7/12	
2	0,3 7/23	0,3 15/58	0,1 1/12	
3	0,1 3/23	0,1 3/58	0,0 0/12	
4	0,0 0/23	0,1 4/58	0,1 1/12	
6	0,0 0/23	0,0 1/58	0,0 0/12	
7	0,0 0/23	0,0 0/58	0,0 0/12	
Число предшествующих родов				$\chi^2_6=6,18, P=0,40^2$
0	0,0 1/25	0,2 13/58	0,2 3/12	
1	0,7 18/25	0,5 29/58	0,6 7/12	
2	0,2 6/25	0,3 15/58	0,2 2/12	
3	0,0 0/25	0,0 1/58	0,0 0/12	
4	0,0 0/25	0,0 0/58	0,0 0/12	
Вскармливание на момент рождения: искусственное	0,3 6/21	0,3 8/31	0,3 2/7	$\chi^2_2=0,06, P=0,97^2$
Продолжительность грудного вскармливания, мес.	0,3 5,0 12,0	0,0 9,0 12,0	0,9 6,0 13,0	$F_{2,50}=0,03, P=0,97^1$
СД (мать): нет	1,0 29/29	1,0 59/61	1,0 14/14	$\chi^2_2=1,44, P=0,49^2$
Ожирение (мать): нет	1,0 29/29	1,0 59/61	0,9 13/14	$\chi^2_2=1,80, P=0,41^2$
СД (отец): нет	0,9 27/29	0,9 57/61	0,9 12/14	$\chi^2_2=0,99, P=0,61^2$
Ожирение (отец): нет	0,8 24/29	0,9 57/61	0,8 11/14	$\chi^2_2=3,75, P=0,15^2$

Примечание: приведены медианы и межквартильные значения для количественных признаков и абсолютные значения и доли для качественных признаков.

n — число наблюдений, ИМТ — индекс массы тела, zИМТ — z-скор индекса массы тела, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТС — тестостерон, КП — киспептин, НКБ — нейрокинин В, ДН — динорфин, СД — сахарный диабет.

¹ критерий Краскела-Уоллиса, ² критерий $\chi^2_{Pearson}$.

Note: The medians and interquartile values for quantitative features and the absolute values and fractions for qualitative features are given.

n — number of observations, BMI — body mass index, zIMT — z-body mass index score, LH — luteinizing hormone, FSH — follicle-stimulating hormone, TC — testosterone, KP — kisspeptin, NKb — neurokinin B, DN — dynorphin, DM — diabetes mellitus.

¹ the Kruskal-Wallis criterion, ² the criterion $\chi^2_{Pearson}$.

большинство (23 из 27) имело 4–5 стадии полового созревания, а первая и вторая стадия не наблюдались. Среди подростков из второго и третьего клинических фенотипов имелись мальчики с различными стадиями полового созревания, при этом у мальчиков из второго класса реже всего выявлялись 4–5 стадии (16 из 41).

Учитывая непосредственную связь стадии полового созревания у мальчиков с уровнем тестостерона и наличие статистически значимых различий уровня тестостерона у подростков из трех выявленных клинических фенотипов, была исследована роль уровня тестостерона как предиктора принадлежности подростка к тому или иному клиническому фенотипу при помощи полиномиального логистического регрессионного анализа, результаты которого приведены в таблице 6. Предложенная модель смогла объяснить 8 % вариации зависимой переменной, что приближалось к средней выраженности эффекта. При сравнении шансов принадлежности подростков к иным клиническим фенотипам по сравнению со вторым

было выявлено, что более высокие показатели тестостерона плазмы крови повышали шансы отнесения подростка как к первому, так и к третьему клиническому фенотипам. С каждым увеличением уровня тестостерона плазмы на 1 нмоль/л отношение шансов нахождения подростка в первом клиническом фенотипе возрастало в 1,18 раз (95 % доверительный интервал: 1,02–1,37), а в третьем клиническом фенотипе — в 1,20 раз (95 % доверительный интервал 1,02–1,40).

Обсуждение

Целью настоящего исследования было изучение клинического разнообразия проявлений наиболее значимых осложнений ожирения у мальчиков-подростков. Приводятся сведения, согласно которым мальчики более подвержены развитию осложнений при ожирении [24], что обуславливает актуальность изучения выбранной группы подростков [24]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее частыми вариантами осложнений ожирения у мальчиков-подростков

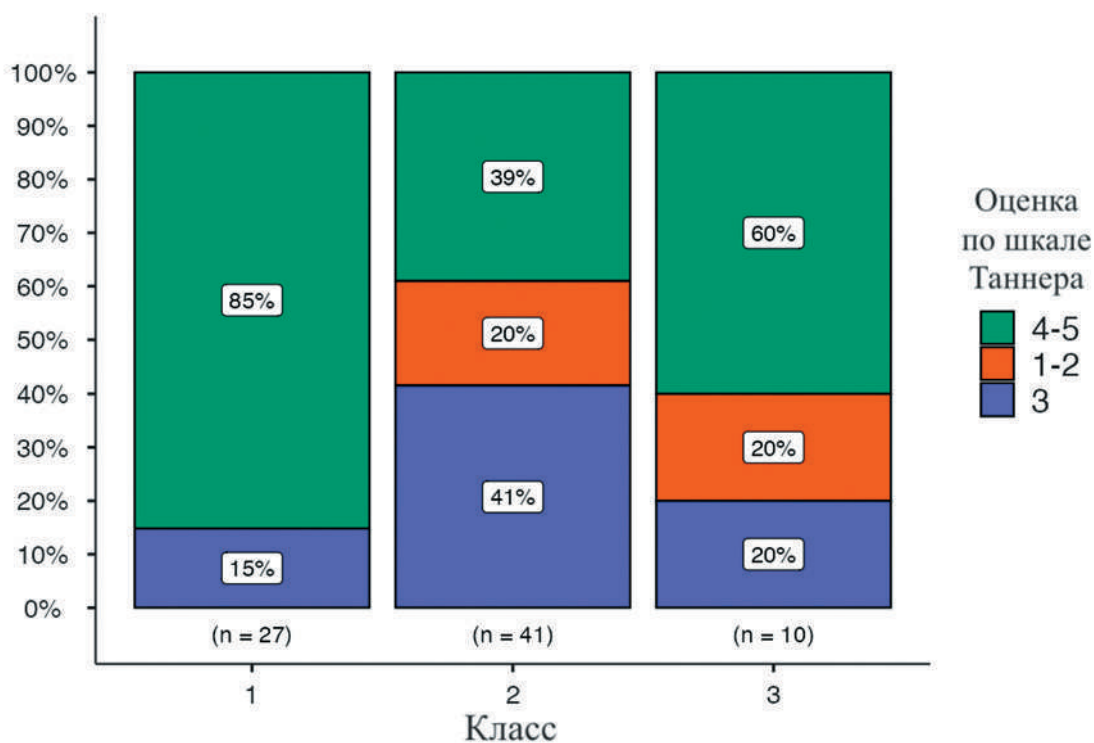


Рис. 3. Распределение оценок стадии полового созревания по шкале Таннера пациентов из каждого клинического фенотипа

Примечание: $c^2_{\text{Pearson}}(4) = 15,59, p = 3,62e-03, V_{\text{Cramer}} = 0,28, CI_{95} [0,00, 0,42], n_{\text{obs}} = 78, \text{Log}_e(BF_{01}) = -4,10, V_{\text{Cramer}}^{\text{Posterior}} = 0,26, CI_{95\%}^{\text{ETI}} [0,08, 0,39], a_{\text{Gunnel-Dickey}} = 1,00.$

Figure 3. Distribution of estimates of the stage of puberty on the Tanner scale of patients from each clinical phenotype

Note: $c^2_{\text{Pearson}}(4) = 15.59, p = 3.62e-03, V_{\text{Cramer}} = 0.28, CI_{95} [0.00, 0.42], n_{\text{obs}} = 78, \text{Log}_e(BF_{01}) = -4.10, V_{\text{Cramer}}^{\text{Posterior}} = 0.26, CI_{95\%}^{\text{ETI}} [0.08, 0.39], a_{\text{Gunnel-Dickey}} = 1.00.$

Таблица 6. Результаты полиномиального логистического регрессионного анализа

Table 6. Results of the polynomial logistic regression analysis

Клинический фенотип	Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	p	Отношение шансов (ОШ)	95 % доверительный интервал	
						Нижний	Верхний
1–2	Константа	-2,398	0,8007	0,003	0,0909	0,0189	0,437
	Тестостерон плазмы, нмоль/л *	0,167	0,0736	0,024	1,1813	1,0227	1,365
3–2	Константа	-2,820	0,9038	0,002	0,0596	0,0101	0,350
	Тестостерон плазмы, нмоль/л *	0,181	0,0800	0,024	1,1979	1,0241	1,401

Примечание: Показатели соответствия модели: девиантность составила 96,2, AIC = 104, $R^2_{McF} = 0,0849$. *уровень в плазме.

Note: Model compliance indicators: deviation was 96.2, AIC = 104, $R^2_{McF} = 0.0849$. *plasma levels.

явились инсулинорезистентность, дислипидемия, НЖБП и артериальная гипертензия, что соответствует литературным данным [25, 26]. Выявленная в настоящем исследовании частота формирования инсулинорезистентности составила 86,5 %. Ранее проведенные исследования отмечали, что указанное осложнение ожирения наблюдается у подростков с частотой 50–62 % [27–29]. Выявленная в настоящем исследовании частота дислипидемии составила 65,3 %, что в целом согласуется с данными литературы, в которых приводятся показатели от 18 до 70 % [30–33]. НЖБП выявлена у 49 % обследованных мальчиков-подростков, что также соответствует литературным данным, указывающим на частоту данного осложнения у подростков с ожирением в 36–45 % случаев [34–36]. Согласуется с литературными данными и частота диагностированной артериальной гипертензии как осложнения ожирения, составившая 36,5 %: приводятся сведения о том, что данное осложнение определяется у подростков с ожирением в 20–40 % наблюдений [37, 38].

Выявлены различные сочетания отдельных осложнений ожирения у подростков, что также согласуется с литературными данными [24, 39].

Принципиальной находкой настоящего исследования является выявление трех клинических фенотипов пациентов, отличающихся по склонности к развитию отдельных вариантов осложнений. Представители первого клинического фенотипа

имели в целом максимальную склонность к формированию осложнений, и максимальный риск отмечался у них в отношении развития артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. Указанное обстоятельство позволило охарактеризовать подростков из этой группы как пациентов с повышенным риском нарушений метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистых осложнений. В доступной литературе отсутствуют сведения о выделении подобного класса пациентов среди мальчиков-подростков с ожирением, однако наличие ассоциации между этими осложнениями ожирения известна [40, 41]. Увеличение доли жировой ткани и изменение распределения жировой ткани в организме может снижать чувствительность к инсулину, что, в свою очередь, способствует развитию артериальной гипертензии [42, 43]. Примечательно, что взаимосвязь между артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью определяется не только при ожирении, но и при нормальной или избыточной массе тела [44–47].

Представителей второго выявленного нами клинического фенотипа мальчиков-подростков с ожирением можно было охарактеризовать как имеющих повышенную склонность к формированию метаболических нарушений в качестве осложнений ожирения (инсулинорезистентности, дислипидемии и НЖБП), однако не склонных к развитию артериальной гипертензии, что представляется весьма интересной находкой.

Представителей третьего выявленного клинического фенотипа можно было охарактеризовать как имеющих повышенный риск развития дислипидемий и НЖБП. Взаимная ассоциация дислипидемии и НЖБП у детей с ожирением описана в литературе [48, 49].

В целом пациенты второго и третьего клинических фенотипов, как более склонные к метаболическим осложнениям, укладываются в категорию лиц с «метаболически нездоровым» ожирением, и наличие подобного кластера среди мальчиков-подростков с ожирением было описано ранее в [50].

В ходе исследования было выявлено, что максимальная «трудность» формирования артериальной гипертензии в качестве осложнения ожирения определяется у представителей второго клинического фенотипа. По сравнению с представителями этого клинического фенотипа пациентов риск развития артериальной гипертензии у представителей первого и третьего клинических фенотипов был более высоким. При этом представители второго клинического фенотипа оказались самыми юными, чаще имели низкие показатели по шкале Таннера, а увеличение уровня тестостерона в крови явилось предиктором более высокой вероятности отнесения подростков к первому или третьему клиническому фенотипу по сравнению со вторым. Иными словами, более высокая вероятность формирования артериальной гипертензии в качестве осложнения ожирения отмечалась у подростков с более высокими показателями тестостерона и имевших более высокие стадии полового созревания. Известно, что тестостерон, уровень которого закономерно возрастает в ходе естественного прогрессирования пубертата у мальчиков, вместе с остальными андрогенами играет важную роль в регуляции артериального давления за счет нескольких механизмов. К ним относят влияние на объем циркулирующей крови, на ренин-ангиотензиновую систему, тонус сосудов и непосредственно на формирование отделов головного мозга, регулирующих артериальное давление [51–54]. Нельзя однозначно судить о том, является ли более высокий риск развития АГ у мальчиков-подростков с ожирением на фоне прогрессирования пубертата исключительно эффектом андрогенов, так как уровень тестостерона в плазме может косвенно отражать совокупность гормональных изменений присущих половому созреванию. Так, одним из компонентов прогресса пубертата является повышение уровня кортизола, который ассоциирован с показателями систолического и диастолического артериального давления у детей и подростков с ожирением, даже при учете

возраста, пола, стадии пубертата и z-скора ИМТ [55]. Другой составляющей являются изменения продукции соматотропного гормона, уровень которого также может быть ассоциирован с артериальной гипертензией [56, 57].

В ходе исследования была предпринята попытка выявить связь принадлежности пациентов к установленным клиническим фенотипам с важнейшими перинатальными факторами и данными семейного анамнеза, однако статистически значимых ассоциаций отмечено не было. Данное обстоятельство может отчасти объясняться подростковым возрастом, в течение которого доминирующими оказываются факторы, непосредственно связанные с половым развитием, маскируя возможное влияние иных факторов. Отсутствие статистически значимого влияния перинатальных факторов на риск формирования такого осложнения ожирения, как инсулинорезистентность, было отмечено ранее [58].

Для выявления признаков наличия прогностической роли компонентов системы KNDy (нейромедиаторов кинспептина, динорфина и нейрокина В) в формировании осложнений ожирения, было проведено сравнение выявленных клинических фенотипов по уровням перечисленных нейромедиаторов. Пациенты были обследованы с определением данных параметров в рамках участия в более обширном исследовании, результаты которого, раскрывающие роль системы KNDy в клинике ожирения у мальчиков-подростков были опубликованы нами ранее [12, 59]. При сравнении выявленных клинических фенотипов уровни нейромедиаторов значимо не различались, что свидетельствует о малой вероятности их прямой ассоциации с риском формирования тех или иных осложнений ожирения.

Достоинством настоящего исследования, как мы полагаем, является использование современных методов статистического анализа, основанных на математическом моделировании, что позволило обеспечить валидность и хорошую интерпретируемость результатов.

Однако следует признать и наличие ряда ограничивающих факторов, которые важно учесть при интерпретации результатов. Прежде всего, полученные результаты следует трактовать с некоторой осторожностью, так как они были получены при обследовании специфической выборки: мальчиков-подростков 14–17 лет с ожирением. Как следствие, возможность экстраполяции этих результатов в отношении иных категорий детей с ожирением является спорной и требует дальнейшего изучения. Следует также учесть ограниченную численность выборки, и, хотя для применения методики Раша численность выборки не регламентирована и не

играет решающей роли, можно предположить, что обследование более многочисленного контингента позволило бы получить более устойчивые результаты. Необходимо принять во внимание, что основным источником информации о семейном анамнезе, анамнезе заболевания являлся опрос подростков и их родителей, что неизбежно сопряжено с ошибкой воспроизведения. Однако крайне маловероятно, чтобы информация, полученная от пациентов с различными осложнениями, была систематически искажена, и поэтому ошибка воспроизведения информации, даже при ее наличии, не могла иметь дифференцированный характер и значимо повлиять на результаты анализа. Кроме того, полученные данные анамнеза тщательно верифицировались анализом доступной медицинской документации. Также стоит отметить, что мальчики-подростки с ожирением, участвовавшие в исследовании, были направлены для обследования в специализированное медицинское учреждение и, следовательно, могли иметь более сложную клиническую картину заболевания.

С учетом указанных ограничений, исследование имеет клиническое значение. Сведения о неоднородности выраженности осложнений у подростков с ожирением могут использоваться для рационализации диагностики пациента и подборе методик интервенции, направленных сразу на комбинированную профилактику ведущих осложнений.

Заключение

В ходе исследования описаны дискретные клинические фенотипы мальчиков-подростков с ожирением, имеющих различные степени риска формирования отдельных осложнений. Уровень тестостерона и стадия полового развития имеют прогностическое значение в отношении развития клинического фенотипа, характеризующегося повышенной склонностью к формированию артериальной гипертензии. Более глубокое понимание структуры осложнений позволит дополнительно индивидуализировать пациент-ориентированный подход к терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Bixby H, Mishra A, Martinez AR. Worldwide levels and trends in childhood obesity. In: Moreno LA, editor. *Childhood Obesity*. San Diego: Academic Press; 2025. p. 21–40.

2. Cunningham SA, Hardy ST, Jones R, et al. Changes in the incidence of childhood obesity. *Pediatrics*. 2022;150(2): 1–10. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-053708>

3. Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P, et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9- year- old children from 36 countries: The World Health Organization European childhood obesity surveillance initiative — COSI 2015–2017. *Obesity Reviews*. 2021;22:1–15. <https://doi.org/10.1111/obr.13214>

4. Jha S, Mehendale AM. Increased incidence of obesity in children and adolescents post-COVID-19 pandemic: a review article. *Cureus*. 2022;14(9):1–8. <https://doi.org/10.7759/cureus.29348>

5. Boswell N, Byrne R, Davies PSW. Aetiology of eating behaviours: a possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;95:438–448. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.020>

6. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and adolescent obesity: a review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8:581461. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>

7. Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Болотова Н. В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;5:67–83.

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Clinical guidelines «Obesity in children». *Problems of Endocrinology*. 2021;5:67–83. (In Russ.)

8. Camilleri M, Malhi H, Acosta A. Gastrointestinal complications of obesity. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1656–1670. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.052>

9. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International J of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>

10. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The signaling pathways in obesity-related complications. *J Cell Commun Signal*. 2024;18(2):e12039. <https://doi.org/10.1002/ccs3.12039>

11. Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Research Reviews*. 2021;67:101268. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101268>

12. Nikitina IL, Vtomnikova NI, Kelmanson IA. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: a cluster analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2024;183(4):1571–1584. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05406-1>

13. Ahanchi NS, Hadaegh F, Alipour A, et al. Application of latent class analysis to identify metabolic syndrome components patterns in adults: tehran lipid and glucose study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1572. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38095-0>

14. Andreacchi AT, Oz UE, Bassim C, et al. Clustering of obesity-related characteristics: a latent class analysis from the Canadian longitudinal study on aging. *Preventive*

medicine. 2021;153:106739. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106739>

15. Hendryx M, Dinh P, Chow A, et al. Lifestyle and psychosocial patterns and diabetes incidence among women with and without obesity: a prospective latent class analysis. *Prev Sci*. 2020;21(6):850–860. <https://doi.org/10.1007/s1121-020-01130-6>

16. Kim S, Cho S, Nah EH. The patterns of lifestyle, metabolic status, and obesity among hypertensive Korean patients: a latent class analysis. *Epidemiology and health*. 2020;42:2020061. <https://doi.org/10.4178/epih.e2020061>

17. Tricò D, McCollum S, Samuels S, et al. Mechanistic insights into the heterogeneity of glucose response classes in youths with obesity: a latent class trajectory approach. *Diabetes Care*. 2022;45(8):1841–1851. <https://doi.org/10.2337/dc22-0110>

18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of Disease in Childhood*. 1970;45(239):13. <https://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>

19. Merg F, Filliol D, Usynin I, et al. Big dynorphin as a putative endogenous ligand for the kappa-opioid receptor. *Journal of neurochemistry*. 2006;97(1):292–301. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03732.x>

20. Bond T, Yan Z, Heene M. Applying the Rasch model: fundamental measurement in the human sciences (4th ed.). Boca Raton: Routledge; 2020. 376 p.

21. Linacre J. What do infit and outfit, mean-square and standardized mean? *Rasch Meas Trans*. 2002;16(2):878.

22. Ellis PD. The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 173 p.

23. Jamovi. The jamovi project (Version 2.3) [Internet]; 2022 [cited 2025 Jun 6]. Available from: <https://www.jamovi.org>

24. Obita G, Alkhatib A. Disparities in the prevalence of childhood obesity-related comorbidities: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1–16. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.923744>

25. Alkhatib A, Obita G. Childhood obesity and its comorbidities in high-risk minority populations: prevalence, prevention and lifestyle intervention guidelines. *Nutrients*. 2024;16(11):1730. <https://doi.org/10.3390/nu16111730>

26. Sharma V, Coleman S, Nixon J, et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obesity Reviews*. 2019;20(10):1341–1349. <https://doi.org/10.1111/obr.12904>

27. Chhabra S, Chhabra S, Patil R, et al. 2073-LB: Unveiling the hidden — insulin resistance and cardiometabolic risks in overweight adolescents. *Diabetes*. 2024;73.

28. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, et al. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC public health*. 2010;10:318. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-318>

29. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2427–2432.

30. Altaan EA, Alsarraf Z, Abow FH. The prevalence of dyslipidemia in pediatric obesity and its relation to life style of obese children: prevalensi dislipidemia pada obesitas anak dan hubungannya dengan gaya hidup anak obesitas. *Indonesian Journal on Health Science and Medicine*. 2025;2(1):1–12. <https://doi.org/10.21070/ijhsm.v2i1.63>

31. Dündar İ, Akıncı A. Frequency of dyslipidemia and associated risk factors among obese children and adolescents in Turkey. *Innovative Journal of Pediatrics*. 2022;32(3):1–10. <https://doi.org/10.5812/ijp-122937>

32. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European white children and adolescents. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0868-y>

33. Soheilipour F, Geram F. Lipid profile and the frequency of dyslipidemia in Iranian adolescents with severe obesity, who were candidates for bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2024;34(2):618–624. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-07038-8>

34. Atwa H, Labib J, Abd-Allah H, et al. Clinical and biochemical predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *International Journal of Pediatrics*. 2022;10:15583–15593. <https://doi.org/10.22038/IJP.2022.62321.4769>

35. Hazer İ, Kabukçu HO, Yağcı M, et al. The association of lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *Turk pediatri arsivi*. 2020;55(3):263–269. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatri-Ars.2020.65148>

36. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Arch Dis Child*. 2021;106(1):3–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318063>

37. Jeong SI, Kim SH. Obesity and hypertension in children and adolescents. *Clinical hypertension*. 2024;30(1):23. <https://doi.org/10.1186/s40885-024-00278-5>

38. Martyniak A, Drożdż D, Tomasik PJ. Classical and alternative pathways of the renin-angiotensin-aldosterone system in regulating blood pressure in hypertension and obese adolescents. *Biomedicine*. 2024;12(3). <https://doi.org/10.1186/s40885-024-00278-5>

39. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(4):253–263. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00033-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00033-X)

40. Maffei C, Banzato C, Brambilla P, et al. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children. *Nutrition*,

- Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(4):266–273. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.04.005>
41. Pastucha D, Talafa V, Malincikova J, et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood — a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(1):77–81. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.013>
42. Zhang T, Zhang H, Li S, et al. Impact of adiposity on incident hypertension is modified by insulin resistance in adults. *Hypertension*. 2016;67(1):56–62. <https://doi.org/10.5555/20163040167>
43. Toft I, Bønaa KH, Jenssen T. Insulin resistance in hypertension is associated with body fat rather than blood pressure. *Hypertension*. 1998;32(1):115–122. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.1.115>
44. Zemel MB. Insulin resistance, obesity and hypertension: an overview. *The Journal of Nutrition*. 1995;125:1715–1717.
45. Castro L, Brant L, Diniz MdF, et al. Association of hypertension and insulin resistance in individuals free of diabetes in the ELSA-Brasil cohort. *Scientific Reports*. 2023;13(1):9456. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35298-y>
46. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in Essential Hypertension. 1987;317(6):350–357. <https://doi.org/10.3390/jcm14196890>
47. Zou Y, Ye H, Xu Z, et al. Obesity, sarcopenia, sarcopenic obesity, and hypertension: mediating role of inflammation and insulin resistance. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2025;80(3):284. <https://doi.org/10.1093/gerona/glae284>
48. Torres-Peña J, Larriva AA-D, Alcalá-Díaz J, et al. Different dietary approaches, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a literature review. *Nutrients*. 2023;15:1–17. <https://doi.org/10.3390/nu15061483>
49. Ziamanesh F, Mohammadi M, Ebrahimpour S, et al. Unraveling the link between insulin resistance and Non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): a narrative review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2023;22:1083–1094. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01293-3>
50. Вторникова Н. И., Никитина И. Л., Кельмансон И.А. Гетерогенность метаболических фенотипов у мальчиков-подростков с экзогенно-конституциональной формой ожирения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;6:20–30. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30>
- Vtornikova NI, Nikitina IL, Kelmanson IA. Heterogeneity of metabolic phenotypes in adolescent boys with obesity due to excess calories. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(6):20–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-20-30>
51. Quinkler M, Bujalska IJ, Kaur K, et al. Androgen receptor-mediated regulation of the α -subunit of the epithelial sodium channel in human kidney. *Hypertension*. 2005;46(4):787–798. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000184362.61744.c1>
52. Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31(1):435–439.
53. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199–1208.
54. Kienitz T, Quinkler M. Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney & blood pressure research*. 2008;31(2):71–79. <https://doi.org/10.1159/000119417>
55. Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, et al. Correlation between cortisol and components of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37(1):51–56. <https://doi.org/10.1007/s40618-013-0014-0>
56. Ohshima H, Adachi H, Enomoto M, et al. Association between growth hormone and hypertension in a general population. *Hypertension Research*. 2020;43(12):1430–1436. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0500-7>
57. Aytaç Kaplan EH, Kocabay Sütçü Z, Soyaltın E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with recombinant growth hormone treatment. *JPEM*. 2024;37(1):69–73. <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0396>
58. Jurkovičová J, Hirošová K, Vondrová D, et al. The prevalence of insulin resistance and the associated risk factors in a sample of 14–18-year-old Slovak adolescents. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(3):909. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030909>
59. Никитина И. Л., Кельмансон И. А., Вторникова Н. И., Васильева Е. Ю. Гетерогенность уровней гормонов гонадной оси у мальчиков-подростков с ожирением. *Лечащий врач*. 2025;28(4):59–69. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>
- Nikitina IL, Kelmanson IA, Vtornikova NI, Vasilyeva EY. Gonadal axis hormones heterogeneity in obese adolescent boys. *Lechashchij vrach*. 2025;28(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.009>

Сведения об авторах:

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вторникова Наталья Игоревна — ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кельмансон Игорь Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Irina L. Nikitina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of children's diseases with clinics, Therapeutic faculty of the Institute for medical education of Almazov National Medical Research Centre;

Natalia I. Vtornikova, MD, Assistant of the Department of children's diseases with clinics, Therapeutic faculty of the Institute for medical education of Almazov National Medical Research Centre;

Igor A. Kelmanson, MD, DSc, Professor, Department of children's diseases with clinics, Therapeutic faculty of the Institute for medical education of Almazov National Medical Research Centre.